

---

# Synthèse de dérivés de l'acide nonactique: études de méthodes pour introduire diastéréosélectivement des chaînes hydrophobes sur la nonactine

---

Thèse présentée à la Faculté des Sciences

Institut de Chimie

Université de Neuchâtel

Pour l'obtention du grade de docteur ès Sciences par

**François Loiseau**

Chimiste diplômé de l'Université de Reims Champagne-Ardennes pour l'obtention du titre  
de Docteur ès Sciences

Acceptée sur proposition du jury :

Prof. Reinhard Neier  
Prof. Thomas Ward  
Prof. Peter Kündig  
Prof. Paul Knochel

Université de Neuchâtel, directeur de thèse  
Université de Neuchâtel, rapporteur  
Université de Genève, rapporteur  
Ludwig-Maximilians-Universität München, rapporteur

Soutenue le 18 Octobre 2006

Université de Neuchâtel  
Faculté des Sciences



## IMPRIMATUR POUR LA THESE

# Synthèse de dérivés de l'acide nonactique: études de méthodes pour introduire diastéréosélectivement des chaînes hydrophobes sur la nonactine

## François LOISEAU

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, P. Kündig (Genève)  
et P. Knochel (Münich D)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 14 décembre 2006

Le doyen :  
J.-P. Derendinger

UNIVERSITE DE NEUCHATEL  
FACULTE DES SCIENCES  
Secrétariat-décanat de la faculté  
Rue Emile-Argand 11 - CP 158  
CH-2009 Neuchâtel



Ce travail a été effectué de novembre 2002 à décembre 2006 à l'institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel sous la direction du Prof. Reinhard Neier. Je tiens tout particulièrement à le remercier pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans son groupe sur un sujet présentant un réel défi, et pour m'avoir donné la liberté d'action nécessaire à mon émancipation scientifique. Enfin je tiens à le remercier pour son amitié ses précieux conseils dans divers domaines.

J'adresse mes sincères remerciements aux Profs. Thomas Ward, Peter Kündig et Paul Knochel qui ont pris le temps de lire et de corriger mon manuscrit, et qui m'ont ainsi apporté de nouvelles connaissances.

Je remercie les étudiants de 4<sup>ème</sup> année Julie Jeanneret-Gris, Déborah Mathis et Inga Zaitzeva. Je les remercie chaleureusement d'avoir eu la patience de travailler avec moi sur une chimie pas toujours facile. Merci à Julie pour les bons moments que nous avons passés. Finalement, je tiens à remercier mon apprentie de 2<sup>ème</sup> année, Solenne Elzingre, pour le travail qu'elle a effectué avec moi durant sa deuxième année d'apprentissage.

Je remercie tous les membres passés et présents de notre groupe, le Dr. Anne Bourry, Akane Hartenbach, Dr. Sébastien Lanaspèze, Ana-Maria Buciumas, Ramakrishnan Valliyanagam, Valeria Botomei, Beat Herzog, Dr. Sabine Gacond, Dr. Olivier Vallat, Dr. Sylvain Burger, Damien Thévenin, Vsevolod Khlebnikov, Laurette Schmitt, Gisela Chavez Zambrano et Joanne Weber.

J'adresse mes remerciements aux membres de l'institut de chimie ayant animé ma vie à Neuchâtel, en particulier Julie Jeanneret-Gris et le Dr. Anton Knyazev, mais aussi le Dr. Mustapha Tiouabi, Dr. David Scanu, Dr. Sébastien Lanaspèze, Ana-Maria Buciumas, Valliyanagam Ramakrishnan, Beat Herzog et Inga Zaitzeva. Je les remercie pour leur amitié, leur aide et leurs conseils.

Mes pensées vont également à tous les autres étudiants doctorants et post-doctorants et membres du personnel.

Des remerciements particuliers aux différents services analytiques de l'institut de chimie.

Tout d'abord l'équipe du service rayons X, particulièrement le Prof. Helen Stoeckli-Evans, pour sa disponibilité son aide et sa gentillesse, le Dr. Antonia Neels et le Dr. Gaël Labat.

Le service de spectroscopie de masse avec les Dr. Bernard Jean-Denis Dr. Laura Gonzales Cuervo, Dr. Eliane Abou-Mansour et Dr. Nicolas Mottier.

Le service de masse haute résolution de l'université de Fribourg, Freddy Nydegger et l'HES de Fribourg pour les analyses élémentaires.

Le service de spectroscopie RMN 400 MHz avec Heinz Bursian et le Dr. Claude Saturnin. Je les remercie pour les diverses discussions que nous avons entretenues.

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

Un grand merci de tout mon cœur à ma famille, en particulier mes parents, pour m'avoir toujours soutenu et m'avoir laissé choisir ma vie et ma carrière. Je leur dédie ce travail, ainsi qu'à mes grands-parents. J'ai une pensée particulière pour ma grand-mère Paulette, sans qui je n'aurais jamais été aussi loin dans mes études.

*'Pose une question et tu seras stupide cinq minutes, ne te pose pas la question et tu seras  
stupide pour toujours'*



## Abbréviations

AE : analyses élémentaires ; all : allyle ; APCI : *Atmospheric Pressure Chemical Ionization* ; APPI : *Atmospheric Pressure Photoionization* ; aq. : aqueux ; atm. : atmosphère, BB : 4-bromobenzyle ; BnI : iodure de benzyle ; cat. : catalytique ; CCM : chromatographie sur couche mince ; CG : chromatographie en phase gazeuse ; CoA : coenzyme A ; DEAD : diéthyl azodicarboxylate ; DPTS : 4-(diméthylamino)pyridinium toluène-para-sulfonate ; Eb : point d'ébullition ; EDCI : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide ; ee : excès énantiomérique ; EI : *electronic impact* ; eq. : équivalent(s) ; ESI : *Electron Spray Ionization* ; FID : *Flame Ionization Detector* ; h : heure(s) ; hex : hexyle ; HMDO : hexaméthylsiloxane ; HPLC : *High Performance Liquid Chromatography* ; HR-MS : *High Resolution Mass Spectroscopy* ; IR : infrarouge ; litt. : littérature ; Mes : mésityl ; min. : minute(s) ; NOESY : *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy* ; ppm : parties par million ; py : pyridine ; rac : racémique ; RMN : Résonance magnétique nucléaire ; Rf : facteur de rétention ; RX : rayons X ; sat. : saturé ; (sia)<sub>2</sub>BH : Di-*sec*-isoamylborane ; SM : spectroscopie de masse ; T.A. : température ambiante ; TMEDA : tétraméthyléthylènediamine ; UV : ultraviolet.

Les abréviations des réactifs chimiques sont celles qui sont habituellement utilisées en chimie organique, décrites par Daub <sup>[1]</sup>.

# Table des Matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. RÉSUMÉ</b> .....  | <b>1</b>  |
| 1.1. RÉSUMÉ .....   | 1         |
| 1.2. SUMMARY .....  | 2         |
| <b>2. INTRODUCTION GÉNÉRALE</b> .....   | <b>3</b>  |
| 2.1. LE DÉFIT DE LA CHIMIE POUR LA SOCIÉTÉ MODERNE .....                                    | 3         |
| 2.2. APERÇU DE LA CHIMIE ORGANIQUE ET DE SON IMPORTANCE .....                               | 4         |
| <b>3. INTRODUCTION DE LA NONACTINE</b> .....  | <b>6</b>  |
| 3.1. LA FAMILLE DES POLYCÉTIDES .....   | 6         |
| 3.2. STRUCTURE DE LA NONACTINE ET SES COMPLEXES .....                                       | 8         |
| 3.3. PROPRIÉTÉS ANTIBIOTIQUES DES MACROTÉTRALIDES .....                                     | 12        |
| 3.4. LES IONOPHORES ET LEUR RÔLE DANS LE TRANSPORT MEMBRANAIRE .....                        | 13        |
| <b>4. ÉTUDE DE LA BIOSYNTHÈSE DE LA NONACTINE</b> .....                                     | <b>19</b> |
| 4.1. EXPÉRIENCES PAR MARQUAGE ISOTOPIQUE (FEEDING EXPERIMENTS) .....                        | 19        |
| 4.2. ÉTUDES BIOCHIMIQUES .....  | 25        |
| <b>5. SYNTHÈSES TOTALES DE LA NONACTINE</b> .....   | <b>29</b> |
| 5.1. SYNTHÈSES DE L'ACIDE NONACTIQUE .....  | 29        |
| 5.1.1. A partir de précurseurs furaniques .....   | 29        |
| 5.1.2. A partir de dérivés du 7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-ène, produits de Diels-Alder ..... | 33        |
| 5.1.3. A partir d'un acide aminé .....  | 37        |
| 5.1.4. A partir de carbohydrates (sucres) .....   | 38        |
| 5.1.5. A partir de substrats insaturés impliquant des réactions de cyclisation .....        | 43        |
| 5.1.6. Résolutions de l'acide nonactique racémique .....                                    | 58        |
| 5.2. SYNTHÈSES DE LA NONACTINE <b>8A</b> .....  | 58        |
| <b>6. LES SENSEURS</b> .....  | <b>61</b> |
| 6.1. LES ÉLECTRODES SÉLECTIVES D'IONS (ISES) .....  | 61        |
| 6.2. LES MICROCAPTEURS CHIMIQUES CHEMFETS .....   | 64        |
| 6.3. L'IMPORTANCE DE LA LIPOPHILICITÉ DES IONOPHORES .....                                  | 66        |
| <b>7. BUT DU TRAVAIL</b> .....  | <b>68</b> |
| <b>8. ÉTUDE DE LA FAISABILITÉ</b> .....   | <b>69</b> |
| <b>9. SYNTHÈSE DE FURANES 2-SUBSTITUÉS</b> .....  | <b>72</b> |
| 9.1. INTRODUCTION DE LA CHAÎNE PORTANT UN GROUPE ALCOOL EN POSITION $\beta$ .....           | 72        |
| 9.2. PROTECTION DE LA FONCTION ALCOOL .....   | 74        |
| <b>10. SYNTHÈSE DE FURANES 2,5-DISUBSTITUÉS</b> .....                                       | <b>75</b> |
| 10.1. RÉACTIONS RADICALAIRES DANS LES CONDITIONS DE BACIOCCHI .....                         | 75        |
| 10.2. MALONISATION / DÉCARBÉTHOXYLATION .....   | 77        |
| 10.3. UTILISATION DU XANTHATE .....   | 78        |
| 10.4. RÉSUMÉ DES DIFFÉRENTES SYNTHÈSES MULTI ÉTAPES .....                                   | 81        |
| <b>11. SYNTHÈSE DE TÉTRAHYDROFURANES 2,5-DISUBSTITUÉS</b> .....                             | <b>82</b> |
| 11.1. RÉDUCTION DES DÉRIVÉS DU SYLVANE, ANALOGUES SIMPLES DE L'ACIDE NONACTIQUE .....       | 82        |
| 11.2. RÉDUCTION DES ANALOGUES PROCHES DE L'ACIDE NONACTIQUE .....                           | 89        |
| <b>12. SYNTHÈSE DE DIMÈRES ET LACTONES</b> .....  | <b>93</b> |
| 12.1. TRAVAUX ANTÉRIEURS DU LABORATOIRE, MACROLACTONISATION .....                           | 93        |
| 12.2. SYNTHÈSE D'UN DIMÈRE LINÉAIRE SATURÉ .....  | 94        |

|  |              |
|--|--------------|
| <b>13. TENTATIVES D'ALKYLATION DES ANALOGUES VIA L'ÉNOLATE .....</b>   | <b>96</b>    |
| 13.1. TENTATIVES D'ÉNOLISATION DANS DES CONDITIONS STANDARD .....  | 96           |
| 13.2. UTILISATION D'ACIDES DE LEWIS .....  | 97           |
| <b>14. ÉNOLISATION AVEC DES AMIDURES DE L'HEXAMETHYLDISILASANE .....</b>   | <b>100</b>   |
| 14.1. TRAVAIL AVEC NAHMDS À LA TEMPÉRATURE DE -115°C .....   | 100          |
| 14.2. TRAVAIL AVEC NAHMDS À LA TEMPÉRATURE DE -78°C .....  | 105          |
| 14.3. ÉTUDE DE L'INFLUENCE DU MÉTAL DE L'AMIDURE .....   | 109          |
| 14.4. TRAVAIL AVEC KHMDS SUR DES MODÈLES $\alpha$ -METHYLÉS .....  | 110          |
| <b>15. BROMATION DES ANALOGUES SIMPLES .....</b>   | <b>114</b>   |
| 15.1. BROMATION VIA L'ESTER .....  | 114          |
| 15.2. RÉACTION DE HELL-VOLHARD-ZELINSKY .....  | 116          |
| 15.2.1. Réaction sur l'acides propanoïque .....  | 116          |
| 15.2.2. Réaction sur les analogues simples.....  | 116          |
| <b>16. ALKYLATION VIA UNE RÉACTION DE RÉTRO-MICHAEL INTRAMOLÉCULAIRE.....</b>                                    | <b>119</b>   |
| 16.1. SYNTHÈSE D'ACRYLATES VIA UNE RÉACTION DE RÉTRO-MICHAEL INTRAMOLÉCULAIRE .....                              | 119          |
| 16.2. INTRODUCTION D'UN HALOGÈNE PAR UN PROCÉDÉ 5-EXO-TRIG .....   | 120          |
| 16.3. SUBSTITUTION DE L'HALOGÈNE.....  | 124          |
| 16.3.1. Substitution nucléophile .....   | 124          |
| 16.3.2. Substitution radicalaire .....   | 126          |
| 16.3.3. Tentative de substitution radicalaire sans étain.....  | 128          |
| <b>17. ALKYLATION VIA DES THIONE-ESTERS.....</b>   | <b>130</b>   |
| 17.1. THIONATION DES ESTERS.....   | 130          |
| 17.2. ALKYLATION VIA DES THIONE-ÉNOLATES .....   | 133          |
| 17.3. RÉGÉNÉRATION DE LA FONCTION ESTER.....   | 137          |
| <b>18. ÉTUDE DE LA DIASTÉRÉOSÉLECTIVITÉ.....</b>   | <b>13139</b> |
| 18.1. DIASTÉRÉOSÉLECTIVITÉ DE LA MÉTHODE D'ALKYLATION VIA UNE RÉACTION DE RÉTRO-MICHAEL<br>INTRAMOLÉCULAIRE..... | 139          |
| 18.2. SYNTHÈSE SÉLECTIVE D'ANALOGUES 2,5-CIS DISUBSTITUÉS .....  | 141          |
| 18.2.1. Synthèse sélective d'analogues 2,5-cis disubstitués.....   | 141          |
| 18.2.2. Hydrogénation des différents produits d'alkylation et comparaison des diastéréoisomères obtenus<br>..... | 142          |
| <b>19. INTRODUCTION DE RAMIFICATIONS HYDROPHOBES.....</b>  | <b>144</b>   |
| 19.1. TENTATIVES DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS HYDROPHOBES DE L'ALLYLTRIBUTYLÉTAIN .....                                | 144          |
| 19.2. RÉACTION DE HECK SUR LES PRODUITS D'ALKYLATION .....   | 147          |
| 19.2.1. Synthèse de dérivés hydrophobes du 4-iodophénol .....  | 147          |
| 19.2.2. Couplages de Heck sur les produits d'alkylation.....   | 148          |
| 19.3. MÉTATHÈSE CROISÉE SUR LES PRODUITS D'ALKYLATION .....  | 150          |
| 19.3.1. Brève introduction de la réaction de métathèse .....   | 150          |
| 19.3.2. Réaction de métathèse sur les produits d'alkylation.....   | 152          |
| <b>20. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>  | <b>156</b>   |
| 20.1. CONCLUSIONS.....   | 156          |
| 20.2. PERSPECTIVES .....   | 158          |
| <b>21. PARTIE EXPÉRIMENTALE : GÉNÉRALITÉS.....</b>   | <b>160</b>   |
| 21.1. MÉTHODES ANALYTIQUES ET APPAREILS .....  | 160          |
| 21.1.1 Chromatographie.....  | 160          |
| 21.1.2 Spectroscopie infrarouge (IR).....  | 160          |
| 21.1.3 Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN).....   | 161          |
| 21.1.4 Spectroscopie de masse (SM).....  | 161          |
| 21.1.5 Analyses élémentaires (AE).....   | 162          |
| 21.1.6 Diffraction aux rayons X (RX).....  | 162          |
| 21.1.7 Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement .....  | 162          |
| 21.1.8 Hydrogénateurs .....  | 162          |

|  |            |
|--|------------|
| 21.2 SOLVANTS .....  | 162        |
| 21.2.1 Solvants standard.....  | 162        |
| 21.2.2 Solvants pour réactions .....   | 163        |
| 21.3 PRODUITS CHIMIQUES ET GAZ .....   | 164        |
| <b>22. PARTIE EXPÉRIMENTALE : SYNTHÈSES.....</b>   | <b>168</b> |
| 22.1 RÉACTIONS RADICALAIRES DANS LES CONDITIONS DE BACIOCCHI <sup>[168]</sup> .....              | 168        |
| 22.2. RÉACTIONS RADICALAIRES AVEC LE XANTHATE <sup>[179]</sup> .....                             | 176        |
| 22.3. SYNTHÈSE DU 2-PYRROLACÉTATE DE TERT-BUTYLE <sup>[171]</sup> .....                          | 180        |
| 22.4. RÉDUCTION DES ESTERS EN ALCOOL <sup>[158]</sup> .....                                      | 181        |
| 22.5. RÉACTION ENTRE LE FURANE ET L' OXYDE DE PROPYLÈNE <sup>[166]</sup> .....                   | 183        |
| 22.6. PROTECTIONS DE LA FONCTION ALCOOL.....   | 184        |
| 22.6.1. Benzylation <sup>[200]</sup> .....   | 184        |
| 22.6.2. Acétylation .....  | 186        |
| 22.6.3. Méthylation.....   | 187        |
| 22.6.4. Tert-Butyldiméthylsilylation <sup>[133]</sup> .....                                      | 188        |
| 22.7. SÉQUENCE MALONISATION/DÉCARBÉTHOXYLATION .....   | 189        |
| 22.7.1. Malonisation <sup>[158, 172, 174]</sup> .....  | 189        |
| 22.7.2. Décarbéthoxylation <sup>[178]</sup> .....  | 191        |
| 22.8. ALKYLATION PAR ÉNOLISATION DE FURANES POSSÉDANTS UNE FONCTION MÉTHYLESTER .....            | 194        |
| 22.9. HYDROGÉNATIONS CATALYTIQUES.....   | 197        |
| 22.9.1. Hydrogénations catalytiques des cycles aromatiques <sup>[184]</sup> .....                | 197        |
| 22.9.2. Tentatives d'hydrogénations sélectives furanes/O-benzyles .....                          | 202        |
| 22.10. SYNTHÈSE DE DIMÈRES LINÉAIRES .....   | 207        |
| 22.11. SYNTHÈSE DU (E)-1-iodo-hex-2-ène (323) <sup>[221]</sup> .....                             | 211        |
| 22.12. RÉACTIONS DE RÉTRO-MICHAEL.....   | 212        |
| 22.13. ALKYLATION DE <b>271</b> VIA L'ÉNOLATE GÉNÉRÉ PAR NAHMDS .....                            | 216        |
| 22.14. ALKYLATION DE <b>275</b> VIA L'ÉNOLATE GÉNÉRÉ PAR NAHMDS .....                            | 222        |
| 22.15. ALKYLATION DE <b>275</b> VIA L'ÉNOLATE GÉNÉRÉ PAR KHMDS .....                             | 224        |
| 22.16. BROMATION RADICALAIRE .....   | 229        |
| 22.17. SAPONIFICATION DES ESTERS <sup>[191]</sup> .....  | 231        |
| 22.18. RÉACTIONS DE HELL-VOLLHARDT-ZELINSKY <sup>[239]</sup> .....                               | 237        |
| 22.18.1. Essais sur des acides non fonctionnalisés.....  | 237        |
| 22.18.2. Réaction sur les modèles de l'acide nonactique .....                                    | 238        |
| 22.19. HALOGENOCYCLISATION 5-EXO-TET <sup>[240, 241]</sup> .....                                 | 241        |
| 22.20. SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES SUR LES $\alpha$ -HALOGENOESTERS .....                         | 246        |
| 22.21. SUBSTITUTIONS RADICALAIRES SUR LES $\alpha$ -HALOGENOESTERS .....                         | 252        |
| 22.21.1. Substitution radicalaire avec Bu <sub>3</sub> SnI <sup>[231]</sup> .....                | 252        |
| 22.21.2. Synthèses de sulfones pour les substitutions radicalaires sans étain.....               | 253        |
| 22.22. RÉACTIONS DE REFORMATSKY .....  | 255        |
| 22.23. THIONATION DES ESTERS.....  | 257        |
| 22.24. ALKYLATION DES THIONE-ESTERS .....  | 261        |
| 22.24.1. Composés obtenus avec LDA .....   | 261        |
| 22.24.2. Alkylation via des thione-énolates générées par tert-BuOK <sup>[266]</sup> .....        | 263        |
| 22.25. RÉGÉNÉRATION DES ESTERS À PARTIR DES THIONE-ESTERS .....                                  | 267        |
| 22.26. SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS HYDROPHOBES DE L'ÉTAIN .....  | 271        |
| 22.26.1. Synthèse de dérivés hydrophobes du toluène.....   | 271        |
| 22.26.2. Bromation et substitution du brome par l'étain.....                                     | 273        |
| 22.27. MÉTATHÈSE SUR LA CHAÎNE ALLYLIQUE .....   | 275        |
| 22.27.1. Synthèse du 1-hex-5-ényloxydodécane <sup>[298]</sup> .....                              | 275        |
| 22.27.2. Couplages avec les modèles <sup>[304]</sup> .....                                       | 276        |
| 22.28. PRÉPARATION DE DÉRIVÉS DE L'IODOBENZÈNE POUR LES RÉACTIONS DE HECK <sup>[286]</sup> ..... | 284        |
| 22.29. RÉACTIONS DE HECK.....  | 286        |
| 22.30. RÉACTIONS POUR L'ÉTUDE DE LA DIASTÉRÉOSÉLECTIVITÉ.....                                    | 291        |
| 22.30.1. Réduction de la liaison C-I par Bu <sub>3</sub> SnH .....                               | 291        |
| 22.30.2. Hydrogénations pour l'étude de la diastéréosélectivité .....                            | 293        |
| <b>23. ANNEXE .....</b>  | <b>296</b> |
| 23.1. REACTION DE HELL-VOLHARD-ZELINSKY .....  | 296        |
| <b>24. RÉFÉRENCES .....</b>  | <b>299</b> |



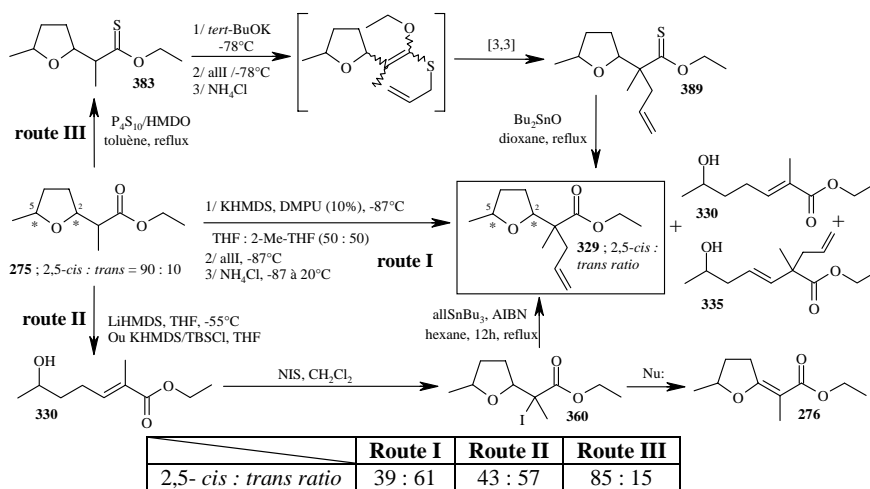
## 1. Résumé

## 1.1. Résumé

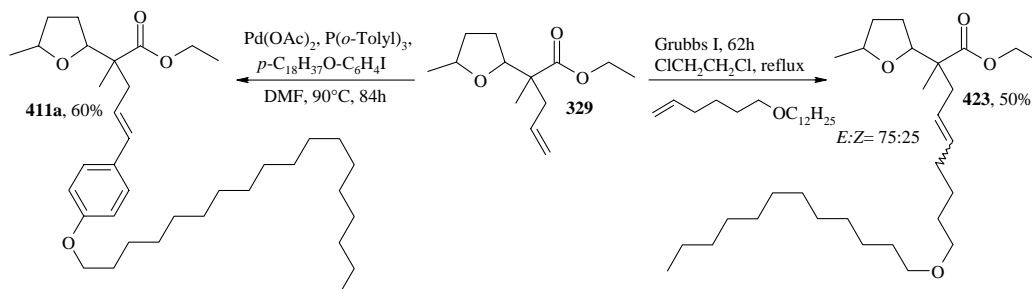
**Mots clés :** nonactine, couplage radicalaire, réaction de rétro-Michael, thionation, chaîne hydrophobe, senseur.

La nonactine est un antibiotique utilisé dans les électrodes sélectives d'ions ammonium. Notre objectif a été de développer des méthodes permettant de greffer des chaînes hydrophobes sur la nonactine, afin d'augmenter sa durée de vie dans la membrane semi-perméable des senseurs.

D'abord, des analogues simples de l'acide nonactique, tels que **275**, ainsi qu'un dimère linéaire, ont été synthétisés à partir de produits de départ peu coûteux. Ces dérivés ont été utilisés comme modèles afin d'évaluer les modifications possibles de la nonactine. Le défi de la transformation est de ne pas affecter les centres chiraux de la jonction de cycle *cis*. Trois principales routes ont été développées pour synthétiser **329** par greffage d'une chaîne allylique sur **275**. La route I, une méthode directe *via* l'énolate, est réalisée grâce au KHMDS comme base et l'iodure d'allyle. Cependant, parallèlement à **329**, les produits **330** et **335** sont formés *via* une réaction de rétro-Michael intramoléculaire menant à **330** et **335**. Deux routes alternatives ont alors été imaginées. La route II consiste en une séquence rétro-Michael, suivie d'une iodocyclisation 5-*exo-tet*, et d'une substitution radicalaire. La route III repose sur la chimie du thione-ester **383**. En maintenant à  $-78^{\circ}\text{C}$  la température du thione-énolate de **383**, généré par du *tert*-BuOK, le composé **329** a pu être obtenu avec un degré de diastéréosélectivité suffisant en faveur de la jonction de cycle *cis* (*cis* : *trans* = 85 : 15).



Finalement, le modèle **329** est transformé en dérivés hydrophobes **423** et **411a**, respectivement par métathèse croisée et par couplage de Heck.

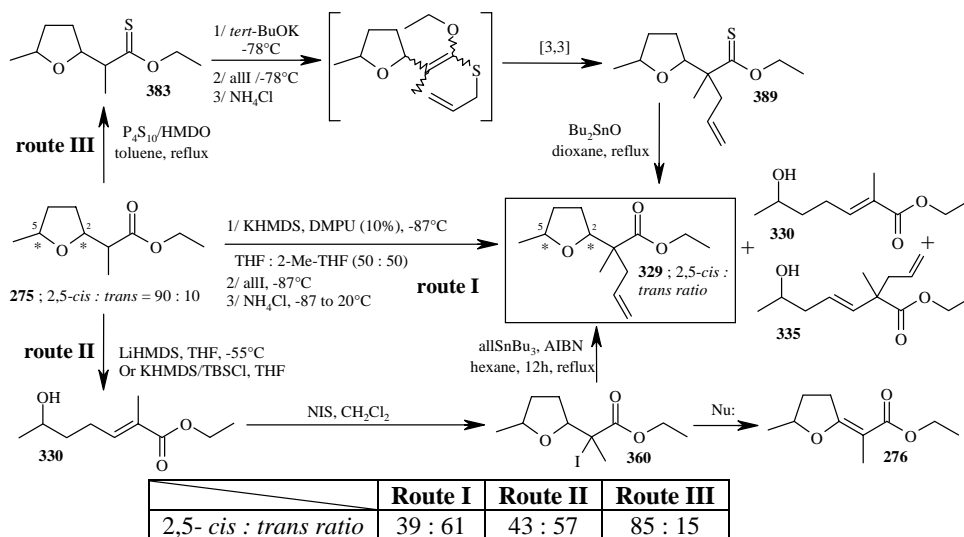


## 1.2. Summary

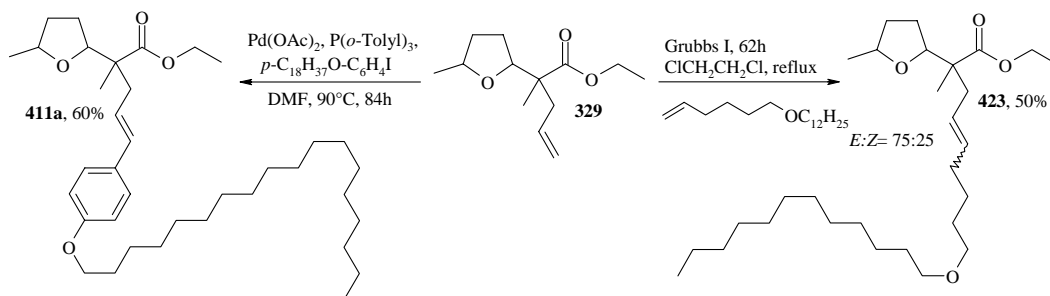
**Keywords :** nonactin, radical coupling, retro-Michael reaction, thionation, hydrophobic chain, sensor.

The antibiotic nonactin is used in ammonium ion selective electrodes. Our goal is to develop methods to introduce hydrophobic side chains on nonactin, in order to increase its life time in the semi permeable membrane of a sensor.

Simple nonactic acid derivatives such as **275**, and a dimer, were synthesized from cheap starting materials. In order to study the possibility of modifying nonactin, these derivatives were used as model compounds. The challenge is to maintain the chiral centres of the *cis* ring junction during the transformations. Three main routes were developed to synthesize **329** by adding an allylic chain on **275**. Route I, a direct method using enolate chemistry, was performed using KHMDS as a base and allyl iodide. As the intramolecular retro-Michael reaction leading to **330** and **335** can not be totally avoided, two multi steps methodologies were developed. Route II consists of a sequence of retro-Michael reaction, 5-*exo-tet* iodocyclisation, and radical substitution. Route III uses thione-ester chemistry. The thione-enolate of **383** was generated by *tert*-BuOK as a base. By maintaining the temperature below -78°C, this latter methodology leads to a sufficient degree of diastereoselectivity in favour of the expected *cis* ring junction of **329** (*cis* : *trans* = 85 : 15).



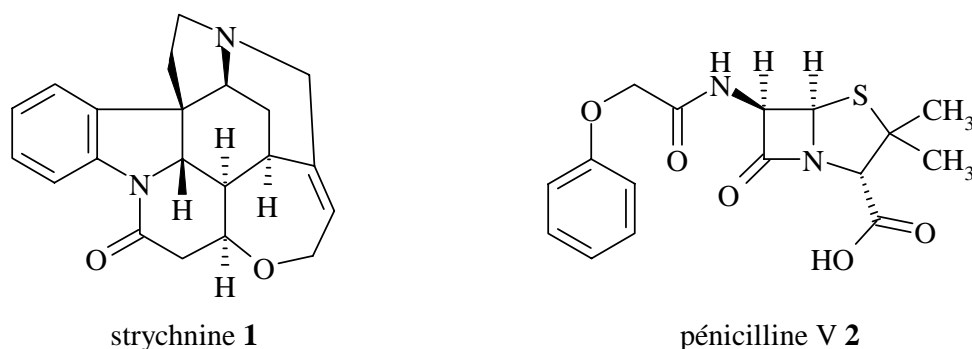
Finally, model **329** was successfully transformed into more hydrophobic derivatives, using either cross coupling metathesis or Heck coupling.



## 2. Introduction générale

### 2.1. Le déficit de la chimie pour la société moderne

Gaz moutarde, bombe atomique, naufrages des pétroliers, réchauffement climatique, pollution des sols, drogues, malnutrition et malformations ... tels sont les mots que "le chimique" peut inspirer à notre société, par opposition à la nature. Pourtant la caricature prônant une opposition entre le chimique mauvais et le naturel bon est trop simple (c'est le mythe du naturel). La nature est bien trop complexe pour être résumée en cette simple caricature. La strychnine **1** (extraite de la plante *Strychnos*) est un poison mortel, alors que la pénicilline V **2** (extraite de la bactérie *Penicillium notatum*), a sauvé de nombreuses vies contre les maladies infectieuses (Figure 1) <sup>[2]</sup>. Il va cependant de soit que les craintes de la société sont justifiées, la chimie doit être utilisée à bon escient si l'on veut redorer son blason.



**Figure 1 : Deux aspects du produit chimique naturel**

La notion d'environnement est une notion à la mode, l'homme utilise son environnement donc la nature, et le modifie pour assurer ses besoins. L'aménagement de la nature par l'industrialisation a fortement perturbé l'écosystème et les premiers effets visibles de ces perturbations sont à l'origine de cette mode. Aujourd'hui, il est bien ancré dans les esprits que les lois de marché actuelles basées sur la recherche du profit maximal ne sont pas viables à long terme.

Il y a donc des raisons d'espérer. Depuis plus de dix ans maintenant, les plus hautes organisations font la promotion d'un *développement durable* <sup>[3]</sup>. Cette préoccupation est devenue universelle. Il s'agit non seulement de poursuivre la recherche d'un plus grand bien être dans nos sociétés, mais aussi de répondre à la nécessité de lutter contre la pauvreté et d'amener les conditions de vie des plus démunis au niveau des meilleures nations (disparités Nord/Sud, développement économique), tout en tenant compte de la fragilité de la planète face aux activités humaines (impact sur le climat, la biodiversité, l'environnement) et de ses limites (énergies fossiles, eau). Les défis s'avèrent énormes et complexes, aussi les approches du développement durable sont multiples et les définitions nombreuses. Il faut un développement qui réponde aux besoins actuels sans obérer la capacité des générations futures à répondre aux leurs, c'est-à-dire qui soit socialement équitable, écologiquement durable et économiquement viable (les 3 "E" : équité, environnement, économie, ou en anglais les 3 "P" : *people, planet, profit*). Contribuer à une telle démarche apparaît comme un impératif, notamment dans notre domaine, la chimie. Les attentes se font de plus en plus pressantes de la part du grand public, des organismes réglementaires et de tous les secteurs industriels. Celles-ci sont d'autant plus justifiées que la chimie et les biotechnologies trouvent des applications dans tous les secteurs économiques et dans la résolution des problèmes

environnementaux. Les savoirs développés par ces sciences sont indispensables à la mise en place de procédés innovants <sup>[4]</sup>, de nouvelles valorisations des produits agricoles, de nouvelles sources énergétiques, ainsi qu'à la protection de la santé humaine, à la connaissance et à la préservation des équilibres écologiques. Mais au-delà des exigences, **le développement durable constitue pour la chimie une opportunité d'innovation et de progrès.** L'enseignement et l'industrie : création de nouveaux produits moins soumis à la concurrence internationale, mise au point de procédés compétitifs, développement de nouveaux marchés, amélioration de l'image de la chimie auprès du public, nouvel attrait des jeunes pour les métiers de la chimie. Nombreux sont les chimistes qui oeuvrent en ce sens avec toutes les parties concernées. Il faut privilégier les approches pluridisciplinaires, sources d'innovation, regroupant tous les domaines et tous les métiers.

## 2.2. Aperçu de la chimie organique et de son importance

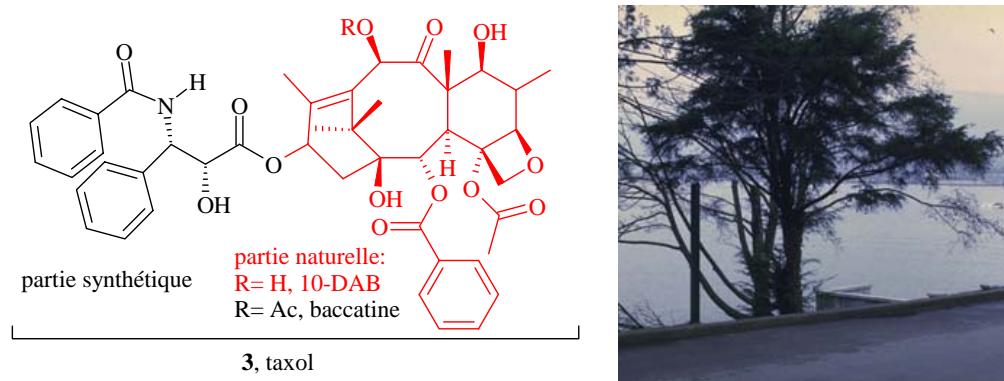
La chimie organique (chimie du vivant) est la chimie des composés du carbone. Une molécule organique contient toujours les éléments (atomes) carbone (C), hydrogène (H) et, assez souvent, les éléments oxygène (O) et azote (N). Plus rarement on rencontre les éléments chlore, brome, iode, phosphore, soufre ect. Jusqu'au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, les molécules organiques ne sont produites que par les organismes vivants (animaux, végétaux). On pensait alors que seule "la force vitale" permettait de les synthétiser. Mais, en 1827, un chimiste allemand, Friedrich Wöhler, réussit à synthétiser au laboratoire une molécule issue des animaux : l'urée. La synthèse organique était née. Le chimiste français Berthelot, prépare l'éthanol (alcool du vin), l'acétylène, le benzène. En 1845, Kolbe synthétise l'acide acétique (acide du vinaigre). En 1890, Fischer synthétise une molécule de toute autre complexité, le glucose. Ce XIX<sup>ème</sup> siècle est aussi celui des colorants, qui stimulent l'industrie, comme l'indigo par Bayer en 1878. Du point de vue fondamental, Kekulé découvre la quadrivalence du carbone et la formule développée du benzène. Le XX<sup>ème</sup> siècle constitue une explosion du domaine de la chimie organique, avec entre autre la synthèse de terpènes et de l'hémoglobine. De façon générale, on peut dire que la synthèse organique au XX<sup>ème</sup> siècle se divise en au moins trois étapes. D'abord, la synthèse de molécules naturelles, comme l'hème par Fischer en 1929, a permis de confirmer leurs structures par comparaison du produit synthétique avec le naturel. Ensuite, "l'ère Woodward" transforme la synthèse en un véritable défi intellectuel, poussé aux limites du faisable par rapport à la nature. En effet, après la seconde guerre mondiale, de talentueux chimistes comme Woodward et Corey ont développé la synthèse de molécules naturelles ou dérivées, de très haute complexité et d'importance thérapeutique incontestable <sup>[2]</sup>. Les exemples de l'ère Woodward parmi les plus marquants sont la strychnine en 1954, la prostaglandine en 1973, la Vitamine B12 (avec Eschenmoser) la même année, ou l'érythromycine A en 1981. Enfin, le XX<sup>ème</sup> siècle a rendu systématique l'analyse rétrosynthétique. L'apprentissage qui en découle a permis de développer et tester de nouvelles méthodes, c'est-à-dire de nouveaux outils de synthèse. De ce fait, il faut différencier les molécules synthétisées à l'échelle d'un laboratoire en guise d'apprentissage, tel que la strychnine, et celles produites à l'échelle industrielle, comme certaines vitamines ( $\beta$ -carotène), la prostaglandine, les colorants (indigo) ou les parfums (essence de rose). Le XXI<sup>ème</sup> siècle quant à lui s'annonce comme celui des collaborations pluridisciplinaires, indispensables pour comprendre les mécanismes de la vie, trouver de nouveaux matériaux, et tenir compte du développement durable.

La vie est écrite dans un langage chimique. Si nous voulons analyser, imiter et influencer les processus biologiques, il faut pouvoir observer les interactions au niveau moléculaire. On distingue trois grandes classes de biopolymères. La nature a choisi l'ADN et l'ARN, robustes et souples, pour stocker et transcrire l'information. Elle a développé et sélectionné des

protéines pour catalyser et construire des structures, transporter des molécules et contrôler des chaînes de message. La nature utilise aussi les polysaccharides aussi bien pour stocker et produire de l'énergie, couvrir les surfaces des cellules (groupes sanguins), et identifier les cellules de différents organismes.

En regardant la liste des substances de Swissmedic, on s'aperçoit que la plupart des molécules actives contenues dans les médicaments sont des composés organiques, capables d'agir chimiquement sur des procédés biologiques. La découverte de ces molécules a souvent pour origine la nature, des moyens de défense des plantes, animaux ou bactéries à un stimulus ou une maladie donnée. Cependant, pour créer un médicament, il faut fabriquer et très souvent modifier et adapter ces molécules. La chimie organique permet de reproduire les molécules naturelles en quantité suffisante, ou de créer des nouvelles molécules non naturelles (synthétiques).

Le taxol **3**<sup>[5]</sup>, utilisé dans la chimiothérapie des cancers de l'utérus et du sein, est isolé avec un faible rendement à partir de l'écorce de bois d'if du pacifique appelé *Taxus brevifolia* (Figure 2). Pour être préparé en plus grosse quantité, le chimiste propose une version semi-synthétique du taxol **3**. La partie la plus complexe, la baccatine (Figure 2, en rouge, R= Ac), est greffée par le chimiste à la partie entièrement synthétique de droite (Figure 2, en noir)<sup>[6]</sup>. Il est possible d'extraire de plus grosses quantités de 10-déacétylbaccatine (10-DAB, Figure 2, en rouge, R= H), à partir d'aiguilles et de rameaux d'autres espèces d'if cultivées en milieu agricole (1g de 10-DAB extrait par kg d'aiguille). Le chimiste organicien peut alors transformer la 10-DAB naturelle en baccatine, par "acétylation". Cet exemple du taxol **3** représente toutefois la limite des capacités. En effet, la nature ne peut pas produire des quantités de **3** suffisantes, et sa complexité rend sa synthèse totale à grande échelle très délicate. Bon nombre des recherches en cours visent à trouver des produits de remplacement au taxol **3**, ou à améliorer sa production. Ces travaux contribueront à réduire la menace qui pèse sur les peuplements naturels d'if de l'Ouest.



**Figure 2 : Le taxol 3, anticancéreux naturel**

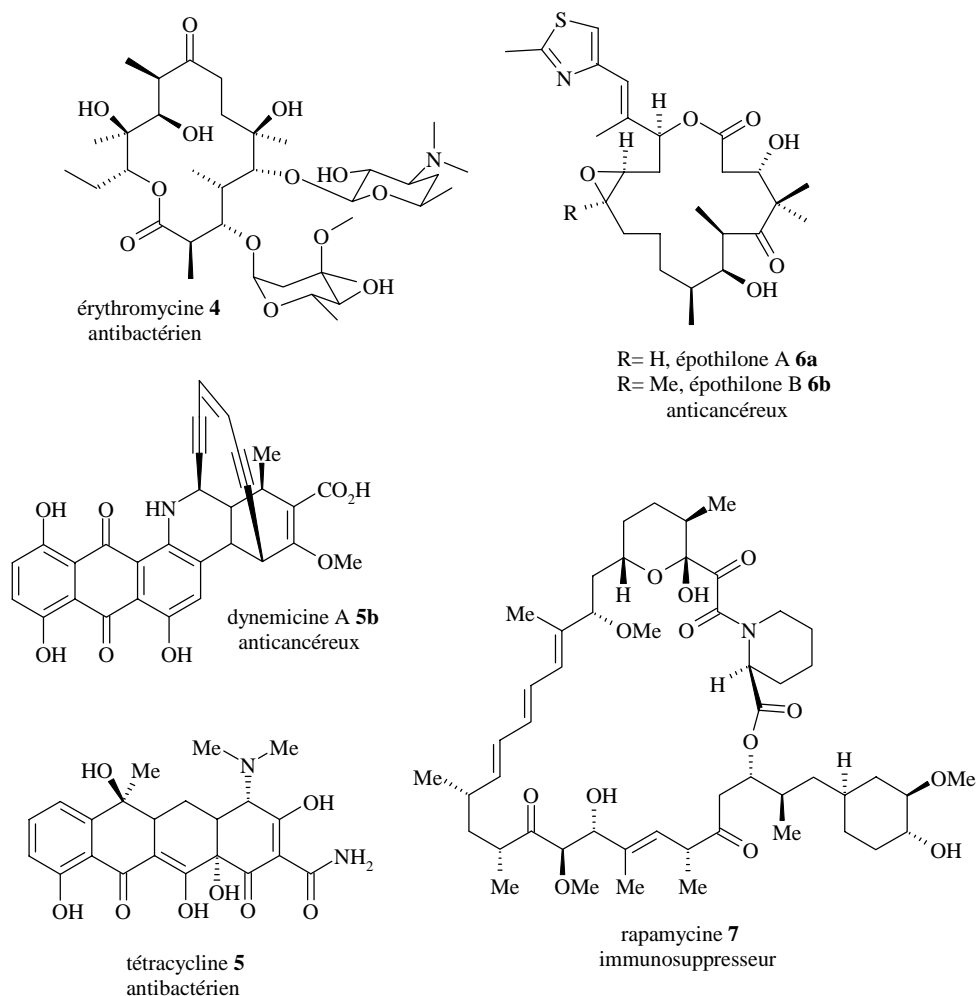
Cela dit, la chimie organique n'est pas seulement présente dans le monde pharmaceutique (chimie fine). Notre vie de tous les jours est fortement influencée par des découvertes et des applications en chimie organique. La plupart des matériaux nous entourant sont élaborés par les chimistes organiciens : polymères (PET, PVC<sup>[7]</sup> etc.), colorants, textiles (nylon<sup>[8]</sup>), peintures, colles, carburant (chimie lourde), parfums<sup>[9]</sup>, cristaux liquides (écrans plats<sup>[10]</sup>), principes actifs dans les appareils analytiques de contrôle de qualité (eaux, aliments et sols), et même certaines cellules photovoltaïques<sup>[11]</sup>. Tous ces matériaux et substances ont considérablement amélioré notre qualité de vie, et notre confort !

### 3. Introduction de la nonactine

L'approche du chimiste est de classer les substances naturelles par familles. Cette classification est basée sur quatre critères majeurs : analogies structurales entre les molécules, activité physiologique, spécificité de la plante ou de l'organisme, et origine biochimique. Cette approche a distingué d'une part les précurseurs naturels des biopolymères, et d'autre part une classe de produits de plus petites tailles, souvent appelée métabolites secondaires, parmi lesquels les polycétides.

#### 3.1. La famille des polycétides

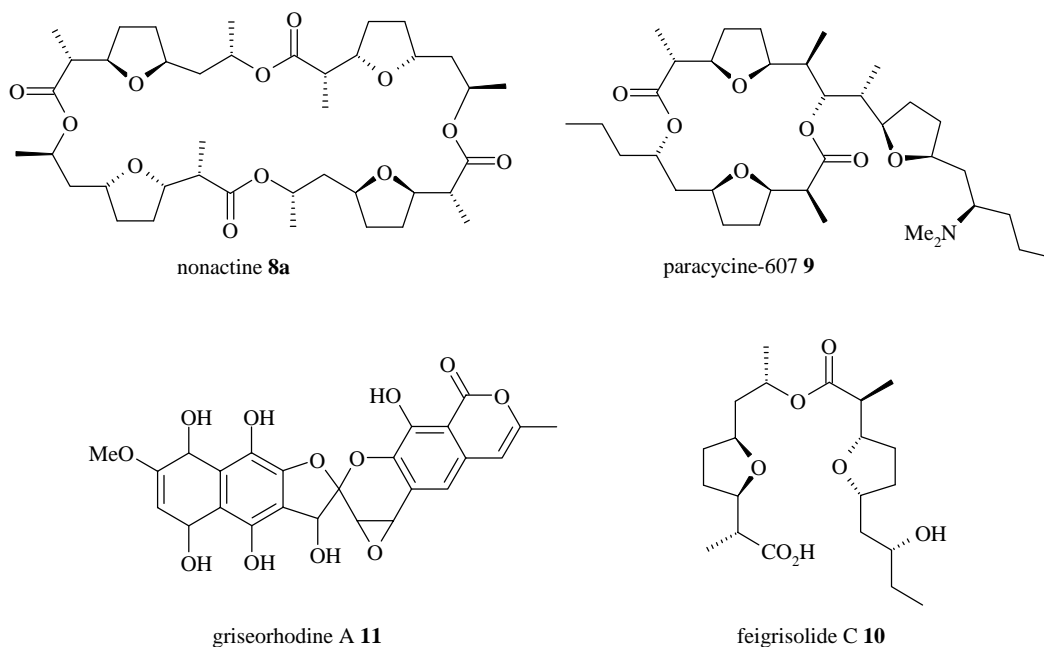
Les polycétides forment une grande famille de produits naturels, ils constituent une des huit classes de produits regroupant les lipides <sup>[12]</sup>. De nombreux polycétides ont une importance clinique, toutes les compagnies pharmaceutiques ont dans leurs librairies des polycétides en cours d'utilisation. Même la sélection ci-après, loin d'être exhaustive, montre l'intérêt des polycétides <sup>[13]</sup> (Figure 3). Depuis l'érythromycine **4** <sup>[14]</sup> et la tétracycline **5** dans les années 1950 ou la daunorubicine jusqu'au développement récent de l'épothilone **6** (isolé en 1980 d'une myxobactérie, le *sorangium cellulosum*) <sup>[15]</sup>, les ènediynes dans les années 1980 <sup>[16]</sup>, les immunosuppresseurs FK-506, et rapamycine **7** (isolée en 1975 et approuvée en 1999), ou lovastatine (contre l'hypercholestérolémie, approuvée en 1987). On a réalisé très tôt, pour la première fois par Birch en 1967 <sup>[17]</sup>, que la production enzymatique des acides gras et polycétides avaient beaucoup de points communs. Toutefois, les preuves n'ont été entièrement apportées qu'au début des années 1990, grâce au séquençage du faisceau de gènes de l'érythromycine <sup>[18]</sup>. Malgré ces points communs, les polycétides synthèses génèrent une diversité structurale bien plus importante <sup>[12]</sup>. Le large domaine d'activité couvert par les macrotétralides (ou macrotétrolides) peut être attribué à cette grande diversité structurale.



**Figure 3 : Structure de quelques polycétides d'importance clinique**

Du fait de ces différences structurales, les polycétides sont classés en trois grandes classes <sup>[12]</sup>. La classe I regroupe les lactones cycliques, d'une taille de 14 à 40 atomes, comme la nonactine **8a**, dont le cycle est constitué de 32 atomes. La classe II regroupe les polycétides aromatiques (comme la griseorhodine **A 11**), et la classe III les polycétides, les peptides non ribosomales et les hybrides (comme l'épothilone **6**). Des macrotétralides dits de même classe partagent donc les mêmes blocs de construction. C'est le cas des nactines, de la classe I, dont le principal représentant est la nonactine **8a**, et des pamamycines dont le principal représentant est la pamamycine-607 **9** (Figure 4) <sup>[19]</sup>, isolées également chez une variété de *Streptomyces*. Les pamamycines provoquent la formation de micelles chez *S. alboniger*, induisant une activité d'autorégulation. Elles montrent également une activité antibiotique contre les bactéries Gram-positives et des champignons pathogènes, inhibent la kinase des chaînes légères de la myosine et permettent le transport des ions hydrophiles à travers les phases lipophiles. En outre, elles montrent aussi des propriétés vasodilatatrices, ainsi que de transporteurs d'anions et de protons. Récemment, la structure du feigrisolide **C 10** a été révisée <sup>[20]</sup>, il s'agit d'un dimère acyclique composé d'une unité d'acide (+)-homononactique estérifié en C8 par une unité acide (-)-nonactique. Le feigrisolide **C 10** est extrait de la même variété de *Streptomyces* que la nonactine **8a**. La griseorhodine **A 11**, polycétide aromatique, a par contre une structure totalement différente. La griseorhodine **A 11** est un inhibiteur puissant de la télomérase <sup>[21]</sup>, système permettant le maintien de la longueur de l'extrémité des

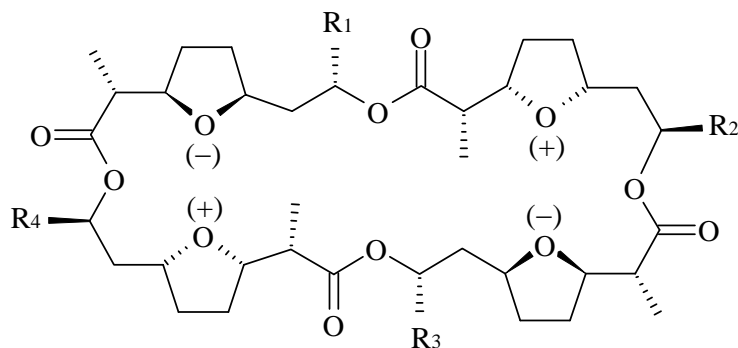
chromosomes. La télomérase est inactive dans la grande majorité des cellules adultes humaines, mais est généralement réactivée dans les cellules cancéreuses.



**Figure 4 : Polycétides de même classe : paramycine-607, nonactine, feigrisolide C. Exemple de polycétide aromatique : la griseorhodine A**

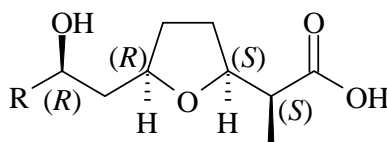
### 3.2. Structure de la nonactine et de ses complexes

La nonactine **8a** est un antibiotique polycarbonylé cyclique atypique naturel de la classe des macrotétralides <sup>[22]</sup>. La nonactine **8a** est composée des quatre unités de l'acide nonactique **12a** condensées entre elles par estérification d'une manière (+)(-)(+)(-). Bien que **8a** possède 16 atomes de carbone asymétriques, il s'agit d'un composé *meso*, donc optiquement inactif. Les substitutions successives de l'acide nonactique par l'acide homononactique **12b** mènent aux homologues supérieurs de la nonactine tels que monactine **8b**, dinactine **8c**, trinactine **8d** et tétranactine **8e** (Figures 5 et 6). Plus récemment, des composés comportant l'unité acide bismononactique **12c** ont été identifiés. L'ensemble de ces composés est connu sous le nom de nactines.



| Nom                    | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Nonactine <b>8a</b>    | Me             | Me             | Me             | Me             |
| Monactine <b>8b</b>    | Me             | Et             | Me             | Me             |
| Dinactine <b>8c</b>    | Me             | Et             | Me             | Et             |
| Trinactine <b>8d</b>   | Me             | Et             | Et             | Et             |
| Tetranactine <b>8e</b> | Et             | Et             | Et             | Et             |
| Substance-G <b>8f</b>  | Me             | <i>i</i> Pr    | Me             | Et             |
| Substance-D <b>8g</b>  | <i>i</i> Pr    | Et             | Me             | Et             |
| Substance-C <b>8h</b>  | <i>i</i> Pr    | <i>i</i> Pr    | Me             | Et             |
| Substance-B <b>8i</b>  | <i>i</i> Pr    | Et             | <i>i</i> Pr    | Et             |

**Figure 5 : Macrotétralides naturels de la famille des nactines**

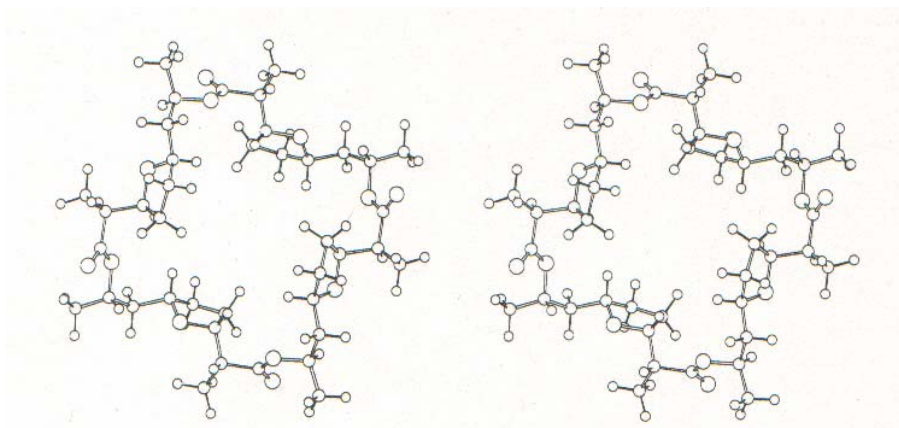


|                |                 |                             |
|----------------|-----------------|-----------------------------|
| R= Me          | (+)- <b>12a</b> | acide (+)-nonactique        |
| R= Et          | (+)- <b>12b</b> | acide (+)-homononactique    |
| R= <i>i</i> Pr | (+)- <b>12c</b> | acide (+)-bishomononactique |

**Figure 6 : Acides nactiques, énantiomères (+)**

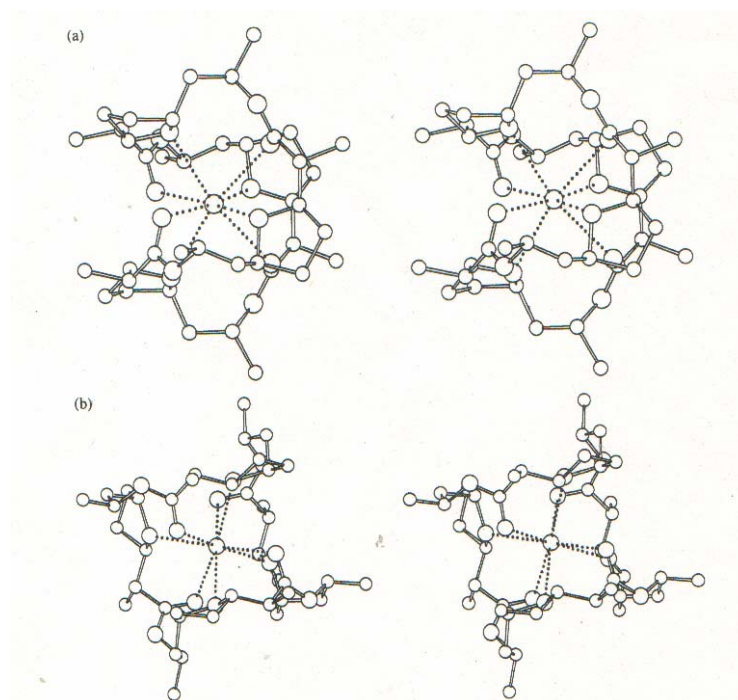
La nonactine a été isolée et décrite pour la première fois en 1955 par Prelog et ses collaborateurs <sup>[23]</sup>. Les propriétés physiques de base de la nonactine, telles que poids moléculaire, spectres UV et IR, point de fusion, rotation optique font l'objet de leur travail. En 1962, deux autres groupes ont indépendamment isolé et partiellement décrit la nonactine à partir de *Streptomyces longisori* en Union Soviétique <sup>[24]</sup>, et à partir de *Streptomyces chrysomallus* dans les laboratoires du Squibb <sup>[25]</sup>.

Les macrotétralides agissent comme ionophores en formant des complexes avec des ions mono- et divalents. Un grand nombre d'études portant sur les propriétés physiques et chimiques des macrotétralides libres et de leurs complexes avec des cations ont été réalisées. Les premières études ayant recours à la dégradation chimique et aux techniques spectroscopiques ont permis d'élucider leurs structures de base <sup>[26]</sup>. La nonactine a été cristallisée sous sa forme libre (Figure 7) <sup>[27]</sup> et complexée avec divers sels, comme avec KSCN (Figure 8) <sup>[28, 29]</sup>.



**Figure 7 : Structure cristalline de la nonactine libre (NONACT) <sup>[30]</sup>**

La nonactine libre (non complexée à un cation) a une conformation plutôt ouverte avec une symétrie approximative  $S_4$  <sup>[27, 31]</sup>. La cavité centrale préformée est bordée de quatre cycles tétrahydrofuranes. Les atomes d'oxygène des fonctions éther se trouvent aux sommets d'un carré de 640 pm de côté et les atomes d'oxygène des groupes carbonyles se placent aux sommets d'un autre carré de 930 pm de côté. La distance entre le centre du cercle et les atomes d'oxygène des groupes éther est d'environ 450 pm <sup>[30]</sup>.



**Figure 8 : (a), (b) Deux vues de la structure cristalline du complexe de 8a avec  $K^+$  (NONKCS) <sup>[30]</sup>**

La structure cristalline de **8a** (Figure 8) montre que le cation étant attrapé dans la cavité formée du cycle à 32 membres de la nonactine est lié aux groupes polaires, de sorte que les groupes hydrophobes se retrouvent à la périphérie externe du complexe. Ainsi, le site

cationique se trouvant au milieu d'un cube (plus ou moins parfait suivant le cation) est formé de quatre atomes d'oxygène des esters et de quatre atomes d'oxygène des tétrahydrofuranes. Le cycle à 32 membres de **8a** entoure ce cube d'une façon rappelant la ligne en caoutchouc gris d'une balle de tennis. Les études cristallographiques montrent également que le complexe de la nonactine avec un cation alcalin possède un double axe de rotation avec une symétrie  $S_4$  [28, 29] [30].

La formation du complexe doit se faire en quelques étapes lors desquelles les molécules de solvant sont remplacées une par une par les atomes des esters et des fonctions éther de la nonactine. Ainsi, la haute énergie d'hydratation du cation alcalin peut être surmontée. Le changement de la conformation lors de la complexation de la nonactine avec un cation se fait grâce à quelques changements drastiques des angles de torsion. Néanmoins, la plus grande partie de la molécule de nonactine reste inchangée. En effet, la complexation est plus favorable du point de vue thermodynamique lorsque l'ionophore est préorganisé, afin de limiter le coût entropique de la complexation avec le cation. Cette structure explique également comment cet ionophore est capable de transporter des cations à travers des membranes : à son intérieur il se forme une enveloppe hydrophile pour le cation tandis que sa périphérie lipophile rend le complexe soluble dans les membranes [30, 32].

D'autres techniques ont été employées afin de décrire les propriétés physiques des macrotétralides. Parmi elles, la RMN a été utilisée dans le but d'étudier les structures de la nonactine libre et des complexes de la nonactine avec des cations ainsi que lors d'une étude de la cinétique de la complexation [31, 33-35]. Il s'est avéré que les quatre unités de l'acide nonactique étaient magnétiquement équivalentes dans le cas de la nonactine **8a** libre et des complexes ioniques de la nonactine [36]. Toutefois, l'attribution absolue des déplacements chimiques à tous les pics observés n'a pas été possible jusqu'au milieu des années 1980 [37, 38]. D'autre part, la microcalorimétrie a été employée afin d'étudier la sélectivité de la nonactine envers différents cations [39]. Cette technique a également permis de déterminer les constantes de complexation pour les homologues supérieurs. La force de complexation augmente avec l'augmentation des substitutions en homononactate. Ces données fournissent une base nécessaire à la compréhension des effets de la taille des cations sur la conformation de la nonactine. Ainsi, la sélectivité diminue dans la série suivante :  $K^+ > Rb^+ > Cs^+ > Na^+ > Ca^{2+} \gg Li^+$ . Toutefois, le complexe le plus stable de la nonactine se forme avec  $NH_4^+$ .

Le Tableau 1 présente les distances cation-oxygène de différents complexes de la nonactine **8a**. Les distances du métal avec les oxygènes des tétrahydrofuranes sont toujours plus longues ou égales à celles du métal avec les oxygènes des esters, à l'exception du complexe  $NH_4^+$ -nonactine. Dans le complexe de  $K^+$ , les distances sont homogènes et sont proches de la somme des rayons de Van Der Waals. Le cation  $Na^+$  étant plus petit que  $K^+$  ne peut pas être bien adapté à la cavité car seuls les atomes d'oxygène des esters sont en contact proche avec le cation. Il semble que la molécule de nonactine ne soit pas capable de rétrécir la cavité de manière uniforme, ce qui explique une petite sélectivité envers ce cation. Par contre, si le rayon cationique devient plus grand que  $K^+$ , la cavité cubique s'élargit uniformément (cas de  $Cs^+$ ). Quant au complexe  $NH_4^+$ -nonactine, les distances avec les atomes d'oxygène des fonctions lactones sont plus petites. C'est la conséquence des quatre liaisons d'hydrogène qui se forment entre l'ion  $NH_4^+$  et les atomes d'oxygène en question. Ces liaisons d'hydrogène sont présentes dans les structures cristallines et expliquent probablement la stabilité du complexe  $NH_4^+$ -nonactine.

**Tableau 1 : Distances cation-oxygène dans les complexes de la nonactine** <sup>[30]</sup>

| Complexe                                | Somme Van Der Waals, [pm] | Oxygènes de l'ester, [pm] |     |     |     | Oxygènes du tétrahydrofurane, [pm] |     |     |     |
|---|---------------------------|---------------------------|-----|-----|-----|------------------------------------|-----|-----|-----|
|   |                           |                           |     |     |     |                                    |     |     |     |
| Na <sup>+</sup> -Nonactine              | 235                       | 244                       |     | 239 |     | 274                                |     | 279 |     |
| K <sup>+</sup> -Nonactine               | 273                       | 273                       |     | 280 |     | 281                                |     | 286 |     |
| Cs <sup>+</sup> -Nonactine              | 309                       | 313                       |     | 318 |     | 307                                |     | 316 |     |
| NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -Nonactine | 239                       | 303                       | 313 | 301 | 316 | 283                                | 285 | 289 | 286 |
| Ca <sup>2+</sup> -Nonactine             | 239                       | 236                       |     | 233 |     | 260                                |     | 261 |     |

### 3.3. Propriétés antibiotiques des macrotétralides

Les macrotétralides montrent un grand spectre d'activité (Tableau 2) dues à leurs propriétés de complexation de différents cations. Ils sont actifs envers des bactéries Gram-positives, des mycobactéries et des champignons (*fungi*) <sup>[23, 40, 41]</sup>. Ces propriétés de transporteurs d'ions font entre autre de ces composés de puissants inhibiteurs de la phosphorylation de l'ADP en ATP. La complexation de la nonactine **8a** avec K<sup>+</sup> modifie le transport de ces ions à travers les membranes des bactéries et inhibe leur développement. La table 2 permet de comparer des activités antibiotiques de la nonactine <sup>[42]</sup>.

**Tableau 2 : Spectre antibactérien de la nonactine** <sup>[42]</sup>

| Organisme                         | MIC*                              |   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
|                                   | Dans l'agar [g.mL <sup>-1</sup> ] | Dans un bouillon nutritif [g.mL <sup>-1</sup> ] |
| <i>Aerobacter aerogenes</i>       | >1,000                            | >10   |
| <i>Bacillus cereus</i>            | De 250 à 1,000                    | 2   |
| <i>Corynebacterium simplex</i>    | 500                               | 2.7   |
| <i>Escherichia coli</i>           | >1,000                            | >33   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>      | >1,000                            | >10   |
| <i>Leuconostoc mesenteroides</i>  | 250                               | 2   |
| <i>Micrococcus lysodeikiticus</i> | De 125 à 250                      | 0.01  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | >1,000                            | >8  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | De 250 à 1,000                    | 0.25  |

\*MIC : Minimum inhibitory concentration

Le Tableau 3 montre qu'il est possible de faire un parallèle entre l'activité antibactérienne et l'affinité relative de la complexation de K<sup>+</sup> et de Na<sup>+</sup>. Les concentrations minimales

inhibitrices (MIC) de **8a** contre le *Mycobacterium bovis* et *Staphylococcus aureus* sont d'une magnitude plus grande que dans le cas de la monactine <sup>[40]</sup>.

**Tableau 3 : Comparaison des activités antibiotiques des macrotétralides**

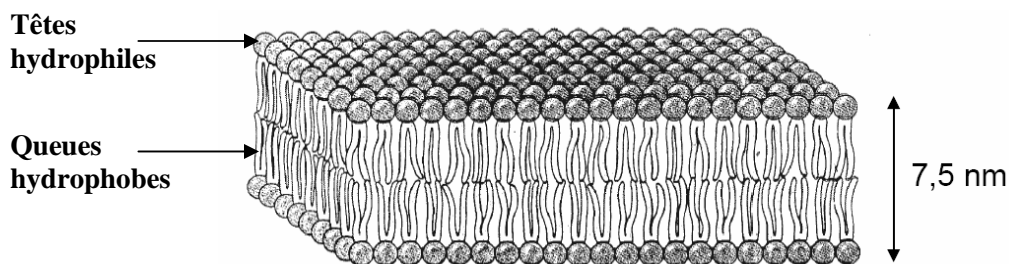
| Composé    | logK <sub>a</sub>   | Selectivité cationique | MIC vs. <i>S. aureus</i> | MIC vs. <i>Mycobact-erium bovis</i> | MIC vs. cellules L sur la base de Earle |
|------------|---|------------------------|--------------------------|-------------------------------------|---|
|            | log K <sub>K<sup>+</sup>}/K<sub>Na<sup>+</sup>}</sub></sub> |                        | /nM                      | /nM                                 | /nM                                     |
| nonactine  | 3.88+0.22   | 2.9                    | 1300                     | 1300                                | 81                                      |
| monactine  | 4.40+0.27   | 3.2                    | 110                      | 160                                 | 13                                      |
| dinactine  | 4.73+0.18   | 6.3                    | 65                       | 52                                  | 5.2                                     |
| trinactine | -   | -                      | 51                       | 51                                  | 6.4                                     |

La tétranactine montre quant à elle une activité immunosuppressive vis-à-vis des cellules T humaines *in vitro* <sup>[43]</sup>. En tant qu'immunosuppresseur, la tétranactine est aussi puissante que la cyclosporine avec une IC<sub>50</sub> (concentration de la drogue inhibant 50 % de la prolifération de cellules cibles) de 50-60 ng·mL<sup>-1</sup>. En outre, la toxicité de la tétranactine n'est pas observée au-dessous de 5000 ng·mL<sup>-1</sup> <sup>[44]</sup>. Les macrotétralides montrent aussi une activité envers les glycoprotéines P de la résistance multidrogue. La glycoprotéine P est une protéine membranaire intervenant dans les phénomènes de chimio-résistance de type "MDR" (Multi Drug Resistance). Ce mécanisme fait appel à une pompe d'efflux actif permettant l'expulsion de certains agents anticancéreux, diminuant ainsi leur concentration intracellulaire <sup>[45]</sup>. Il en résulte une augmentation de la résistance cellulaire à certaines substances chimiques (antitumorales entre autres). Malheureusement, la tétranactine, trop toxique, ne peut être utilisée dans la lutte contre le cancer <sup>[46]</sup>.

Le mélange de nonactine (80%) et de monactine isolé à partir de *Streptomyces Griseus* est commercialisé. Il a été employé dans l'agriculture sous nom de Polynactin <sup>[47]</sup>. Toutefois, depuis 2004 ce pesticide n'est plus utilisé vraisemblablement en raison des résidus apparus dans la nourriture <sup>[48]</sup>.

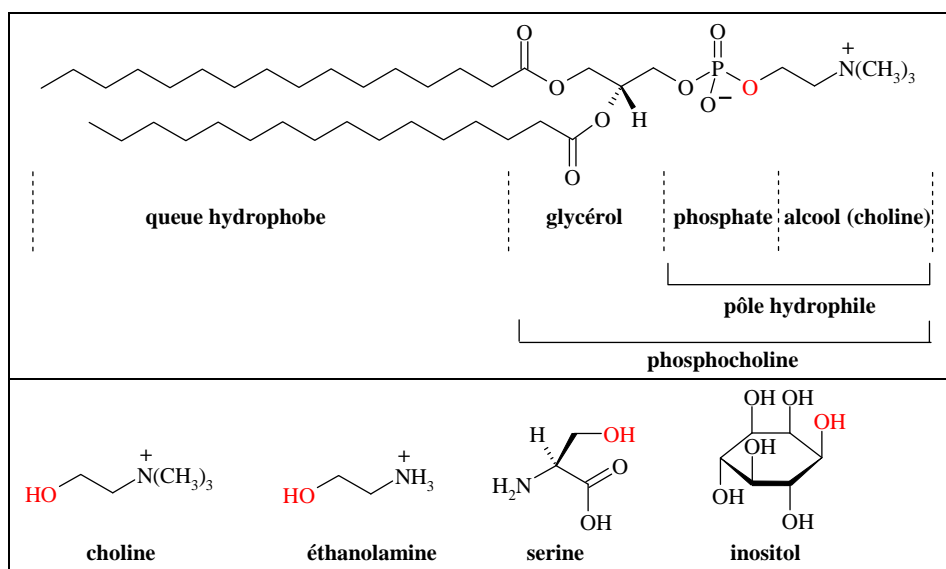
### 3.4. Les ionophores et leur rôle dans le transport membranaire

La nonactine est donc un ionophore. La cellule, unité fondamentale de tout organisme vivant, est maintenue grâce à une membrane cytoplasmique. Celle-ci joue un rôle de barrière sélective, laissant passer certains éléments nécessaires au bon fonctionnement de la cellule <sup>[49]</sup>. Les membranes biologiques sont composées de lipides (30 - 50 % en moyenne) et de protéines (70 - 50 %) <sup>[50]</sup>. Les lipides membranaires constituent la structure de base des membranes. Du fait de leur nature amphiphile, ils s'organisent spontanément en une double couche : les têtes polaires sont en contact avec le milieu aqueux (extracellulaire ou intracellulaire) et les chaînes hydrophobes s'associent face à face (Figure 9).



**Figure 9 : Arrangement de type « queue à queue » des phospholipides membranaires**

La longueur et la composition chimique des chaînes d'hydrocarbure ainsi que la nature des têtes polaires varient à la fois le long des compartiments membranaires et en fonction de la différenciation cellulaire (Figure 10). Structuellement, les glycérophospholipides sont composés d'un pôle hydrophile (phosphate et par exemple choline), et de deux queues hydrophobes (acides gras, en général une seule des deux chaînes est saturée).

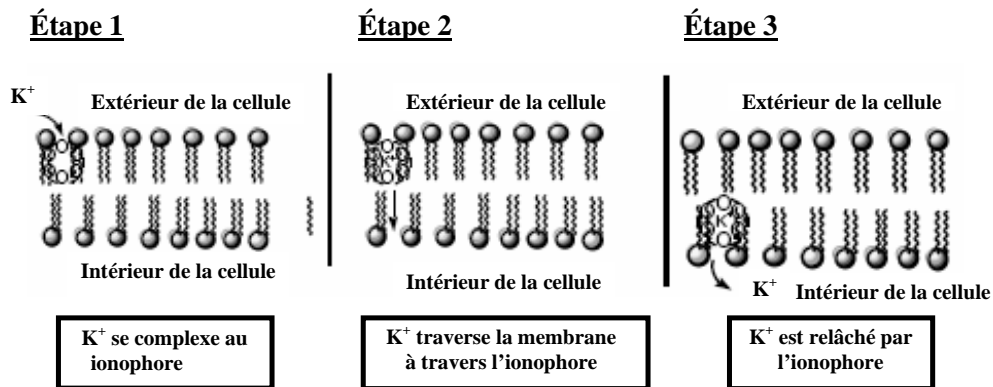


**Figure 10 : En haut : structure d'un glycérophospholipide typique, la phosphatidylcholine (lécithine)  
En bas : alcools de la tête hydrophile des glycérophospholipide**

A cause de cette bicouche lipidique hydrophobe, la membrane entrave le passage des ions et des grandes molécules polaires, qui sont hydrophiles. Pour permettre des échanges efficaces et contrôlés entre les milieux extérieur et intérieur de la cellule, la nature utilise les protéines membranaires qui sont intégrées partiellement ou totalement dans la membrane. Certaines de ces protéines s'assemblent pour former des canaux hydrophiles ou des pores, d'autres forment des pompes ioniques ou servent des transporteurs membranaires aux différents ions <sup>[51]</sup>.

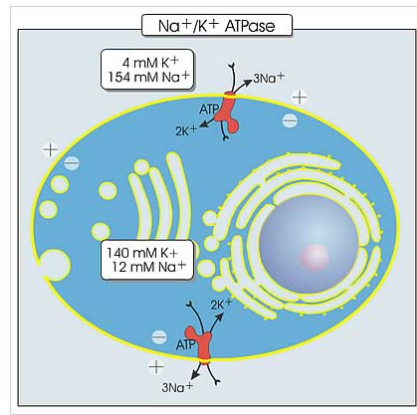
Il existe également un autre type de transporteur d'ions, les ionophores. Dans les années 1960, on a découvert que les antibiotiques relativement simples provoquaient une conductance ionique sélective dans les membranes biologiques et artificielles <sup>[52, 53]</sup>. La réponse au sujet de leur fonctionnement a été obtenue grâce à l'analyse par rayons X du complexe de la nonactine-K<sup>+</sup>. La structure de ce complexe montre un site cationique dans une cage formée des huit atomes d'oxygène de la nonactine. Le cycle à 32 membres de la nonactine s'enroule

autour de cette cage hydrophile en rendant le complexe lipophile. Le modèle des transporteurs ioniques participant au transport membranaire a été proposé [30, 32]. Son mécanisme moléculaire de transport exige trois étapes (Figure 11) : fixation des ions à haute affinité, transfert des ions au travers de la membrane, et réduction d'affinité qui permet la libération des ions. À la surface extérieure de la membrane, la molécule d'ionophore enveloppe le cation en remplaçant une par une des molécules de solvant par des groupes polaires. Il s'agit d'un processus lui-même par étapes. Le complexe formé se déplace ensuite au travers de la membrane selon le gradient électrochimique et relâche le cation à la surface intérieure de la membrane. Le processus de solvation prend place et une nouvelle couche de molécules de solvant se forme autour du cation.



**Figure 11 : Présentation schématisée du transport de K<sup>+</sup> par un ionophore à travers une membrane cellulaire**

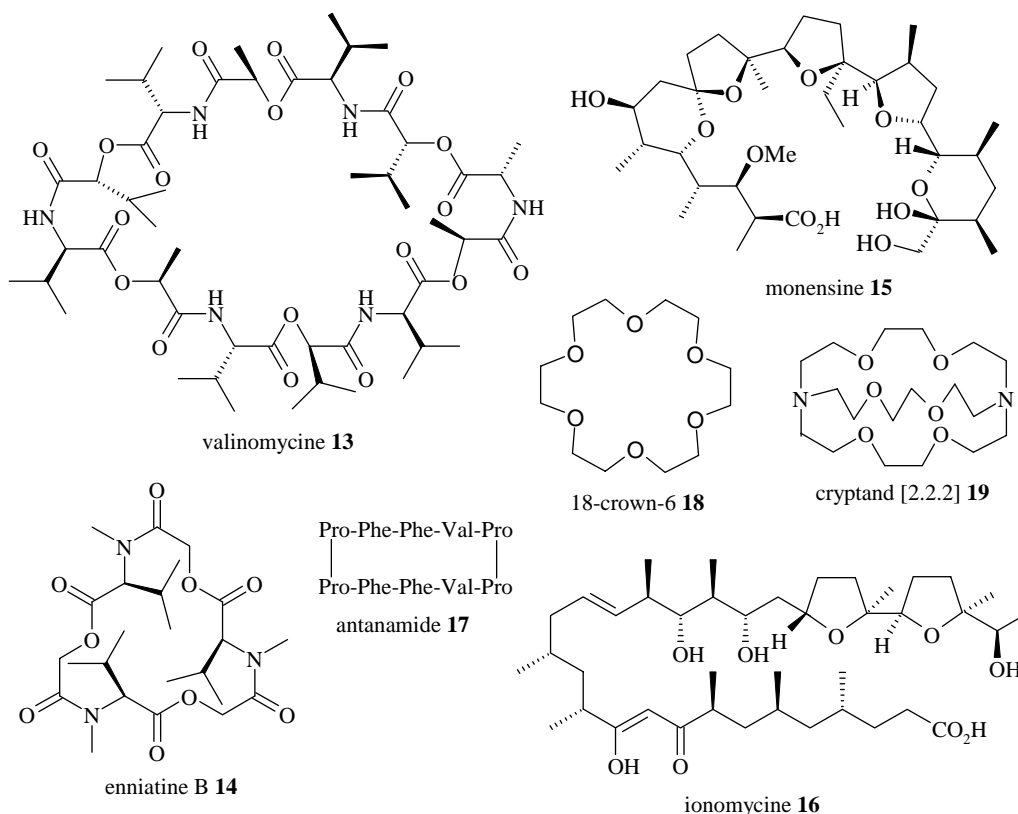
Une application de ce phénomène naturel est le maintien des concentrations ioniques par l'ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (classe **P**), ou **Pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>**. La concentration en K<sup>+</sup> est typiquement 10 à 20 fois plus élevée à l'intérieur des cellules qu'à l'extérieur, alors que la situation est inversée pour Na<sup>+</sup> (Figure 12). Ces différences sont engendrées et maintenues par une ATPase de la membrane plasmique qui se comporte comme une pompe expulsant activement 3 ions Na<sup>+</sup> vers l'extérieur de la cellule et important deux ions K<sup>+</sup> vers l'intérieur [54, 55]. L'ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> diminue ainsi la concentration intracellulaire d'ions positifs. Elle est donc électrogénique (et impliquée dans la mise en place d'un potentiel électrique membranaire). Le transport de Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> est étroitement couplé à l'hydrolyse de l'ATP pour le transfert des deux ions contre leur gradient électrochimique (transport actif primaire). L'ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, est constituée de trois protéines étroitement liées (sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , respectivement d'un poids moléculaire de 110 kDa, 40 kDa et 8 kDa).



**Figure 12 : Rôle de l'ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$**

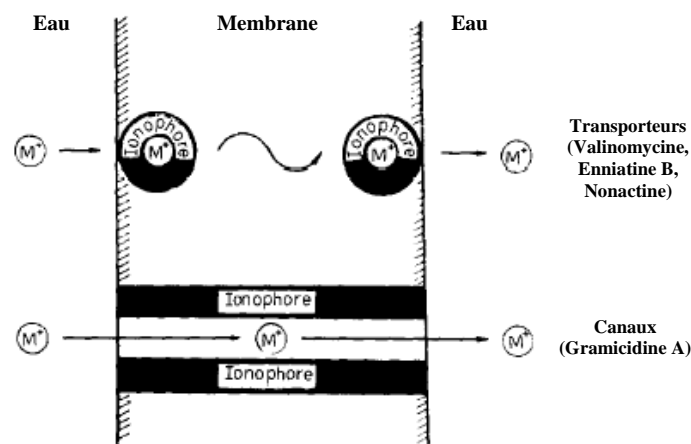
Les ionophores se différencient par leurs poids moléculaires, la nature de leurs substituants et leurs groupes fonctionnels. Ils peuvent être linéaires ou cycliques, naturels ou synthétiques (Figure 13). Ces caractéristiques sont à la base de la classification que nous proposons, en fonction de leur nature chimique <sup>[30, 32]</sup>.

- 1) Ionophores naturels neutres.
  - a) Groupe de valinomycine **13**.
  - b) Enniantine **14** et beauvercine.
  - c) Groupe de nactines.
- 2) Ionophores naturel carboxyliques.
  - a) Groupe de nigéricine (monencine **15**, nigéricine, grisorixine, ionomycinem mutalomicine, etc.).
  - b) Groupe de dianemycine.
  - c) X-206 et alborixine.
  - d) Ionophores carboxyliques divalents (lasalocide, A23187, ionomycine **16**).
- 3) Peptides cycliques (antamanide **17**).
- 4) Ionophores synthétiques.
  - a) Ionophores cylindriques.
  - b) Ethers couronnes (15-crown-5, 18-crown-6 **18**, 21-crown-7).
  - c) Cryptands (**19**).
  - d) Sphérands.
  - e) Calixarènes.



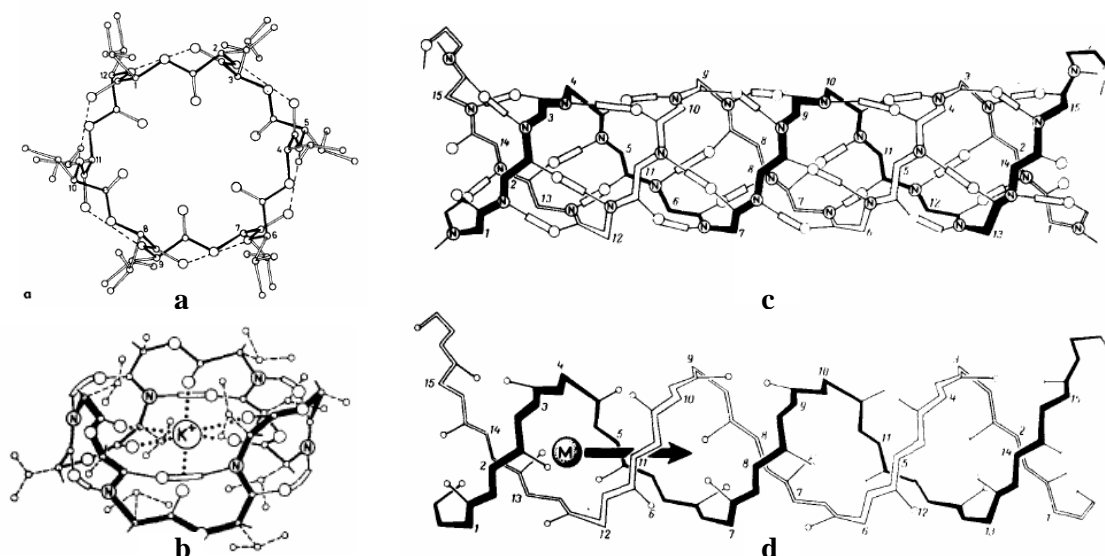
**Figure 13 : Structure de quelques ionophores, parmi les plus connus**

Bien qu'ils soient de nature chimique différente, les ionophores sont unis par leur fonction à savoir le transport des cations hydrophiles à travers les membranes lipophiles naturelles ou artificielles. D'après leurs modes d'action, les ionophores peuvent être divisés en deux classes : les transporteurs et les canaux <sup>[51, 56]</sup>. La Figure 14 montre ces deux principes d'action simplifiés.



**Figure 14 : Principe d'action des ionophores sur les membranes** <sup>[56]</sup>

La valinomycine, de la classe des depsipeptides, et la nonactine, de la classe des macrotétralides, sont les deux exemples les plus connus parmi les ionophores transporteurs. Les gramicidines A, B et C sont des exemples de canaux ionophores (Figure 15).



**Figure 15 : a) Valinomycine 13 libre et b) Valinomycine 13 liée à  $K^+$   
c) et d) Présentation schématisée de la gramicidine A [56]**

La sélectivité remarquable de certains ionophores peut être liée aux dimensions de la cage. Seuls les cations ayant les rayons ioniques appropriés correspondent parfaitement à la cavité, les plus grands la déforment, les plus petits adoptent une géométrie de coordination non optimale [30, 32]. De plus, la complexation est thermodynamiquement plus favorable dans le cas de l'ionophore qui possède la conformation préorganisée avec une géométrie correcte. Une telle conformation permet de minimaliser le prix de l'entropie lors de la complexation. Or, plus le degré de préorganisation de l'ionophore est haut, moins il y a de changements lors de la complexation, donc, moins importants sont les coûts énergétiques. En outre, l'arrangement spatial et le nombre d'atomes coordinants doivent être tels que le maximum d'interactions entre les atomes coordinants et l'ion soit possible. D'autre part, les atomes coordinants sont les bases de Lewis et peuvent être divisés en trois classes, mous, moyens et durs, conformément à leurs caractères donneurs-accepteurs. C'est le principe d'acides – bases mous – durs introduit par Pearson [57]. Ainsi, dans le cas des cations alcalins et alcalino-terreux durs, la force de complexation est nettement plus grande pour les ligands durs, par exemples, les atomes d'oxygène.

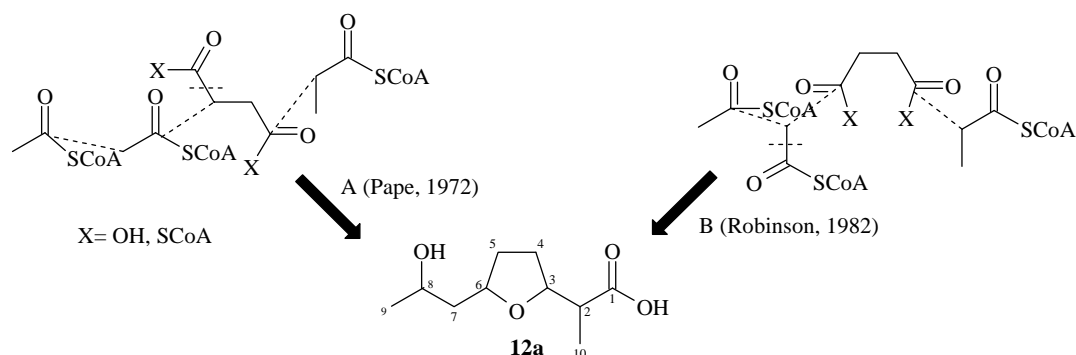
## 4. Etude de la biosynthèse de la nonactine

Avec son alternance de chiralité, à notre connaissance jamais observée chez d'autres substances naturelles, la structure topologique de la nonactine **8a** est intrigante. Une origine biosynthétique impliquant deux voies de biosynthèse énantiospécifiques distinctes se déroulant en parallèle a été suggérée, bien que les paires d'enzymes énantiospécifiques soient relativement rares dans la nature. La biosynthèse peut être découpée en deux parties : la synthèse des deux énantiomères de l'acide nonactique, et l'assemblage des quatre acides en nonactine.

Les recherches effectuées par les groupes de Pape, Robinson, Priestley et Shen permettent aujourd'hui de confirmer cette hypothèse, même si tous les mécanismes ne sont pas encore compris. Pour étudier un mécanisme biosynthétique, deux types d'études doivent être menés : la synthèse d'intermédiaires biosynthétiques supposés, enrichis en isotopes rares ( $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^2\text{H}$ ), puis leur incorporation dans les cultures (*feeding experiments*), et l'étude génétique. Dans cette introduction, nous tenterons de compiler les résultats connus à ce jour.

### 4.1. Expériences par marquage isotopique (feeding experiments)

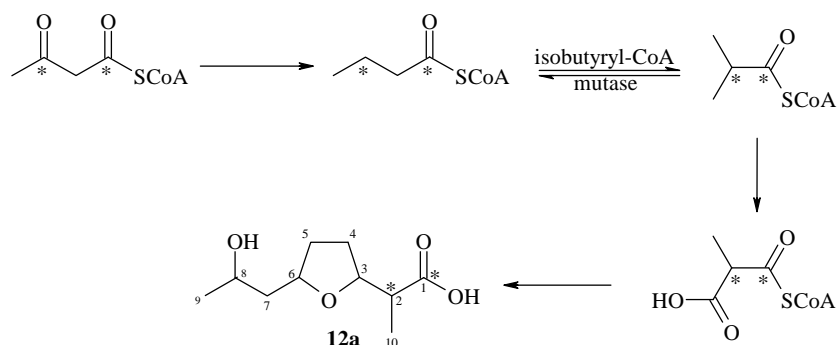
L'équivalent naturel de l'acide acétique activé, l'acétyl-CoA, occupe une position centrale pour la biosynthèse des produits naturels. Les premiers travaux sur la biosynthèse de la nonactine remontent à Pape dans les années 1970 <sup>[58]</sup>. L'introduction de précurseurs métaboliques marqués au  $^{14}\text{C}$  dans une culture de *Streptomyces Griseus* mit en évidence qu'acétates, propionates et succinates sont incorporés dans la nonactine. Grâce à ses travaux et à une analogie avec d'autres polycétides, Pape postula que C1-2 et C10 proviennent d'un propionate, C3-5 d'un succinate, C6-7 et C8-9 d'acétates (Figure 16, chemin A). En effet, un acétate peut être converti en succinyl-CoA par le cycle de Krebs.



**Figure 16 : Etapes préliminaires selon Pape (A) révisé par Robinson (B)**

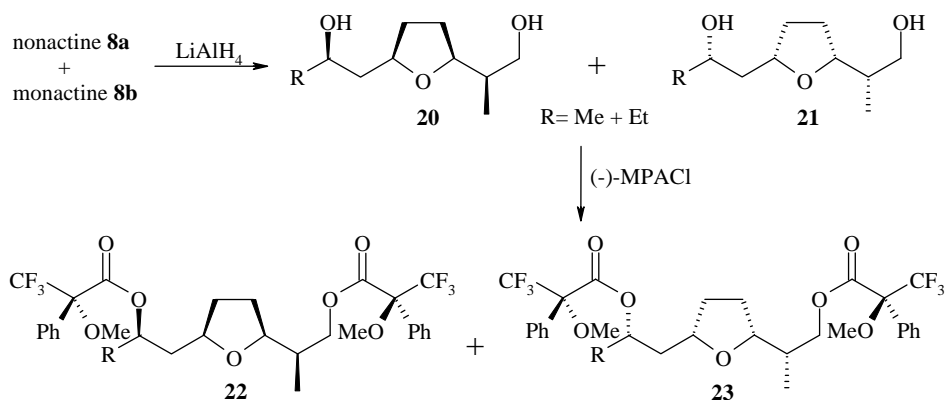
Robinson reprit les travaux de Pape avec des acétates, propionates et succinates marqués au  $^{13}\text{C}$ , plus stables, dans le but d'établir clairement leur rôle <sup>[38]</sup>. Etonnamment, les résultats contredirent la première hypothèse de Pape. Typiquement, l'introduction de [1,4- $^{13}\text{C}$ ] succinate dans la culture conduisit à un enrichissement en  $^{13}\text{C}$  égale pour C3 et C6, Robinson proposa alors un autre assemblage cohérent avec ses nouvelles découvertes (Figure 16, chemin B). Cependant, en plus de C3 et C6, C1 est aussi enrichi. Pour expliquer ce phénomène, il propose que l'acétoacétyl-CoA (condensation de deux acétates) est réduit en butyryl-CoA, suivi d'une isomérisation en méthylmalonyl-CoA à l'aide de la méthylmalonyl-CoA B12 mutase (processus non trivial), puis d'une oxydation <sup>[59]</sup>. Cette hypothèse est

démontrée avec succès à l'aide du [1,3- $^{13}\text{C}$ ] acétoacétyl qui est incorporé en position C1 et C2, d'après la RMN  $^{13}\text{C}$  (Figure 17). Ce phénomène est connu chez d'autres *Streptomyces* produisant des antibiotiques.



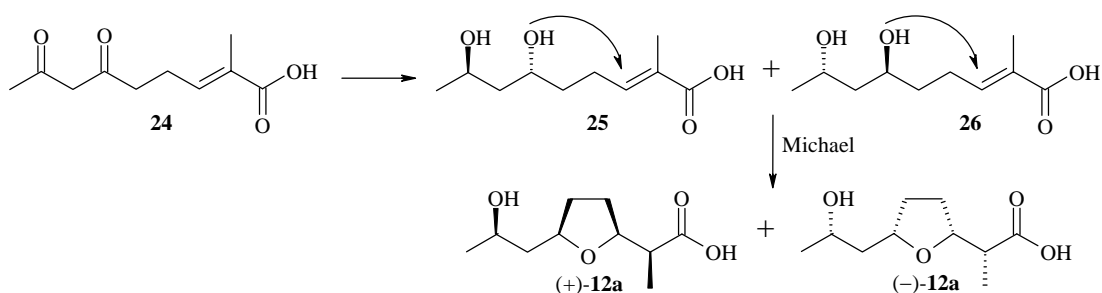
**Figure 17 : Conversion de l'acétoacétyl-CoA [1,3- $^{13}\text{C}$ ] marqué en 12a**

L'incorporation de métabolites primaires enrichis en  $^{13}\text{C}$  et  $^{18}\text{O}$  dans des cultures de *Streptomyces Griseus* a été étudiée pour déterminer l'origine des oxygènes de la nonactine **8a** [60]. Les nactines ainsi produits sont extraits et traités par  $\text{LiAlH}_4$  (Figure 18). Le mélange racémique des diols **20** et **21** ainsi obtenus est transformé en une mixture diastéréoisomérique d'esters de Mosher **22** et **23** [61, 62] afin de déterminer leur configuration absolue [63] (séparation HPLC et analyse RMN). Comme prévu, l'introduction de [1- $^{13}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$ ] acétate de sodium provoque un enrichissement en C8 uniquement. L'introduction de [1- $^{13}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$ ] propionate de sodium provoque un enrichissement uniquement en C1-O1 des dérivés nonactates, et à la fois en C8-O8, et C1-O1 des dérivés homononactates.



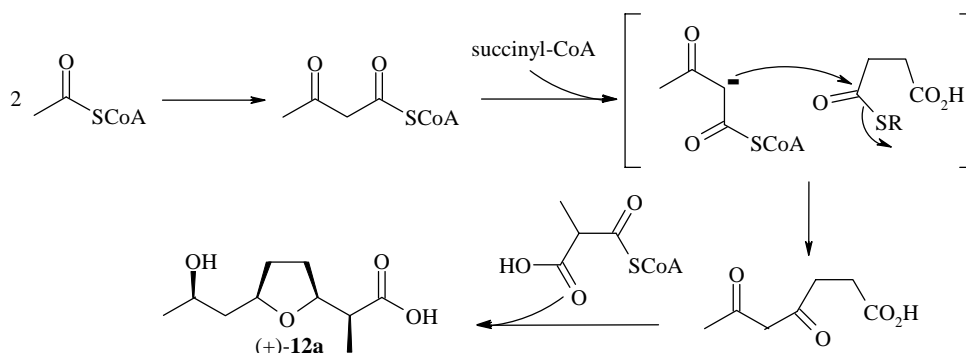
**Figure 18 : Réduction par  $\text{LiAlH}_4$  et synthèse des esters de Mosher**

Ces deux expériences élucident aussi l'origine du troisième oxygène du nonactate, porté par le cycle tétrahydrofurane. Le couplage  $^{13}\text{C}$ - $^{18}\text{O}$  provoque un shift vers les champs forts, l'analyse RMN montre que carboxylate précurseur de C3 est perdu pendant la biosynthèse. Afin d'être cohérent avec ces observations, un nouveau mécanisme fut proposé pour les dernières étapes de la biosynthèse (Figure 19). Ce modèle propose comme intermédiaire la 1,3-dicétone **24**, qui est réduite distinctement en deux énantiomères *trans*-1,3-diols **25** et **26**, suivis d'une *syn*-addition de Michael intramoléculaire [64].



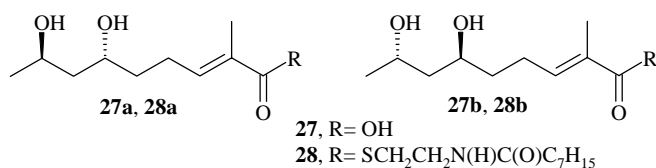
**Figure 19 : Proposition pour les dernières étapes de la biosynthèse de l'acide nonactique avec une addition de Michael**

A partir de ces expériences et des mécanismes de biosynthèses connus d'autres polycétides, le [1,3- $^{13}\text{C}$ ] acétoacétyl-CoA est donc un intermédiaire raisonnable. Pour déterminer si cet intermédiaire est directement incorporé dans la nonactine, le [1,2,3,4- $^{13}\text{C}$ ] acétoacétate est ajouté aux cultures. L'isolation de la nonactine est alors suivie d'une méthanolyse et, comme prévu, les isotopes sont présents en C3-4, C5-6 et C8-9. Cet enrichissement est en accord avec une décomposition de l'acétoacétate en acétate, ensuite transformé en acétyl-CoA ou succinyl-CoA par le cycle de Krebs. Pourtant, aucune incorporation en C7 n'est montrée, ceci contraint les auteurs à repenser leur modèle biosynthétique (Figure 20). L'incorporation en C1-2 et C10 est par contre toujours en accord avec la Figure 17.



**Figure 20 : Incorporation de l'acétoacétate dans l'acide nonactique**

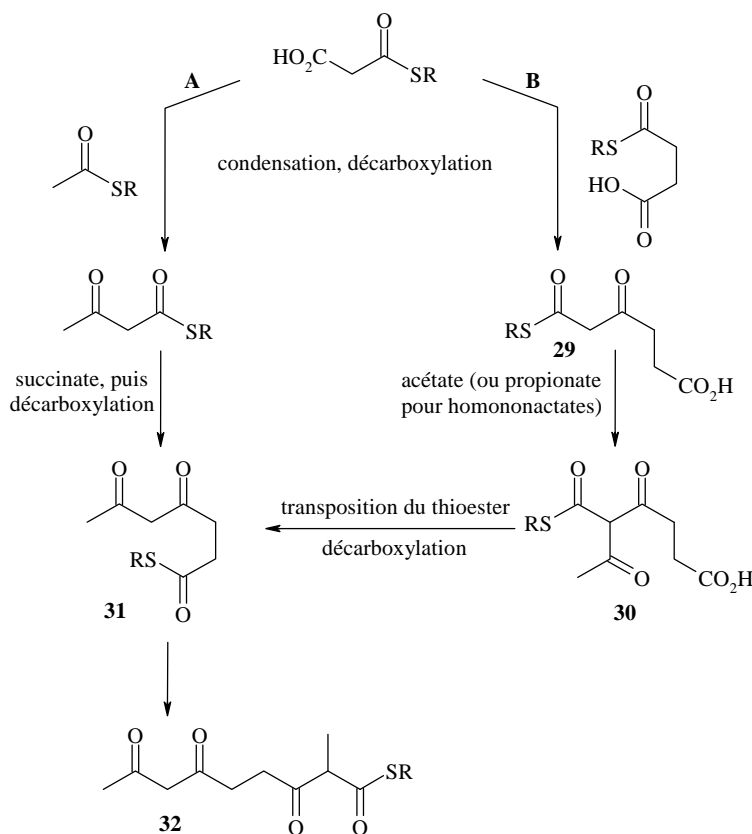
Les 1,3-diols **25** et **26** proposés plus tôt (acides 6*R*,8*R* et 6*S*,8*S*-2-méthyl-6,8-dihydroxynon-2*E*-énoïques) comme intermédiaires avancés de la biosynthèse ont été synthétisés énantiopures, sous forme d'acides libres ou activés en thioesters de caprylcistéamide **27** et **28**, puis incorporés avec différents marquages isotopiques (Figure 21). Les acides libres **27a** et **27b** se décomposent avant incorporation dans la nonactine **8a**, mais les thioesters **28a** et **28b** sont quant à eux stéréosélectivement et entièrement incorporés dans la nonactine. Ces deux intermédiaires sont donc reconnus à ce jour.



**Figure 21 : 1,3-Diols intermédiaires incorporés à la nonactine, libres et activés**

Des marquages au deutérium d'acétates, propionates et succinates ont également été effectués pour connaître l'origine des protons dans la nonactine **8a**. L'addition de  $[1-^{13}\text{C}, 2-^2\text{H}_3]$  et  $[2-^{13}\text{C}, 2-^2\text{H}_3]$  acétates donne bien un enrichissement au niveau C8 et C9, mais aussi C4-5. L'incorporation de deutérium dans les cycles tétrahydrofuranique provient de l'intermédiaire succinyl-CoA du cycle de Krebs. La position C7 quant à elle est enrichie en  $^{13}\text{C}$ , mais pas en  $^2\text{H}$ . Cette perte de deutérium a lieu pendant la transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA, ce qui témoigne d'une possible étape supplémentaire. L'addition de  $[2-^2\text{H}_2]$  propionates donne un enrichissement en C9 des homononactates, mais pas en C2. Cette absence en C2 tend à prouver la conversion du propionate en méthylmalonyl-CoA (grâce à la propionyl-CoA carboxylase, Figure 17). Ce résultat indique qu'acétates et propionates sont condensés en succinate par décarboxylation.

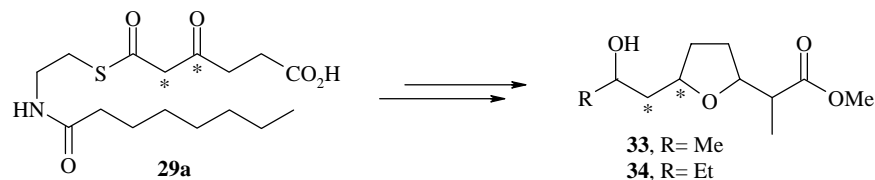
Ces données combinées ont conduit Robinson à proposer deux chemins alternatifs possibles (Figure 22). La différence entre ces deux voies est l'ordre de condensation des sous-unités. Le chemin A de la Figure 22 résulte de la condensation entre un acétate et un malonate. Le chemin B résulte d'un acétate ou malonate condensés avec un succinate dès la première étape pour former **29**.



**Figure 22 : Les deux chemins alternatifs proposés par Robinson**

Le groupe de Priestley a synthétisé et incorporé un grand nombre d'intermédiaires clefs <sup>[22]</sup> pour déterminer le chemin biosynthétique. Il a préparé des intermédiaires enrichis en  $^2\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  tels que thioesters activés, acétoacétates, hydroxybutyrates et 3-cétoadipates (de type **29a**) (Figure 23) pour les incorporer dans des cultures de *Streptomyces Griseus*. L'acétoacétate du chemin A Figure 22 et l'hydroxybutyrate ne furent pas incorporés dans les nonactates et

homononactates. Par contre, le 3-cétoadipate **29a** correspondant au chemin B fut incorporé intact, ce qui est un indice en faveur du chemin B.

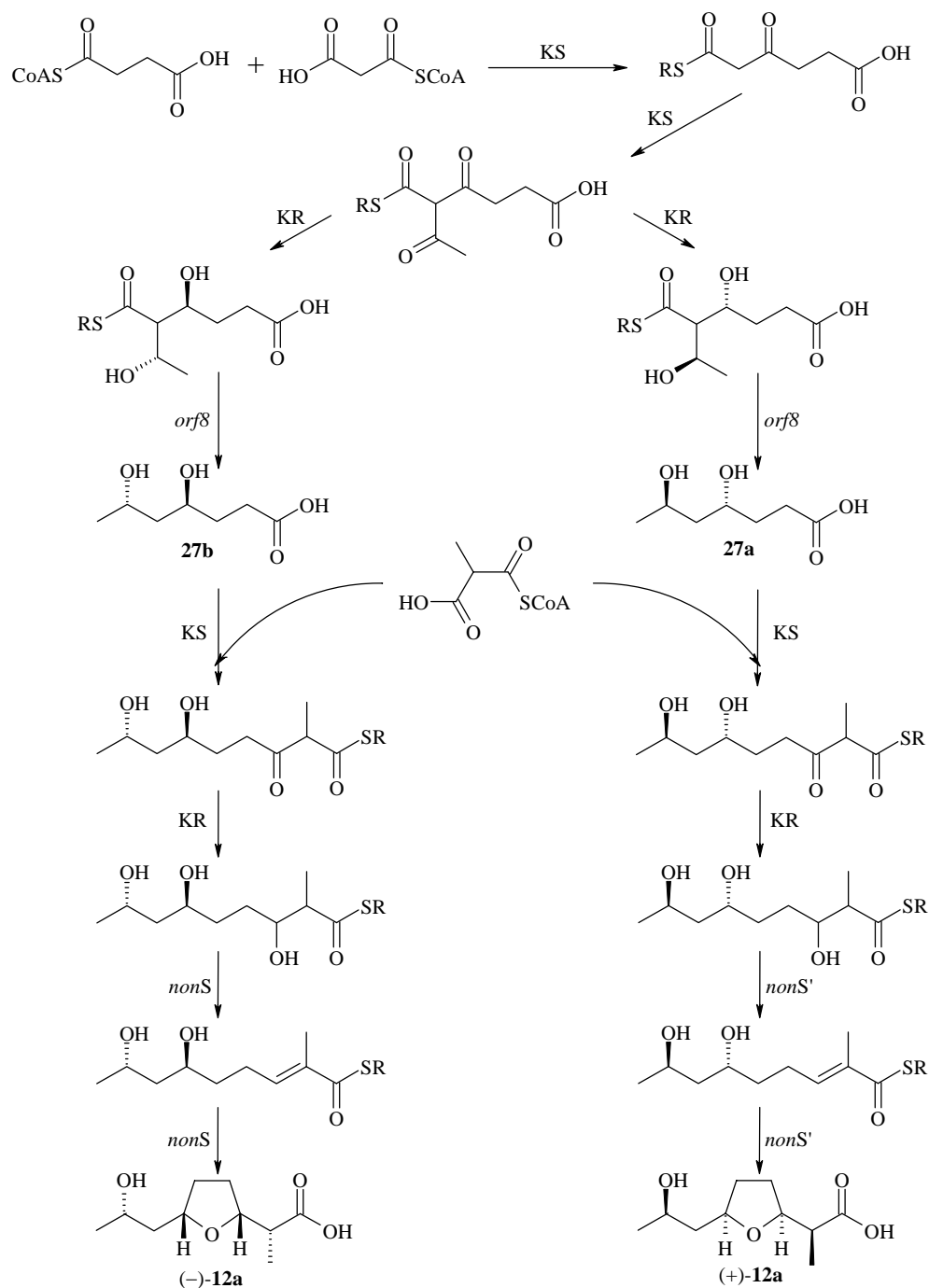


**Figure 23 : Mise en évidence du chemin B de la Figure 22, après méthanolyse des nactines obtenues suite à incorporation du 3-cétoadipate**

Passées ces premières étapes, les deux composés **30** et **31** (Figure 22) sont des intermédiaires possibles. Des composés de type **30** ont été synthétisés avec différents marquages isotopiques et ont été incorporés avec succès, mais à des positions inattendues. Les mêmes expériences avec **31** n'ont pas montré d'incorporation, probablement à cause de problèmes de stabilité du composé qui se dégrade rapidement sous les conditions de l'expérience.

En résumé, la première étape de la biosynthèse est la condensation entre un acétate (malonate) et un succinate. Etant donné que l'intermédiaire **29** mis en évidence est achiral, deux chemins énantiomériques doivent se produire par la suite. Aussi, la différenciation entre nonactates et homononactates a lieu après la première étape.

Sur la base de ces observations, nous pouvons à ce jour proposer le mécanisme suivant pour la synthèse des acides (+) et (-)-nonactiques **12a** (Figure 24).



KS : *ketocetyl synthase*, KR : *ketocetyl reductase*, *nonS* : *nonactin synthase* (catalyse la formation du cycle tétrahydrofurane par addition de Michael), *orf8* : *open reading frame 8* (transferase)

**Figure 24 : Proposition pour la biosynthèse des acides (+) et (-)-nonactiques 12a**

## 4.2. Etudes biochimiques

Les travaux par marquages isotopiques permettent de mettre en évidence certains intermédiaires clefs. Pour avancer dans nos connaissances mécanistiques de la biosynthèse, l'identification et le rôle spécifique de chacun des gènes impliqués dans la biosynthèse de la nonactine est indispensable. En se basant sur les expériences de marquages, aucune conclusion concernant la cyclotétramérisation spécifique des acides nonactiques, avec alternance de chiralité, n'a pu être tirée. La topologie non-habituelle de la nonactine doit être induite par des mécanismes non usuels, dont la compréhension nous renseignera un peu plus sur l'infinie complexité des mécanismes de la vie. Les résultats qui vont être exposés sont tous très récents (1999-2005).

En dépit de leur apparente diversité structurale, les polycétides partagent un mécanisme biosynthétique commun <sup>[65]</sup>. Comme vu précédemment, les métabolites sont biosynthétisés avec le précurseur acétyl-CoA, grâce aux polycétides synthétases (PKSs). En général, les PKSs sont classées en trois grands types connus. Des études récentes ont démontré qu'il est difficile de classer la PKS responsable de la biosynthèse de la nonactine. La PKS assemble le squelette carboné par une condensation décarboxylative séquentielle des groupes acyles (Figure 25, A), dont les précurseurs proviennent de l'ACP (*Acyl Carrier Protein*). La formation de la liaison C-C est catalysée par KS ( *$\beta$ -Ketoacyl Synthase*). Ensuite, deux protéines, NonJ et NonK, spécifiques pour chaque énantiomère de l'acide nonactique, catalysent la cyclotétramérisation. Les fragments de gène NonJ et NonK sont très similaires des KSs connus pour l'assemblage du squelette carboné formant les liaisons C-C, mais catalysent la formation des liaisons C-O à partir des substrats dérivés de l'acétyl-CoA au lieu de C-C <sup>[66]</sup> (Figure 25, B). Pour les KSs, c'est le résidu cystéine qui joue le rôle d'activateur.

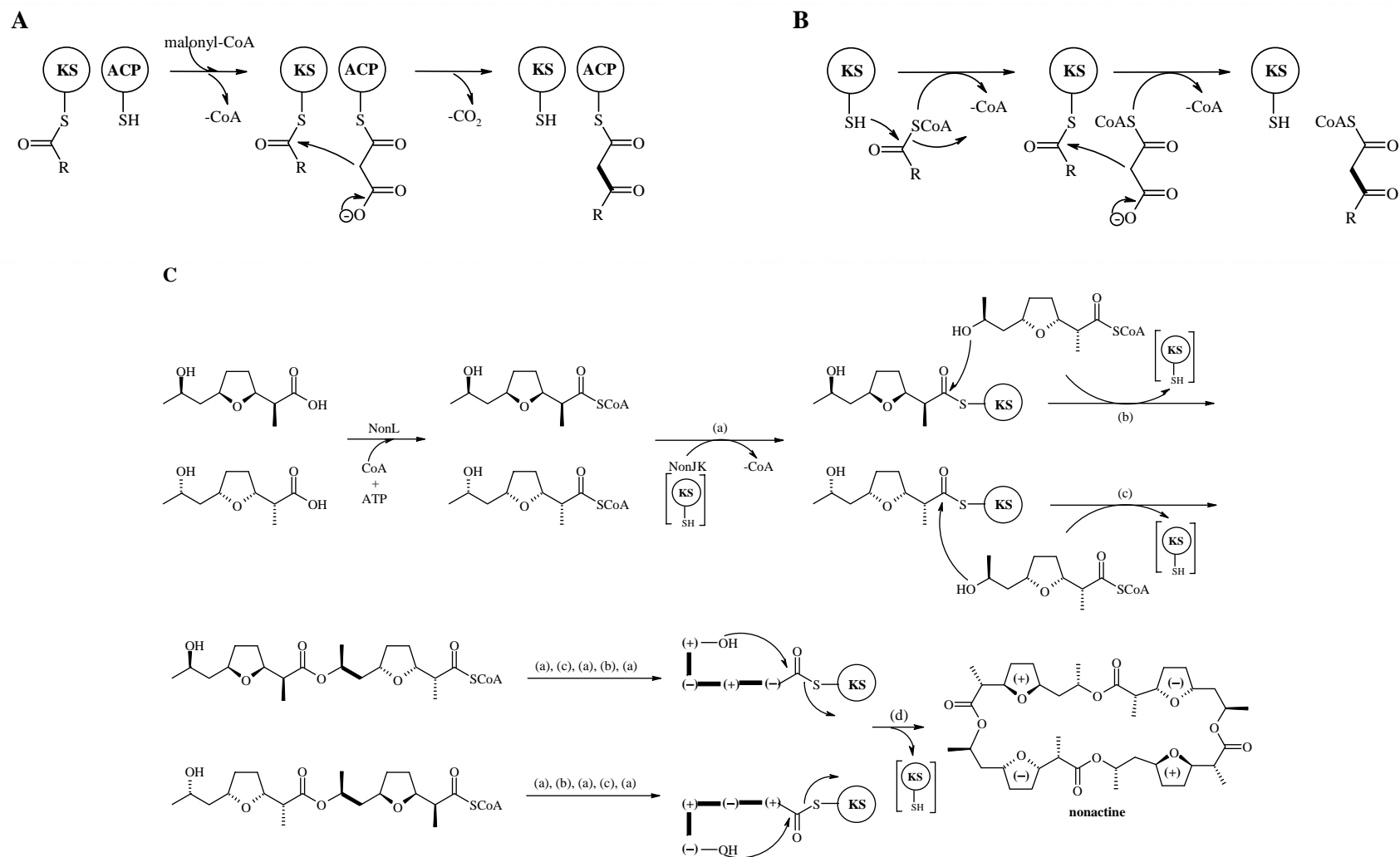


Figure 25 : Formation de C-C par (A) des PKSs de type I et II, (B) type III. (C), C-O catalysé par *nonKJ* KSs. Selon Shen <sup>[66]</sup>

Il faut noter que malgré des différences structurales, les PKSs de types I (processus non itératif) et II (processus itératif) ont un grand degré de similarité, utilisant l'ACP (*acetyl carrier protein*). Les PKSs de types III (ressemblent aux chalcones synthases) n'utilisent pas l'ACP, mais utilisent le même résidu cystéine que les types I et II, dans un processus itératif [65].

Le travail entrepris par les chercheurs consiste en le clonage et la mutation des gènes un à un pour voir à quel moment ils affectent la biosynthèse. Les premiers travaux remontent à l'ex-union soviétique. Le groupe de Nefelova isole un cocktail de protéines capables de transformer les acides nonactiques en nonactine. Aujourd'hui, environ 24 séquences de protéines (*orf*: *open reading frames*) ont été identifiées. Le rôle de certaines séquences n'est pas encore connu (*non* B, C et F) car leur séquence n'a pas d'homologie avec des gènes déjà connus. D'autres sont sujets à controverse entre les groupes de Priestley et Shen [42] (comme *non*L, responsable de la production de CoA-ligase). Les ligases utilisent l'ATP pour activer les acides carboxyliques, suivis d'une thioestérification avec CoASH. Certains gènes comme *non*N et *non*Q présentent des analogies avec des PKSs de type III, la découverte de tels gènes dans des bactéries reste inhabituelle de nos jours. Le décryptage de la présence des gènes *non*O et *non*P qui sont des  $\beta$ -cétocoacyl-réductases conforte les résultats obtenus par *feeding experiment*. *orf*X ou *non*S (nonactine synthase) catalyse la formation du cycle tétrahydrofurane par addition de Michael. En effet, l'inactivation (mutation) du gène *non*S empêche toute production de nactine, mais l'ajout d'acides nonactiques dans cette même culture permet toujours la production de nactines [67, 68]. Cependant, quand *non*S est muté, l'analyse du mélange de nactines produites montre l'absence de trinactine et de tétranactine, qui comportent tous deux des unités d'acides (-)-homononactiques. Ce résultat suggère que *non*S n'agit que sur le diol précurseur du (-)-acide. La découverte de deux gènes distincts *non*S et *non*S' donne du poids à la théorie selon laquelle deux chemins séparés existent pour la production de chaque énantiomère de l'acide nonactique.

Tout récemment, Priestley a prouvé que le gène *non*R (initialement découvert par Robinson) est lié à une estérase hautement stéréospécifique, qui clive la nonactine en formant des dimères, uniquement entre l'alcool (+)-nonactate et l'ester (-)-nonactate. Le gène *non*R confère au microorganisme sa résistance à la nonactine qu'il produit, puisque les dimères issus de l'hydrolyse n'ont pas d'activité antibiotique. De plus, il s'agit du premier exemple de self-résistance provenant d'une estérase [69]. Des expériences récentes ont montré que cinq gènes KS (*non*JKPQU) sont impliqués pour former la nonactine par cyclotétramérisation des acides nonactiques. Par exemple, l'inactivation des gènes *non* K et J diminuent de 96% la production de nactines, sur les 4% toujours formés, la proportion de résidus homononactates a fortement augmenté [70].

La conclusion générale de tous les travaux sur la biosynthèse de la nonactine aboutit à la découverte d'un nouveau type de PKS, qui n'utilise pas l'ACP (comme un type III) mais qui pourtant ressemble à une PKS de type I puisque les métabolites primaires sont assemblés par un processus non itératif (Tableau 4). Cela montre une fois de plus la capacité de la nature à faire des molécules complexes et diverses. A partir de ces connaissances, la proposition a été faite de créer une librairie de polycétides par 'biosynthèse combinatoire' [66].

**Tableau 4 : Comparaison des 3 types de PKSs connues avec la PKS responsable de la biosynthèse de la nonactine**

|                                | ACP | Processus itératif | Exemple  |
|--------------------------------|-----|--------------------|--|
| <b>Type I</b>                  | Oui | Non                | Polyènes (dermostatine)/polyéthers (monensine) |
| <b>Type II</b>                 | Oui | Oui                | Polycétides aromatiques (oviedomycine)         |
| <b>Type III</b>                | Non | Oui                | Polycétides aromatiques (chalcones)            |
| <b>Type IV ?<br/>(nouveau)</b> | Non | Non                | Nactines (nonactine)                           |

Malgré ces découvertes récentes, des questions se posent toujours.

- Pourquoi la nature effectue-t-elle uniquement cet assemblage précis des monomères d'acides nonactiques et de ses homologues, avec alternance des deux énantiomères ?
- Quel est l'intérêt d'une telle abondance de centres asymétriques, et de la création de deux chemins énantiodivergents (coûteuse en énergie) pour la synthèse des monomères, si le résultat final est achiral ?

Le chimiste peut apporter une réponse à ses questions, en synthétisant des molécules avec des configurations différentes et en les étudiant.

## 5. Synthèses totales de la nonactine

La synthèse de la nonactine a été effectuée à ce jour par six groupes. Cependant ces synthèses nécessitent toujours la préparation des deux énantiomères de l'acide nonactique séparément et ne peuvent pas concurrencer les techniques de fermentation. La nonactine actuellement mise sur le marché est donc extraite de cultures de *Streptomyces*. En augmentant principalement les techniques de fermentation, mais aussi d'extraction et purification, le rendement en mélange de nactines initialement de moins de 1 g.L<sup>-1</sup> a été augmenté à 10 – 15 g.L<sup>-1</sup> [42].

### 5.1. Synthèses de l'acide nonactique

La synthèse de l'acide nonactique et/ou de son 8-épimère est reportée une trentaine de fois dans la littérature, car il s'agit d'un substrat de choix pour tester des processus stéréo- ou énantiosélectifs. De ce fait, il est difficile d'être exhaustif, les auteurs n'étant pas d'accord sur le nombre de synthèses effectuées sur une même période [71, 72]. A ce jour, probablement une bonne trentaine de synthèses ont été effectués, racémique ou non, avec des succès variables en fonction du degré de stéréosélectivité. En combinant ces données, nous offrons tout de même le report le plus exhaustif possible, d'après nos connaissances. Le classement suivant est fait par type de précurseur utilisé pour chaque stratégie [73], c'est-à-dire en fonction de la nature du produit de départ utilisé.

#### 5.1.1. A partir de précurseurs furaniques

*Synthèse de Beck et Henseleit :*

Le point commun des stratégies utilisant des précurseurs furaniques, est la possibilité de contrôler la jonction de cycle (soient les carbones C3 et C6) en position *cis*, par hydrogénation catalytique du furane en tétrahydrofurane. Ainsi, le premier exemple est reporté en 1971 par Beck et Henseleit [74]. Les trois principales étapes sont montrées Figure 26. La première étape pour former **37** ressemble à la réaction développée quatre ans plus tôt par Gerlach pour la synthèse de l'acide 8-désoxononactique [75]. Ensuite, le cycle de **37** est réduit en **38**, par hydrogénation catalytique avec du rhodium sur alumine comme catalyseur. Enfin, une réaction de Bayer-Villiger donne un mélange de quatre isomères du 8-*O*-acétyl-nonactate de méthyle **39** (Figure 26).

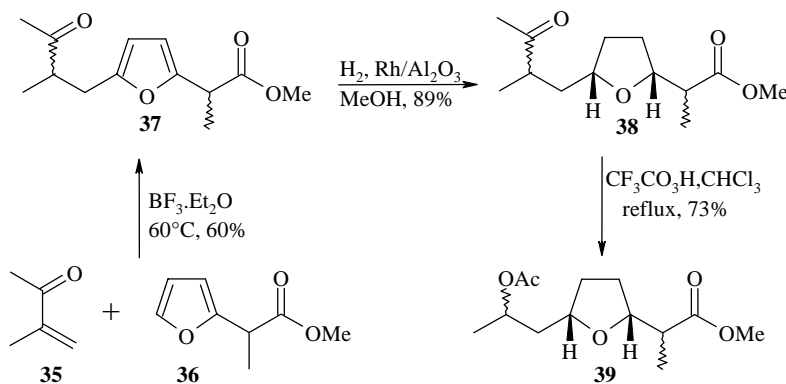
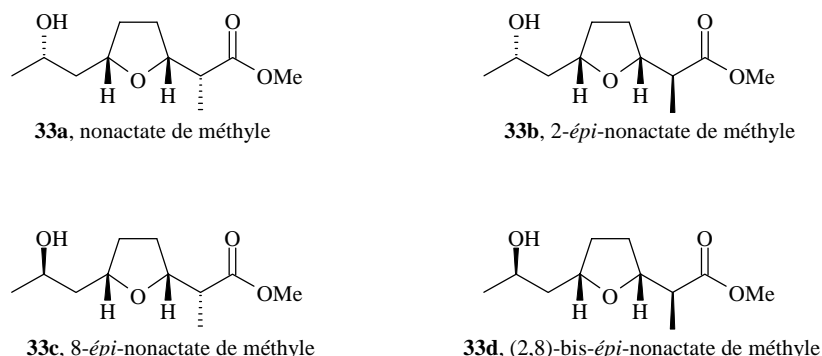


Figure 26 : Stratégie pour la première synthèse décrite, par Beck et Henseleit

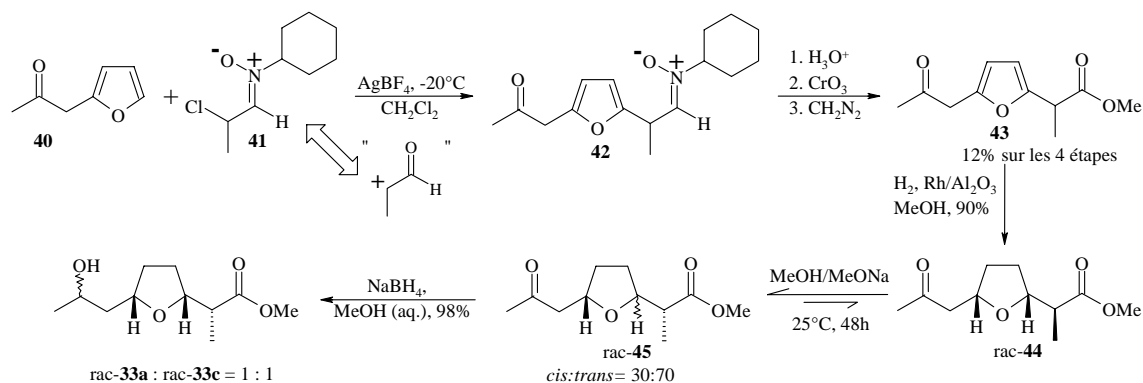
En effet, les centres C2 et C8 n'étant pas contrôlés, quatre couples de diastéréoisomères de **33** sont obtenus. Ils sont représentés dans la Figure 27 suivante, après déprotection de l'alcool en C8 de **39**. Les épimères ci-dessous sont dessinés par rapport au (-)-nonactate de méthyle.



**Figure 27 : Les quatre couples de diastéréoisomères obtenus**

#### Synthèse de Gerlach et Wetter :

Ce n'est que cinq ans plus tard que Gerlach et Wetter<sup>[76]</sup> proposent une autre synthèse, inspirée de leurs prédécesseurs (Figure 28). Le réactif **41** illustre le principe de l'*umpolung*, il est l'équivalent synthétique d'un aldéhyde électrophile en  $\alpha$ . Une amélioration du contrôle du centre asymétrique C2 est trouvée par épimérisation par MeONa *via* l'énolate, le rapport **45** : **44** est alors augmenté à 4 : 1. Mais ces conditions thermodynamiques provoquent une perte de sélectivité en C3 avec un enrichissement à 70% en faveur de l'isomère ayant une jonction de cycle *trans*. En effet, l'énolate est en équilibre avec une forme acrylique *via* une réaction de type rétro-Michael intramoléculaire dont il sera sujet dans cette thèse (cette publication ne précise pas ce point). Il en résulte une importante perte. Il faudra attendre Schmidt<sup>[77]</sup> en 1976 pour avoir une optimisation de cette épimérisation. Comme base, Schmidt utilise la DBU à reflux du benzène, ce qui donne une épimérisation en C2 avant environ 50% de conversion, mais surtout sans *trans*-isomérisation jonction de cycle. La réduction par NaBH<sub>4</sub> dans la dernière étape est effectuée sur *cis*-**45** et ne donne évidemment pas de sélectivité sur C8. L'ensemble de ces observations est reporté dans la Figure 28 suivante.



**Figure 28 : Première synthèse de Gerlach**

## Synthèse de White :

Le groupe de White propose deux routes alternatives<sup>[78]</sup>. Ces deux routes commencent avec **46**, produit de réaction entre le 2-lithiofurane (2-furyllithium) et l'oxyde de propylène (Figure 29). L'étape suivante est une réaction de Friedel-Craft entre **46** et l'anhydride acétique. La réduction du cycle de **47** est une nouvelle fois effectuée sur rhodium (sur charbon cette fois) pour donner **48** avec la jonction de cycle préférentiellement *cis*. Une oxydation de Jones puis une réaction de Wittig avec le triméthylphosphorane de méthylène donne **49**. Ensuite, une réduction par B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, saponification de l'acétate, puis une double oxydation par le réactif de Jones (oxydation au Cr<sup>VI</sup>) forme les deux céto-acides **50a** et **50b** (1 : 2) qui sont estérifiés pour être séparés. L'isomère minoritaire **50a**, précurseur de l'acide nonactique sous forme racémique, est réduit par différents hydrures. Il s'agit là de la nouveauté de cette stratégie : la réduction du carbonyle en C8 avec L-sélectride donne un contrôle de l'alcool en C8 de 9 : 1, en faveur du précurseur de l'acide 8-*épi*-nonactique. Cette sélectivité est expliquée par l'encombrement stérique des groupements *sec*-butyle de la L-sélectride, et la complexation avec l'oxygène du cycle. L'inversion de configuration en C8 est effectuée grâce à une estérification de Mitsunobu.

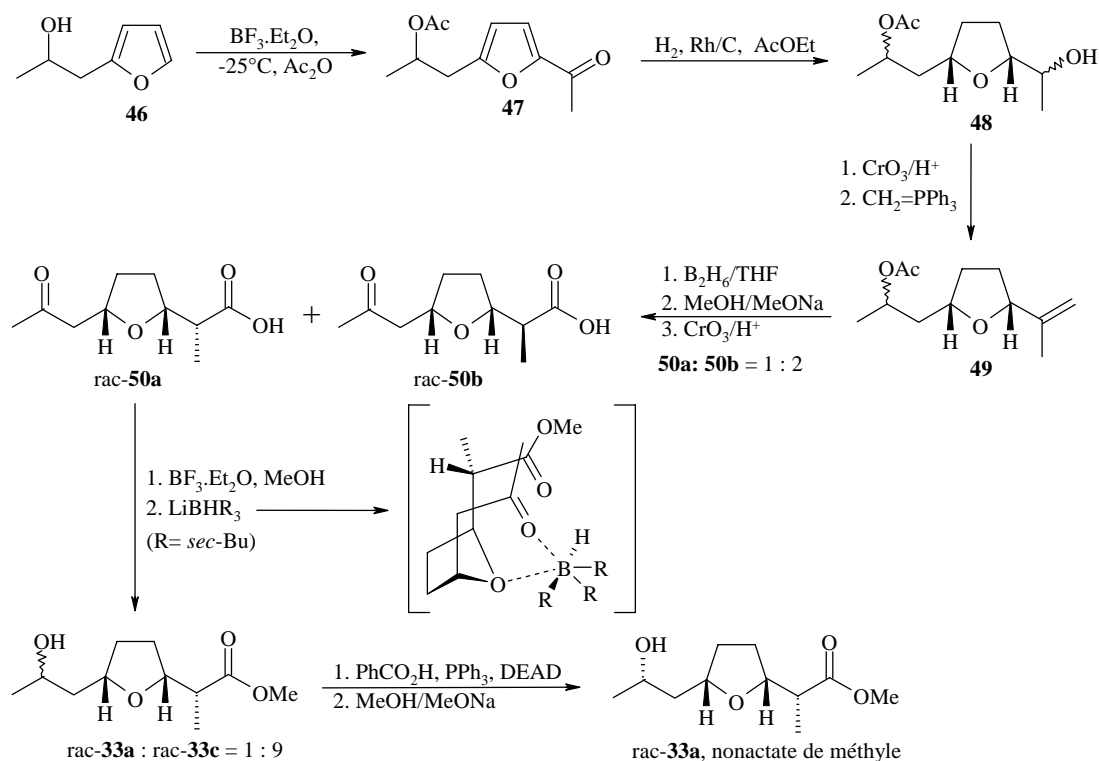
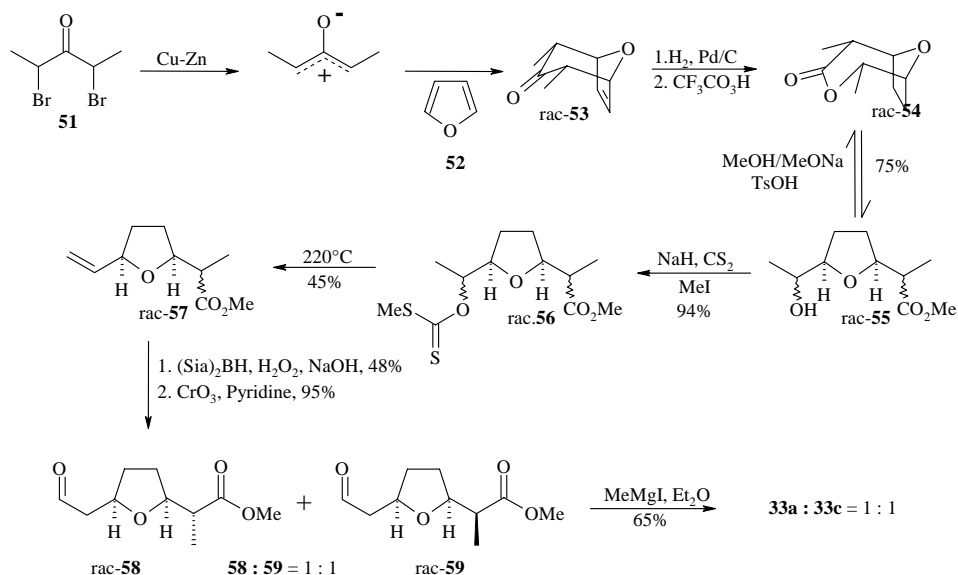


Figure 29 : Première synthèse de White

La deuxième stratégie de White, particulièrement élégante pour l'époque<sup>[79]</sup>, s'appuie sur **53**, formé par cycloaddition<sup>[80]</sup> de la 2,4-dibromo-pent-3-one (**51**) sur le furane (**52**) en présence du couple Cu-Zn de LeGoff (Figure 30)<sup>[81]</sup>. La double liaison induite sur **53** est réduite, puis une oxydation de Bayer-Villiger forme la lactone **54**. Une méthanolyse donne **55**, dont la jonction de cycle est *cis*, qui est converti en xanthate **56**. Une pyrolyse à 220°C transforme **56** en le vinyltétrahydrofurane **57**. Deux épimères **58** et **59** sont obtenus en proportion équimolaire par une hydroboration oxydative avec le disiamylborane et une oxydation de

Collins. Enfin, l'addition d'un Grignard, l'iodure de méthylmagnésium, donne **33a** et le 8-épi-isomère **33c** en quantité stoechiométrique.



**Figure 30 : Deuxième synthèse de White**

En conclusion, les deux routes de White permettent d'obtenir la bonne configuration relative pour C3, C6 et C2 mais aussi pour C8 dans le premier cas. Cependant, les rendements globaux sont faibles.

#### Synthèse de Schmidt :

Dans la continuité, le groupe de Schmidt<sup>[77]</sup> propose une série de réactions de **60** à **61**. La stratégie consiste en les réactions de Vielsmeyer (pour générer C2), Wittig (C10), hydroformylation (C1), oxydation de l'aldéhyde formé en ester, et saponification de l'acétyle. Après hydrogénation du cycle, il combine épimérisation en C2, et S<sub>N</sub>2 en C8, pour enrichir le mélange équimolaire des quatre couples de diastéréoisomères **33a**, **33b**, **33c** et **33d** en faveur du nonactate de méthyle **33a**, racémique. Le gain de diastéréosélectivité est d'à peine 37% en **33a**. Cependant, en utilisant l'oxyde de (*S*)-propylène comme source de chiralité pour former **60**, après avec le 2-furyllithium et acétylation de l'alcool, il isole (–)-**33** seul. Puis, l'alcool en C8 est 'épimérisé' *via* les composés **44** et **45** pour former une mixture contenant le (+) en présence des autre épimères. En manipulant les mixtures, Schmidt est le premier à séparer les acides (–) et (+)-nonactiques. La Figure 31 est un résumé de ces travaux.

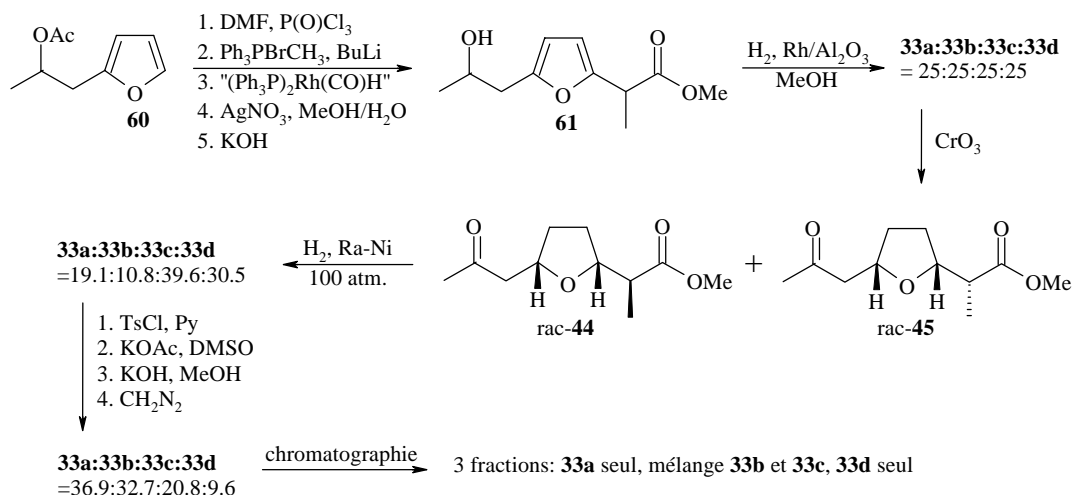
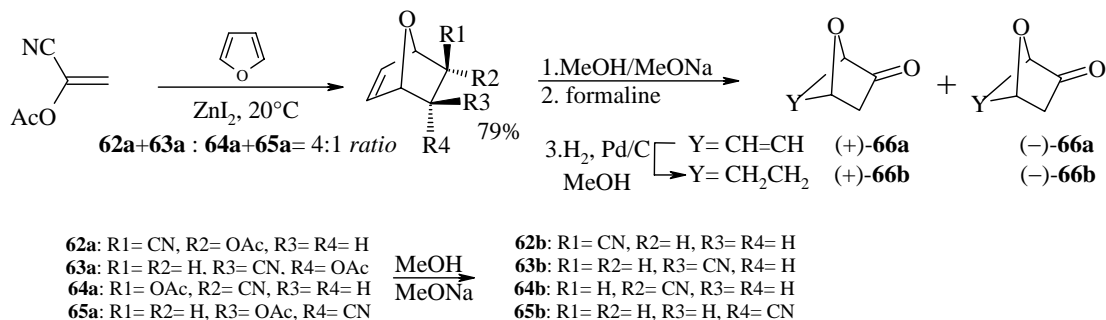


Figure 31 : Synthèse de Schmidt

## 5.1.2. A partir de dérivés du 7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-ène, produits de Diels-Alder

## Synthèse de Vogel et Warm :

Une synthèse originale à partir du furane est celle de Vogel et Warm<sup>[71, 82]</sup> de l'UniL en 1986-1987 (Figure 32). En quatre étapes, les (+)-nonactates (+)-**33a** et (-)-8-épi-nonactates de méthyles (-)-**33c** sont préparés respectivement à partir des (+)- et (-)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ones **66**. Pour obtenir ces précurseurs **66**, une réaction de Diels-Alder entre le 1-cyanovinyl acétate et le furane (**52**) donne 79% d'un mélange isomérique de **62a-65a** (Figure 32). Une solution du mélange **62a-65a** en solution dans du MeOH avec une quantité catalytique de MeONa forme les cyanohydrines **62b-65b** correspondantes. Pour effectuer la résolution optique, les auteurs ont développés plusieurs méthodes, comme la formation diastéréosélective des complexes des cyanohydrines **62b-65b** avec la brucine<sup>[83]</sup>. De meilleurs résultats ont été obtenus en effectuant la résolution sur **66b**. Pour préparer **66b**, les cyanohydrines **62b-65b** sont transformées en un mélange racémique du 7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-one **66a** par traitement avec un excès de formaline, puis la double liaison de **66a** est hydrogénée pour former **66b**. Pour effectuer la résolution de **66b**, l'anion de la *N*-méthyl-*S*-phénylsulfoximide est additionné aux carbonyles du mélange racémique de **66b**, cela ne procure que deux isomères **67** et **68**. Les composés **67** et **68** obtenus sont séparables sur colonne, puis chaque énantiomère de **66** est régénéré pendant une purification par distillation au *Kugelrohr* à 180°C sous 15 mmHg, les ee sont supérieurs à 99%.



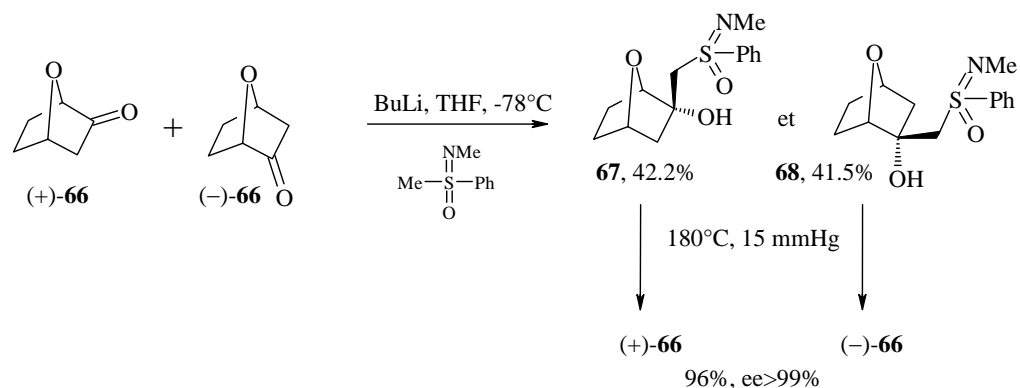


Figure 32 : Synthèse et résolution de 66b

Pour préparer le nonactate de méthyle **33a**, la séquence de réaction suivante est effectuée sur chaque énantiomère de **66**, nous montrons uniquement la séquence sur (+)-**66** (Figure 33). Il s'agit d'une monométhylation par KHMDS/MeI stéréosélective, oxidation de Baeyer-Villiger, et addition de 2-(triméthylsiloxy)propène. Deux isomères sont obtenus, **45**, et le *trans* (+)-**44** non souhaité qui est majoritaire ((+)-*trans*-**44** : (+)-**45** = 3 : 1). Une isomérisation en milieu basique peut enrichir la proportion en le *cis* (+)-**45** souhaité ((+)-*trans*-**44** : (+)-**45** = 3 : 4). (+)-*trans*-**44** et (+)-**45** peuvent être séparés sur colonne, et (+)-*trans*-**44** ainsi recyclé en (+)-**45** par isomérisation. Le fait que cette addition du 2-(triméthylsiloxy)propène ne soit pas stéréosélective suggère un équilibre entre (-)-**68** et sa forme acyclique. La réduction de C8 par la L-sélectride donne un mélange de (+)-nonactate **33a** : (+)-8-épi-nonactate **33c** de 10 : 1, qui peuvent aussi être séparés par colonne.

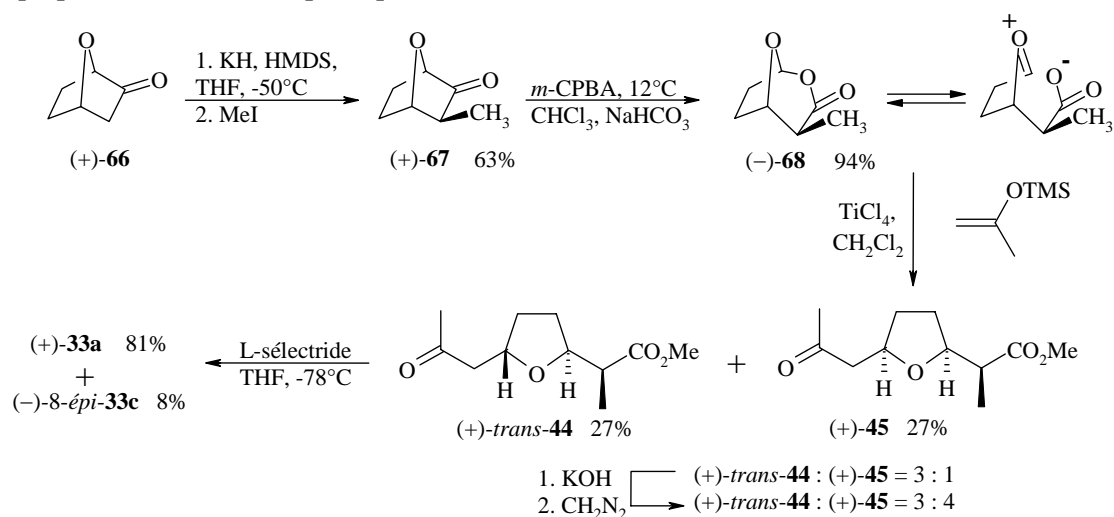


Figure 33 : Synthèse du (+)-nonactate de méthyle à partir de 9

En conclusion, en tenant compte du recyclage de (+)-*trans*-**44** en (+)-**45**, le rendement à partir de (+)-**66** est de presque 24%. La même série de réaction est effectuée sur (-)-**9**. Cette fois, c'est le (-)-8-épi-nonactate **33c** qui est majoritaire, le (-)-8-épi-nonactate de méthyle **33c** est transformé en (-)-nonactate de méthyle **33a** par inversion de Mitsunobu.

## Synthèse de Metz :

En 1998, le groupe de Metz décrit une synthèse du nonactate de méthyle émergeant de ses études portant sur les réactions de Diels-Alder intramoléculaires de vinylsulfones <sup>[84]</sup>. La réaction en tandem 'estérification'/ Diels-Alder avec chlorure d'éthylène sulfonyle est hautement diastéréosélective. Le composé **69** est obtenu sous la forme d'un seul des quatre diastéréoisomères possibles (méthyle en position équatoriale et cycle de conformation chaise). L'addition/élimination avec deux équivalents de MeLi est également diastéréosélective au niveau de l'attaque de Me<sup>-</sup>, mais un traitement par une quantité catalytique de *tert*-BuOK est nécessaire pour obtenir **70** avec la double liaison uniquement à l'endroit indiqué. Ceci est dû à la protonation avec NH<sub>4</sub>Cl qui est moins sélective. L'ozonolyse en présence de MeOH permet de piéger l'intermédiaire **71**. Cet intermédiaire doit être traité en milieu basique, un seul équivalent d'Ac<sub>2</sub>O doit être utilisé pour obtenir la formation du cycle tétrahydrofuranique, soit **72**. La fonction alcool de **72** est substituée par un groupe 'phénylthio-' en milieu acide. **73** ainsi obtenu est réduit en présence de Ra-Ni, deux composés **74** et **75** sont obtenus. Le composé **74** est réduit sans être isolé, la réduction s'effectue du côté le moins encombré et l'acide nonactique est presque exclusivement obtenu par rapport au 6-épimère **33e** (96 : 4). **75** s'avère quant à lui être inerte vis-à-vis du Ra-Ni (Figure 34).

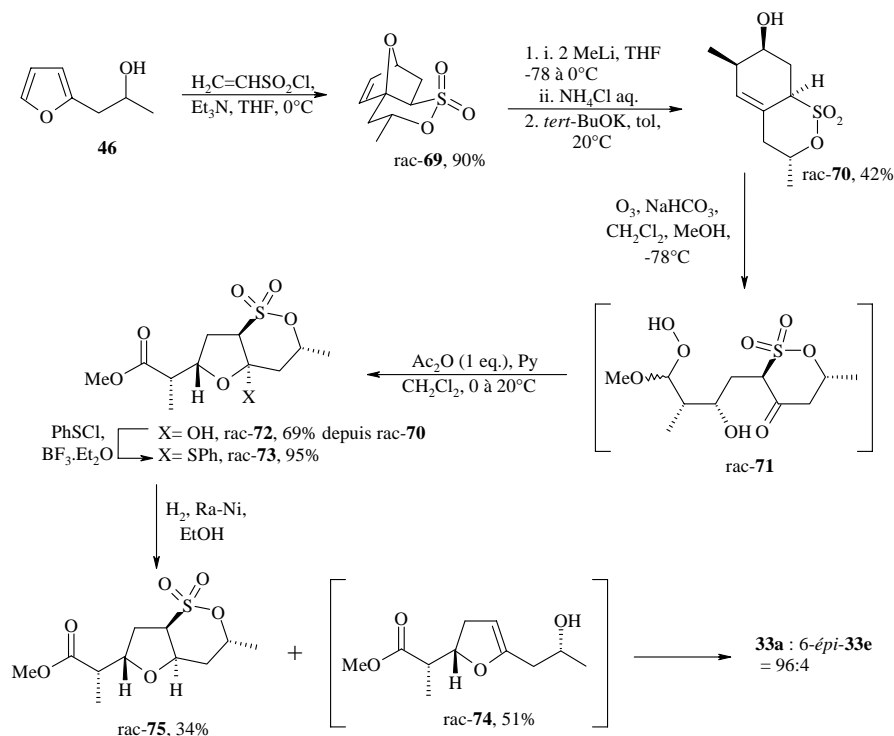


Figure 34 : Synthèse de 33a et 6-épi-33e racémique selon Metz

*Synthèse de Bloch :*

En 1997, le groupe de Bloch propose une synthèse du (+)-nonactate de méthyle **33a** pour illustrer la stéréosélectivité obtenue lors de la réaction tandem Wittig-Horner-Emmons/Michael intramoléculeire sur des tricycles rigides <sup>[85]</sup>. Comme dans un bon nombre de synthèses que nous reportons, le produit de départ est déjà élaboré. Pour ce produit de départ **76d**, nous remontons dans la littérature jusqu'à ce que la source soit commerciale. En 1948, Woodward se reporte aux travaux de Diels et Alder en 1929 pour la synthèse de l'anhydride **76a** <sup>[86]</sup>, préparé par réaction de Diels-Alder entre le furane **52** et l'anhydride maléique. Woodward prouve la configuration relative réelle *pseudo*-équatoriales de **76a**, Diels et Alder avaient proposé en 1929 que les deux chaînes de **76a** étaient *pseudo*-axiales. Woodward ne donne pas de rendement, car il n'arrive pas à recristalliser **76a** du fait de son instabilité dans les solvants à chaud. La réduction de **76a** en **76b** par LiAlH<sub>4</sub> est décrite en 1988 <sup>[87]</sup>. En 1995, Bolch reporte la synthèse de **76c** avec une haute énantiosélectivité. Pour cela, la désymétrisation du *meso*-diol **76b** est effectuée par transestérification enzymatique, le plus haut ee est observé avec la lipase de *Pseudomonas Cepacia* (PS) <sup>[88]</sup>. Enfin, **76c** est oxydé en l'aldéhyde **76d** par oxydation de Dess-Martin (Figure 35, en haut) <sup>[85]</sup>.

La condensation aldolique du simple énolate de lithium de l'acétone sur **76d** s'avère être assez stéréosélective en faveur de **77a** dont l'alcool créé est (*S*) par rapport à l'épimère **77b** <sup>[85]</sup> (Figure 35). Ensuite, la réduction de la fonction cétone en 1,3-*anti*-diol est effectuée dans les conditions d'Evans, suivie de la protection du diol en l'acétonide **78**. La fonction acétate de **78** est saponifiée, puis l'alcool oxydé en l'aldéhyde **79** par le réactif de Dess-Martin. L'aldéhyde **79** ainsi obtenu est alors transformé en oléfine par réaction de Wittig-Horner-Emmons, puis le diol déprotégé pour donner **80**. La réaction de Michael intramoléculeire sur **80**, en présence de BnMe<sub>3</sub>N<sup>+</sup> OH (Triton B) comme base, donne comme escompté **81** et **82** dont le cycle est tétrahydrofurane *cis*-disubstitué (contrôle de C3 et C6). Il n'y a pas de sélectivité au niveau du méthyle en C2 puisque **81** et **82** sont formés en quantité équimolaire. Toutefois, l'épimère **81** peut être en partie recyclé en **82** par le Triton B. Le tricycle **82** est brièvement thermolysé à 450°C sous 10<sup>-3</sup> Torr, ce qui mène à **83**. L'hydrogénation catalytique de **83** dans une dernière étape permet l'obtention du (+)-nonactate de méthyle **33a**.

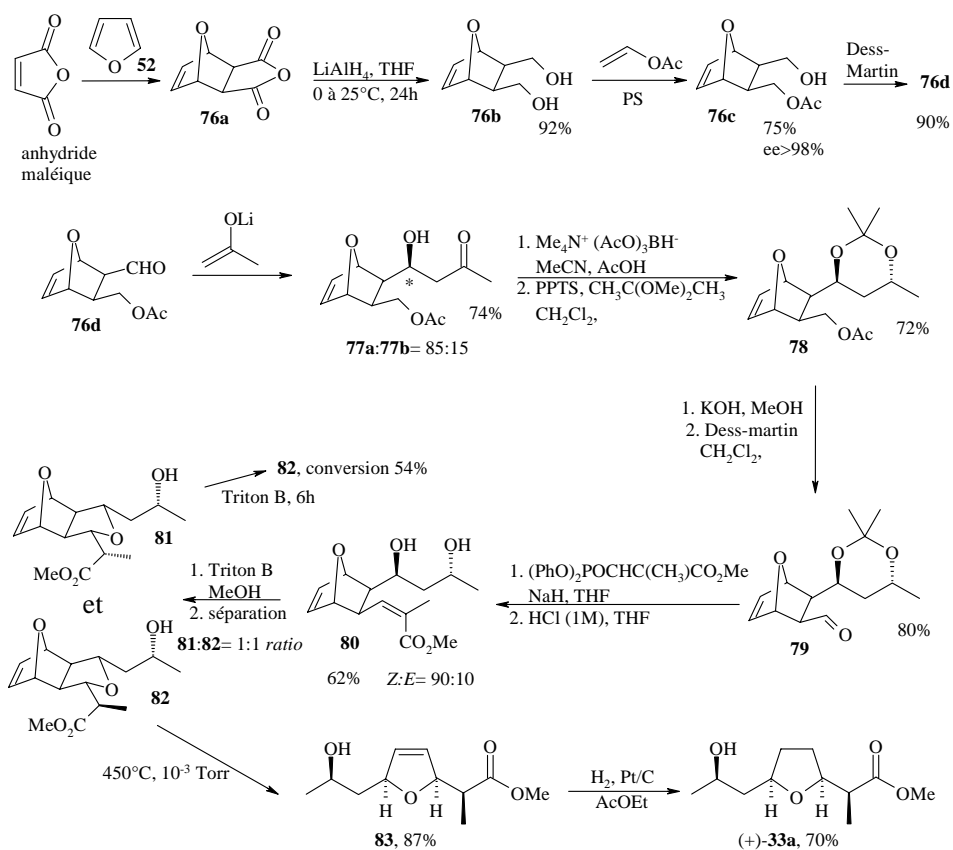
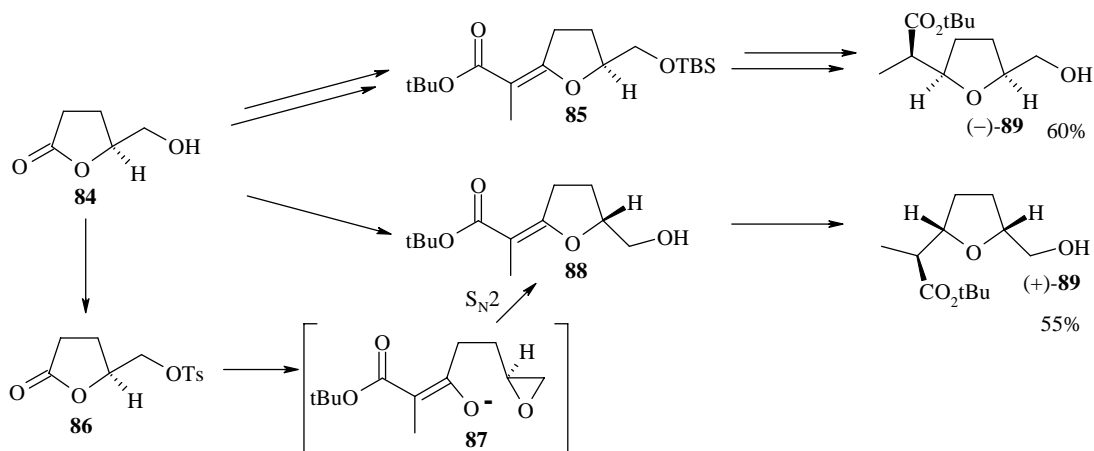


Figure 35 : Synthèse de Bloch

## 5.1.3. A partir d'un acide aminé

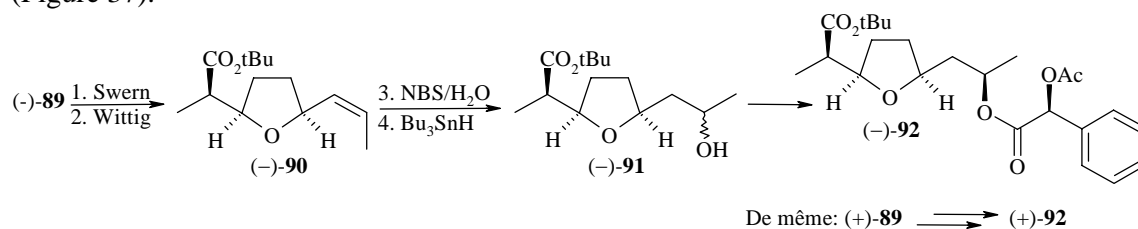
## Synthèse de Davidson et Batmangherlich :

Nous avons relevé un exemple de synthèse énantiodivergente dont la source de chiralité provient de **84**, obtenu en deux étapes à partir de l'acide L-glutamique<sup>[89]</sup>. Ce travail a été publié en 1985 par Davidson et Batmangherlich. **84** ayant la configuration absolue nécessaire à la synthèse de l'énantiomère (-), il suffit de protéger l'alcool en éther silylé, puis de le faire réagir avec l'énolate du propionate de *tert*-butyle pour préparer **85** (Figure 36). Pour préparer l'énantiomère (+), l'alcool **84** est transformé en groupe partant tosylate. Ainsi la réaction avec l'énolate du propionate de *tert*-butyle sur **86** provoque l'inversion de configuration voulue *via* l'intermédiaire acyclique **87** où un époxyde est formé par élimination du tosylate. La cyclisation de cet intermédiaire **87** avec inversion de Walden donne alors **88**. Les hydrogénations des doubles liaisons de **85** et **88** fournissent la bonne configuration relative en C2 à 95% pour **85** et 90% pour **88**, probablement pour des raisons stériques. Les rendements en (-)-**89** et (+)-**89** à partir de **84** sont élevés, respectivement de 60 et 55% (Figure 36).



**Figure 36 : Synthèse énantiodivergente de (-)-89 et (+)-89 selon Davidson et Batmangherlich**

Les dernières étapes consistent en l'introduction de C8. Pour cela, les alcools **89** sont respectivement transformés en (*Z*)-oléfines **90**, puis la fonction alcool introduite. On obtient alors **91**, mélange de *tert*-butyl nonactate et de *tert*-butyl 8-*épi*-nonactate. Afin d'être séparés, ces isomères sont transformés par estérification avec l'acide (*S*)-*O*-acétylmandéliques **92** (Figure 37).



**Figure 37 : Dernières étapes de la synthèse selon Davidson et Batmangherlich**

Les avantages de cette stratégie sont d'importance, puisqu'elle est courte et peu chère, et que les deux énantiomères sont préparés séparément. Par contre, ici encore, les séparations chromatographiques des dernières étapes sont délicates.

#### 5.1.4. A partir de carbohydrates (sucres)

##### Synthèse de Sun et Fraser-Reid :

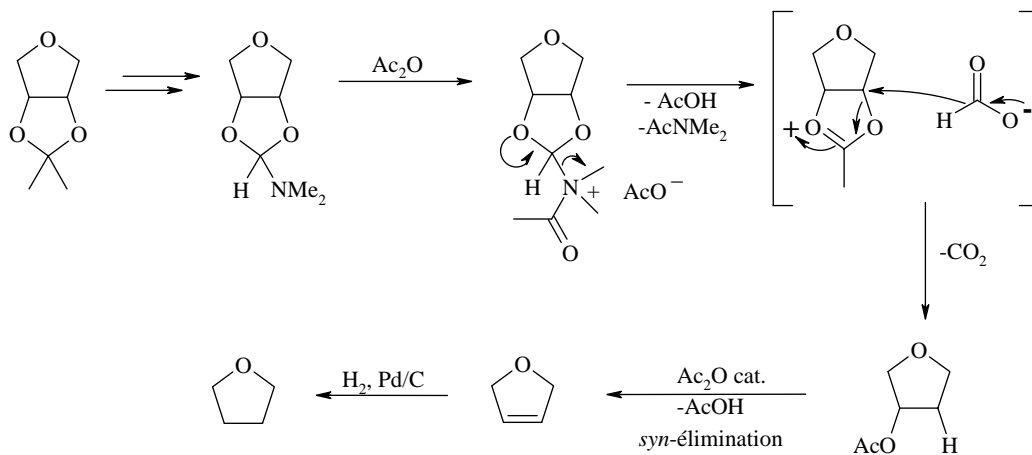
Les sucres sont des bons produits de départ chiraux, disponibles en grande quantité et peu chères. La première synthèse est décrite par Sun et Fraser-Reid<sup>[90]</sup>, à partir du dérivé du D-ribose **93a** (Figure 38). La stratégie est basée sur le fait que l'on peut générer des C-glycosides par réaction de Wittig entre des ylures stabilisés et des sucres, *via* leur forme acyclique en équilibre avec la forme glucofuranoside. Un équilibre *via* une réaction de type Michael intramoléculaire peut alors permettre un contrôle de la jonction de cycle furanique. En effet d'après Moffatt<sup>[91]</sup>, le produit cinétique est *cis*-disubstitué (ici **93a**) alors que le produit thermodynamique est *trans*-disubstitué (ici **93b**). Vu la configuration relative des acides nonactiques, le dérivé du D-ribose **93a** est précurseur de l'énantiomère (-)-**33a**, et l'épimère **93b** est précurseur de l'énantiomère (+)-**33a**. Les deux énantiomères de l'acide

nonactique sont préparés de façons proches, nous ne détaillerons que la synthèse du (-)-**33a** dans la Figure 38 suivante. La réduction de la cétone de **93a** en l'alcool **94** se fait avec une meilleure stéréosélectivité par rapport à l'épimère **95** avec le Ni-Ra. Après la réaction de Wittig, trois cycles d'équilibration avec MeONa à reflux du MeOH permettent d'enrichir le mélange en **97** via la forme acyclique (de **97** : **98** = 1 : 3 à **97** : **98** = 3 : 2).



**Figure 38 : Résumé de la synthèse de Sun et Fraser-Reid, inspirée de Moffatt.**

La désoxygénation de l'acétone de **97** se fait après changement du groupe protecteur du diol (déprotection de l'acétone, et reprotection en DMF acétal) par chauffage dans l'anhydride acétique, comme décrit par Eastwood<sup>[92]</sup>. Eastwood ne donne pas de mécanisme, mais il indique les sous produits formés. Sachant que le départ de CO<sub>2</sub> se fait souvent avec assistance d'un groupe voisin, que le départ d'un gaz déplace l'équilibre (Le Chatelier) et qu'un formiate est donneur d'hydrure, nous en proposons un dans la Figure 39. L'attaque de l'hydrure n'est probablement pas régéosélective.

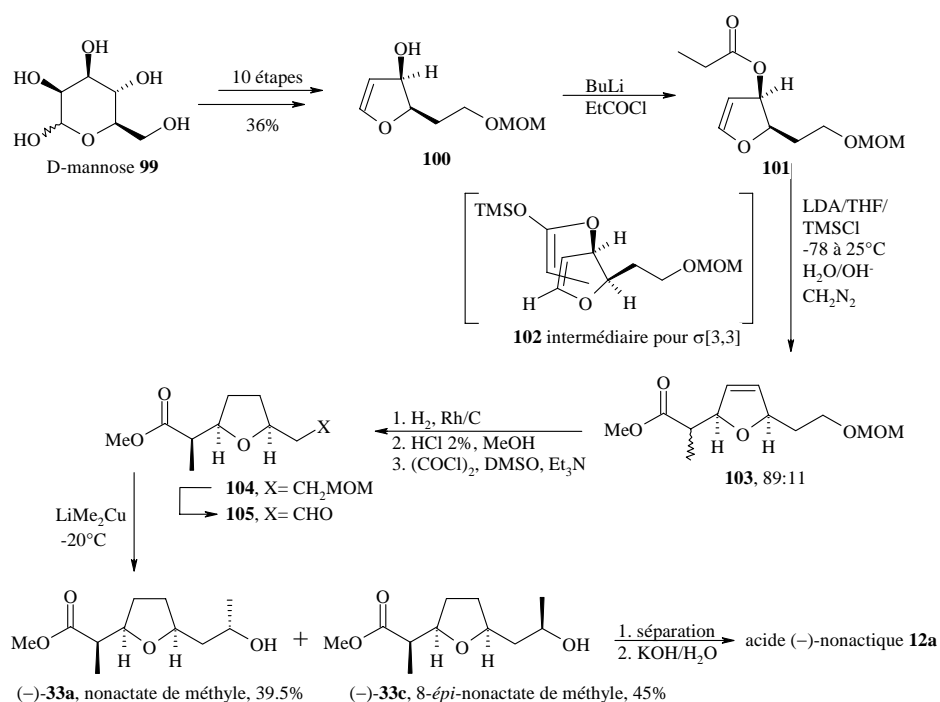


**Figure 39 : Désoxygénation d'Eastwood, proposition de mécanisme**

## Synthèse d'Ireland et Vevert :

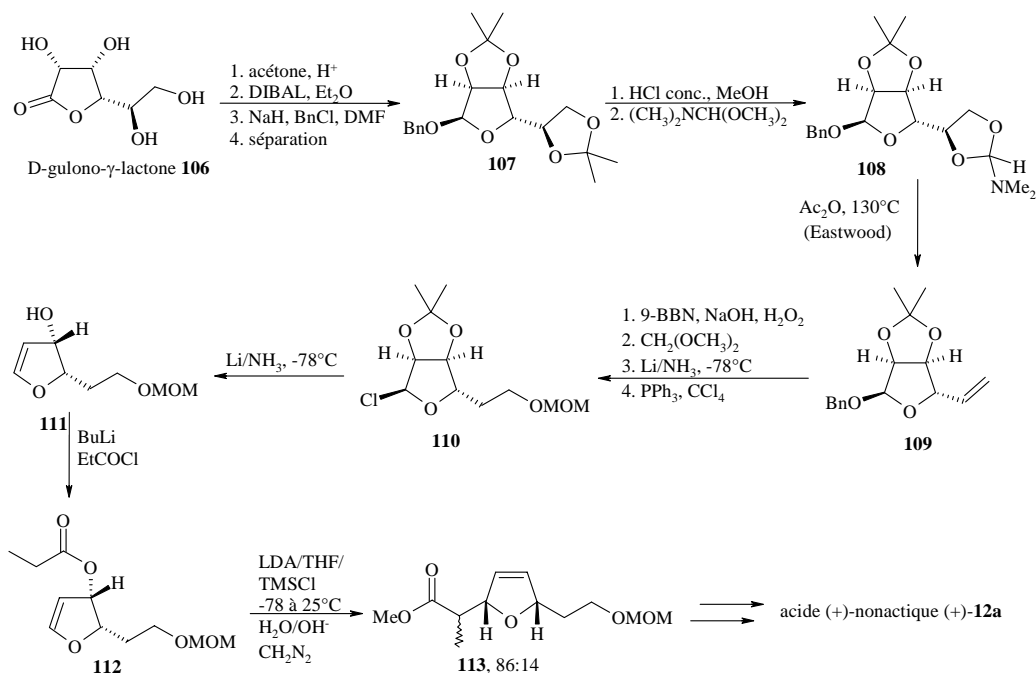
Peu après, Ireland et Vevert ont obtenu un mélange de l'acide (-)-nonactique (-)-**12a** et du 8-épipimère (-)-8-*epi*-**12a** à partir du D-mannose **99**, et un mélange de l'acide (+)-nonactique (+)-**12a** et du 8-épipimère (+)-8-*epi*-**12a** à partir de la D-gulono- $\gamma$ -lactone **106** [93].

L'étape clef, pour la synthèse de **101** à **103**, est un réarrangement  $\sigma[3,3]$  qui sera plus tard appelé Ireland-Claisen. Afin de présélectionner la chiralité souhaitée, les conditions d'énolisation précédant le réarrangement sont optimisées en faveur du '(E)-énolate' montré sur l'intermédiaire **102** (selon la nomenclature d'Evans). La formation de l'énolate (E) se fait à -78°C dans du THF, le réarrangement a lieu pendant la remontée à température ambiante (Figure 40). Ce réarrangement donnant la configuration voulue à 89% par rapport en C2, les auteurs en déduisent un état de transition bateau, ce qu'ils voulaient vérifier. Les deux isomères de **103** ne sont pas séparables sur colonne, contrairement à ceux de **104**.



**Figure 40 : Synthèse de l'acide (-)-nonactique 12a à partir de D-mannose 99, principales étapes**

L'acide (+)-nonactique **12a** est obtenu suivant la même stratégie à partir de **111**. Il s'agit de l'énantiomère de **100**, obtenu en 11 étapes à partir de la D-gulono- $\gamma$ -lactone **106** (le L-mannose, non naturel, est très cher) avec un rendement globale de 11% (Figure 41). Pour cela, **107** est synthétisé par une séquence de protection des diols, réduction de la lactone en lactol et protection en benzyle. L'acétonide le moins encombré stériquement est déprotégé et est remplacé par un dérivé du DMF, donnant **108**, qui peut alors subir la désoxygénation d'Eastwood [92] formant **109**. La synthèse de **110** se fait par hydroboration oxydante, protection de l'alcool primaire, déprotection de benzyle et substitution de l'alcool par un chlore. Ensuite, **111** est obtenu par réduction avec Li dissous dans l'ammoniac. A la fin, le substituant méthyle en C8 est ajouté en utilisant un réactif de Grignard, qui donne de meilleurs rendements avec une meilleure sélectivité que le cuprolithien Figure 40 (53.5% de (+)-**33a** et 40% (+)-**33c**).



**Figure 41 : Résumé de la synthèse de l'acide (+)-nonactique 12a à partir D-gulono- $\gamma$ -lactone 106**

Si cette stratégie est difficile à mettre en œuvre et les rendements globaux faibles, elle est hautement stéréospécifique, sauf pour le contrôle de l'alcool en C8.

#### Synthèse de Barrett :

En 1982, le 8-*O*-*tert*-butyldiméthylsilyl nonactate de *tert*-butyle **122** racémique est préparé par le groupe de Barrett<sup>[94, 95]</sup> à partir de la 2,3,5-tri-*O*-acétyl-D-ribo-lactone **114**, un dérivé de sucre à bas prix, en seulement sept étapes (Figure 42). Une double élimination d'acide acétique conduit au diène **115**. Suite à l'hydrogénation des deux doubles liaisons, **116** possède déjà deux des quatre centres chiraux de l'acide nonactique (C6 et C8) correctement fixés, avec une sélectivité de 97% ! Une réaction de Wittig *via* **118**, forme ouverte du lactol **117** donne l'intermédiaire **118** instable dont la double liaison est réduite, en milieu acide afin d'isoler la lactone **119**. Il est intéressant de noter que la chaîne latérale portant l'ester est introduite de façon originale. Pour cela, **120** est traité par le 2-lithiopropanoate de *tert*-butyle. Par analogie avec les travaux précédents, la double liaison induite de **121** est assignée (*E*) en raison du déblindage des protons allyliques du cycle provoqué par la coordination avec le carbonyle<sup>[96]</sup>. L'hydrogénation de la double liaison crée les centres chiraux C2 et C3, avec une sélectivité 85 : 15 en faveur du nonactate **122**, engendrée par la gêne stérique de la chaîne latérale en C6. Pour prouver la structure obtenue, les auteurs effectuent une réduction par le LiAlH<sub>4</sub>, et comparent les données analytiques avec celles du diol racémique (**20** et **21**) obtenu par traitement de la nonactine naturelle par le LiAlH<sub>4</sub><sup>[97]</sup>.

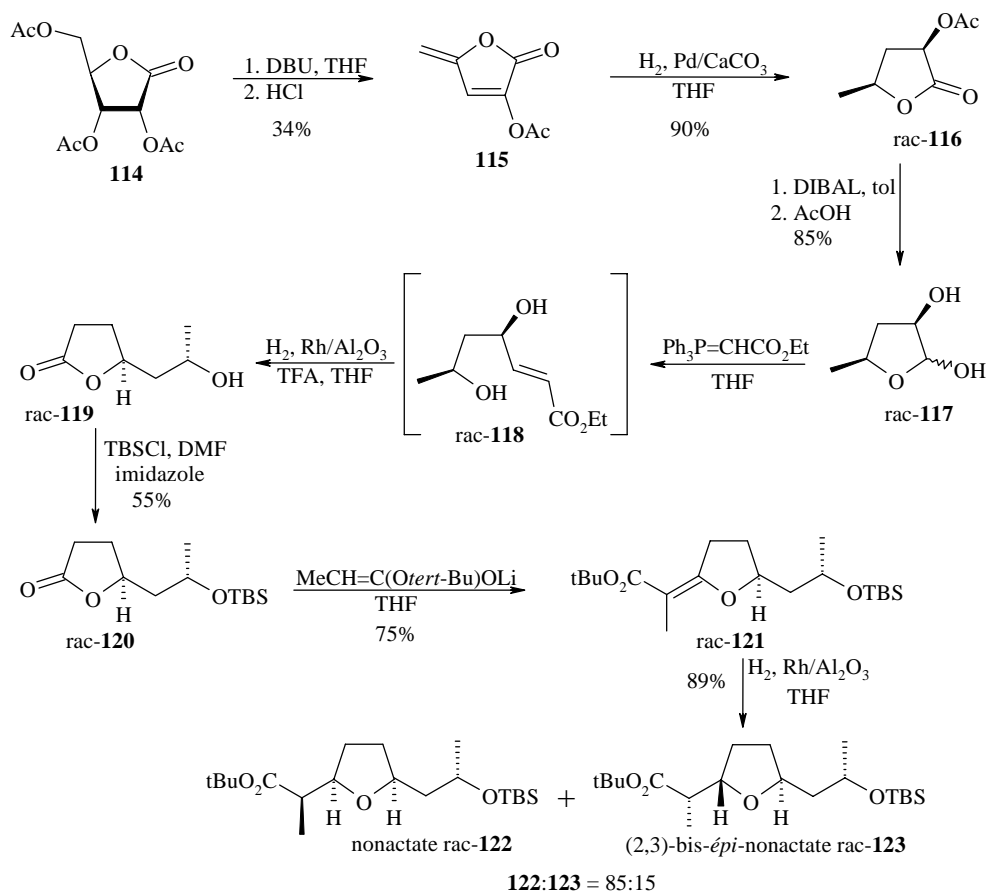


Figure 42 : Stratégie en sept étapes de Barrett

## 5.1.5. A partir de substrats insaturés impliquant des réactions de cyclisation

## Deuxième synthèse de Gerlach :

Parallèlement à sa première synthèse présentée plus tôt Figure 28 <sup>[76]</sup>, Gerlach propose une autre voie à partir de la 1,3-dicétone **124** (Figure 43). La cyclisation se fait par une réaction de Michael intramoléculaire qui nous rappelle la biosynthèse. Cette synthèse racémique, l'une des premières reportées, est courte, mais peu stéréosélective au niveau de C2 et C3.

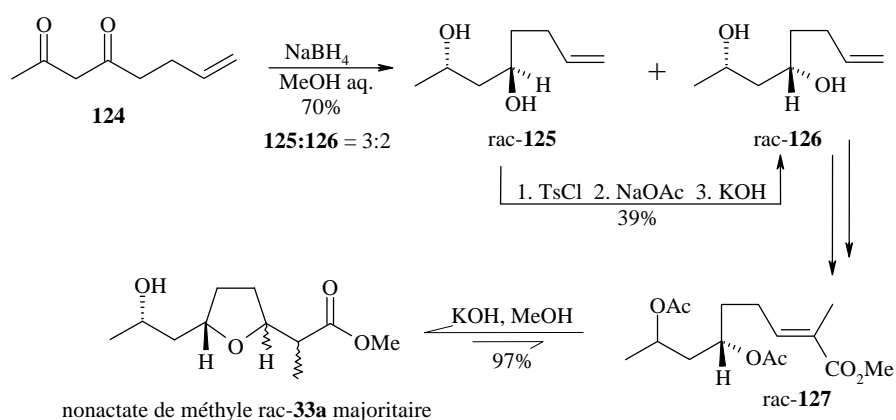


Figure 43 : Première synthèse à partir d'un composé acyclique, par Gerlach

## Synthèse de Bartlett :

En 1984, Bartlett décrit une stratégie énantiodivergente <sup>[72]</sup> où les deux énantiomères sont formés séparément avec le même intermédiaire commun (-)-**133**, qui fixe la chiralité des C3 et C6 de l'acide nonactique. (-)-**133** préparé à partir de l'acide (-)-malique comme source de chiralité (Figure 44). La séquence de réaction à partir de (-)-**128** met en jeu une iodocyclisation, réduction de la liaison C-I, ozonolyse, aldolisation et une oxydation du  $\beta$ -hydroxyester en  $\beta$ -cétoester.

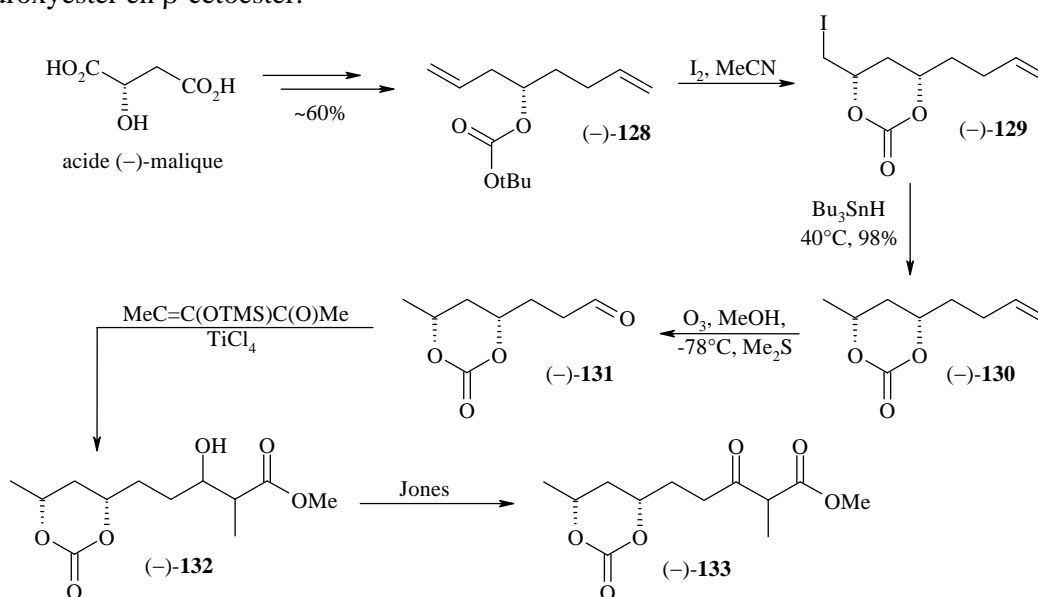


Figure 44 : Préparation de l'intermédiaire chiral clef (-)-133 de Bartlett

Pour former l'énantiomère (+), le cycle furanique est formé par cyclisation de l'énolate formé sur (-)-**133** avec le KH comme base, qui provoque une inversion de Walden en C6 (Figure 45, voie de droite). Pour former l'énantiomère (-), la partie diol de (-)-**133** est déprotégée en (-)-**134** puis le cycle furanique est formé par cyclisation par l'alcool correspondant à C6, puis déshydratation menant à **135** (Figure 45, voie de gauche). Les deux intermédiaires **135** et **136** sont du même type que ceux obtenus précédemment par Barrett<sup>[95]</sup>, la stéréochimie de l'alcool secondaire en C8 est déterminée par les esters de Mosher. L'hydrogénation catalytique de **135** et **136** mène respectivement majoritairement au 8-épi-nonactate de méthyle (-)-**33c** et au nonactate de méthyle (+)-**33a**. Le rapport de la jonction de cycle C3 et C6 est *cis* : *trans* = 85 : 15. En effet, une coordination de l'alcool en C8 avec l'oxygène du cycle furanique peut être avancée pour renforcer la gêne stérique<sup>[98]</sup> de la chaîne latérale en C3, ce qui oriente l'hydrogénation du côté opposé à la chaîne en C3, comme cela est montré pour **135**. Pour **135**, le rapport 8-épi-nonactate ((-)-**33c**) : 3,8-bis-épi-nonactate (*trans*) : 2,8-bis-épi-nonactate (*cis*) ((-)-**33c**) est de 88 : 9 : 3.

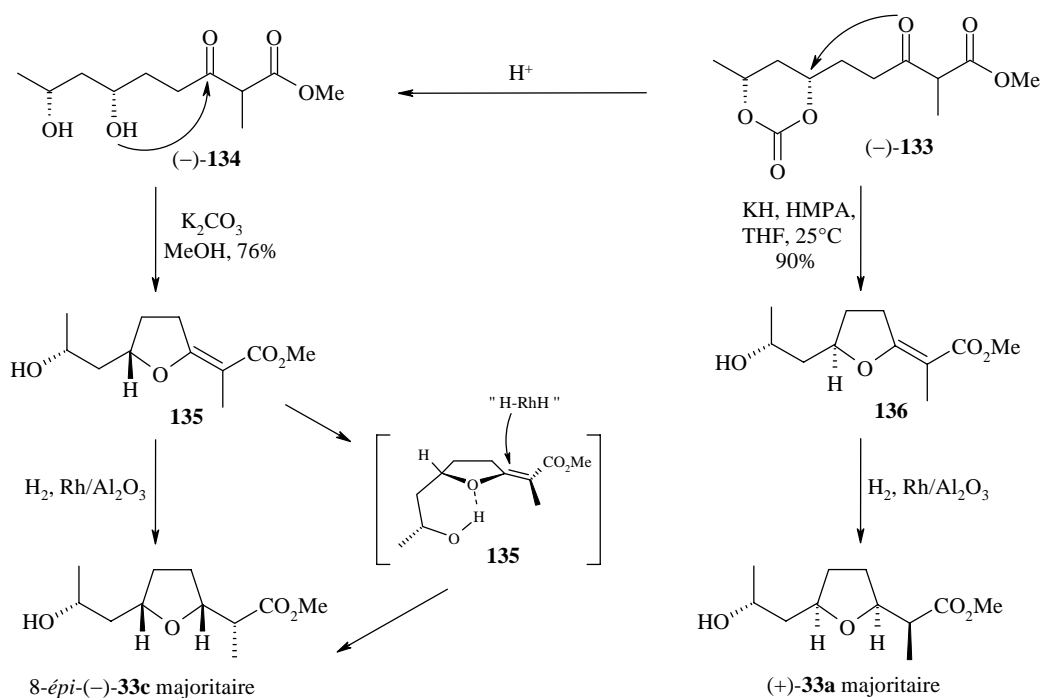


Figure 45 : Synthèse énantiodivergente de Bartlett

#### Synthèse de Jacot-Guillarmod :

En 1990, une synthèse énantiosélective est présentée par le groupe de Jacot-Guillarmod de l'Institut de chimie de Neuchâtel<sup>[99, 100]</sup>. Le produit chiral **140b** contrôlant les centres C3 et C6 est préparé<sup>[99]</sup> à partir du (3*R*)-3-hydroxybutanoate de méthyle (**137**) (Figure 46). La réduction de la partie β-hydroxycétone en 1,3-diol par Et<sub>2</sub>BOMe/NaBH<sub>4</sub> est *syn* stéréosélective<sup>[101]</sup>. Les auteurs effectuent la cyclisation en milieu acide (rétention de configuration en C6), par analogie avec les travaux de Bartlett (Figure 45, transformation de (-)-**134** en **135**). Après hydrogénation de la double liaison induite de **135**, le 8-épi(-)-**33c** est donc majoritaire. Cette stratégie ne comporte que huit étapes à partir de **138**, avec un rendement global élevé de l'ordre de 27%.

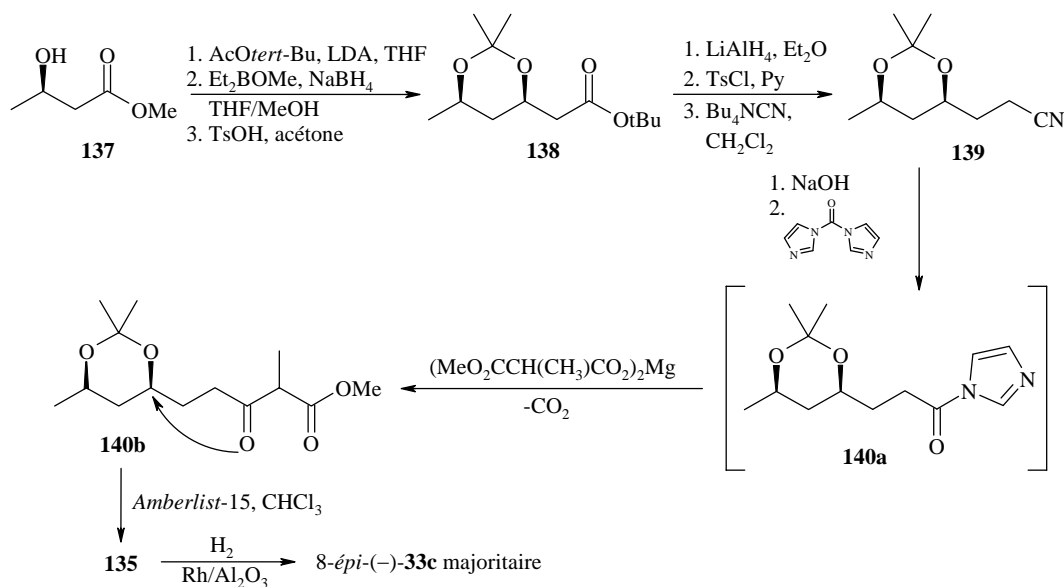


Figure 46 : Synthèse de Jacot-Guillarmod

## Synthèse Baldwin :

En 1987, Baldwin <sup>[102]</sup> décrit une synthèse racémique, en onze étapes à partir de la 2,2-diméthylfuran-3-one (**141**) (Figure 47). Un cuprate obtenu à partir d'un Grignard et de CuBr réagit en position β de la fonction ènone de **141** qui sera C3 de l'acide nonactique. Ensuite, le méthyle en α du carbonyle qui sera la position C2 est introduit *via* l'énolate. Ainsi, dès la première étape, la bonne configuration est attribuée en C2 et C3 (2,3-*trans*) sur **142**, puis **143**. La formation du cycle furane a lieu par iodocyclisation, qui donne une sélectivité de 50 : 1 en C3 et C6 en faveur de la jonction *cis* voulue sur **146**. Cette *cis* stéréosélectivité est obtenue grâce à l'encombrement stérique généré par le groupe DCB (2,6-dichlorobenzyl) <sup>[103]</sup>. L'amélioration notable de cette synthèse par rapport à celles présentées est le contrôle de l'alcool C8 lors de la dernière étape. L'addition nucléophile de ZnMe<sub>2</sub> en présence de TiCl<sub>4</sub> sur l'aldéhyde <sup>[104]</sup> en C8 de **148** donne une sélectivité de 24 : 1 en faveur de l'acide nonactique **33a** par rapport à l'acide 8-épi-nonactique **33c**. Ce rapport de 24 : 1 en C8 est à comparer avec l'addition du cuprolithien de Ireland (≈ 1 : 1), ou à la réduction de la méthylcétone de White Figure 29 avec la L-sélectride (1 : 9). Cette sélectivité peut être attribuée au fort pouvoir complexant de TiCl<sub>4</sub>.

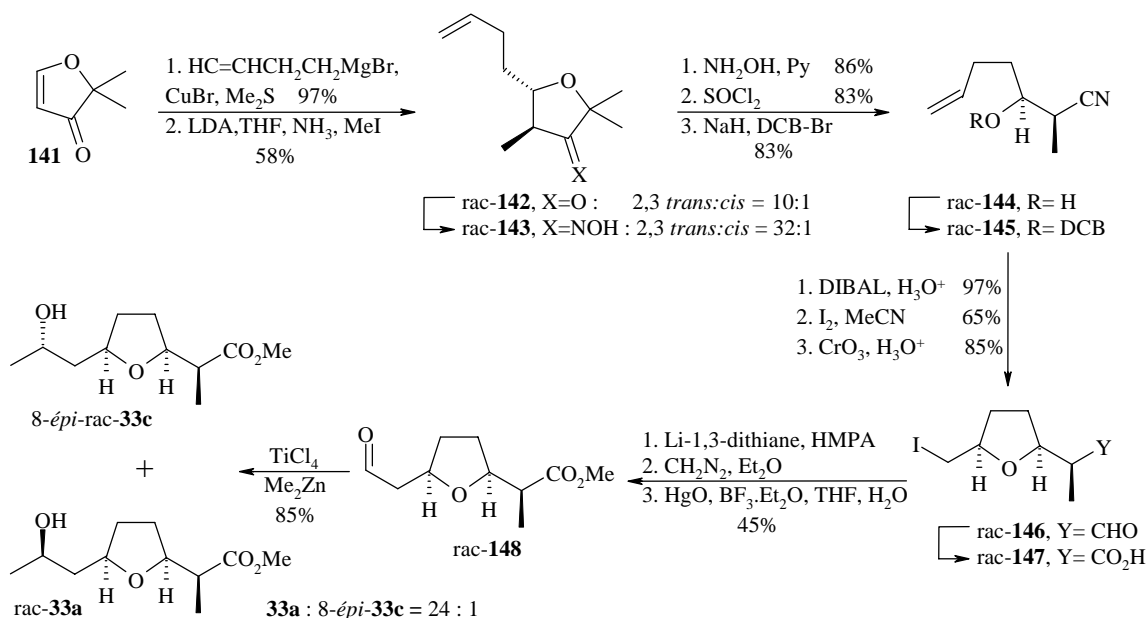


Figure 47 : Synthèse racémique diastéréosélective de Baldwin

En 1988, le groupe de Lygo<sup>[105]</sup> propose une stratégie dont l'étape clef est la réaction entre le 2-(benzyloxy)-pent-4-ène oxyde (**150**) et le dianion dérivé du (2-méthyl, 3-oxo)-butanoate de méthyle, appelé aussi méthyl-acétoacétate de méthyle **151**. Cette réaction conduit à l'intermédiaire dihydrofuranylidène **152**, par une cyclisation *in situ* de **152** en milieu acide. Après hydrogénation, un mélange de 8-*épi*-nonactate de méthyle (-)-**33c** et au nonactate de méthyle (+)-**33a** est obtenu (Figure 48).

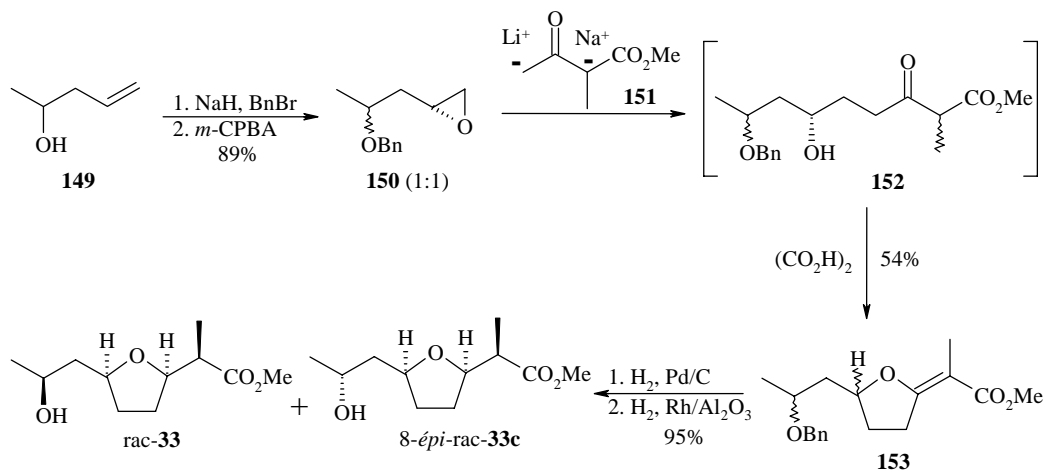


Figure 48 : Synthèse de 33a et 8-épi-33c racémique de Lygo

De la même façon, les homononactates sont préparés<sup>[105]</sup>, par réaction entre le 1-(benzyloxy)-but-4-ène oxyde et le même dianion. Ensuite, l'alcool en C8 est formé par l'addition d' $\text{Et}_2\text{Zn}$  sur l'aldéhyde. Un mélange avec le 8-épimère est encore obtenu.

## Synthèse d'Iqbal :

En 1991, le groupe d'Iqbal travaille sur la stéréosélectivité des réactions de cyclisation formant des cycles tétrahydrofuranes <sup>[106]</sup>. Pour cela, il effectue une étude de la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation de substrats  $\alpha$  ou  $\gamma$ -allyl- $\beta$ -hydroxyesters avec le *m*-CPBA. Les  $\gamma$ -allyl- $\beta$ -hydroxyesters **157a** et **157b** précurseurs de l'acide nonactique sont obtenus en deux étapes, sous forme de deux couples d'énantiomères (deux mélanges racémiques qui sont diastéréoisomères l'un l'autre). Pour cela, le dianion du méthyl-acétoacétate de méthyle **151** est alkylé par le chlore d'allyle, puis la fonction cétone de **156** est réduite (Figure 49). Les cyclisations en tétrahydrofuranes forment en générale des jonctions de cycle *trans* <sup>[107]</sup>. Dans ce cas avec le *m*-CPBA, cela dépend du diastéréoisomère. En effet, **157a** mène majoritairement à **158a**, de jonction *cis*, alors que **157b** mène majoritairement à **159b**, de jonction *trans*. Les auteurs proposent un état de transition **160** compatible avec ces observations. Il y a deux diastéréosélectivités à étudier et à contrôler, celle de l'époxydation, et la cyclisation qui est en principe une  $S_N2$ . La configuration relative de C2 et C3 est argumentée par des données RMN et des analogies avec la littérature. Toutefois, il est difficile de comprendre, de la façon dont sont dessinés les isomères de **158** et **159**, comment une inversion de configuration en C2 a eu lieu pendant la réaction avec le *m*-CPBA.

C'est **158a** dont la jonction de cycle est *cis* qui est utilisé pour la synthèse du nonactate de méthyle racémique, en reprenant les quatre dernières étapes de Davidson et Batmangherlich <sup>[89]</sup> (Figure 37). Vu la façon dont est dessiné le nonactate de méthyle **33a**, il y a une erreur de dessin sur C2 dans cet article qui devrait être écrit (*R*) et non (*S*).

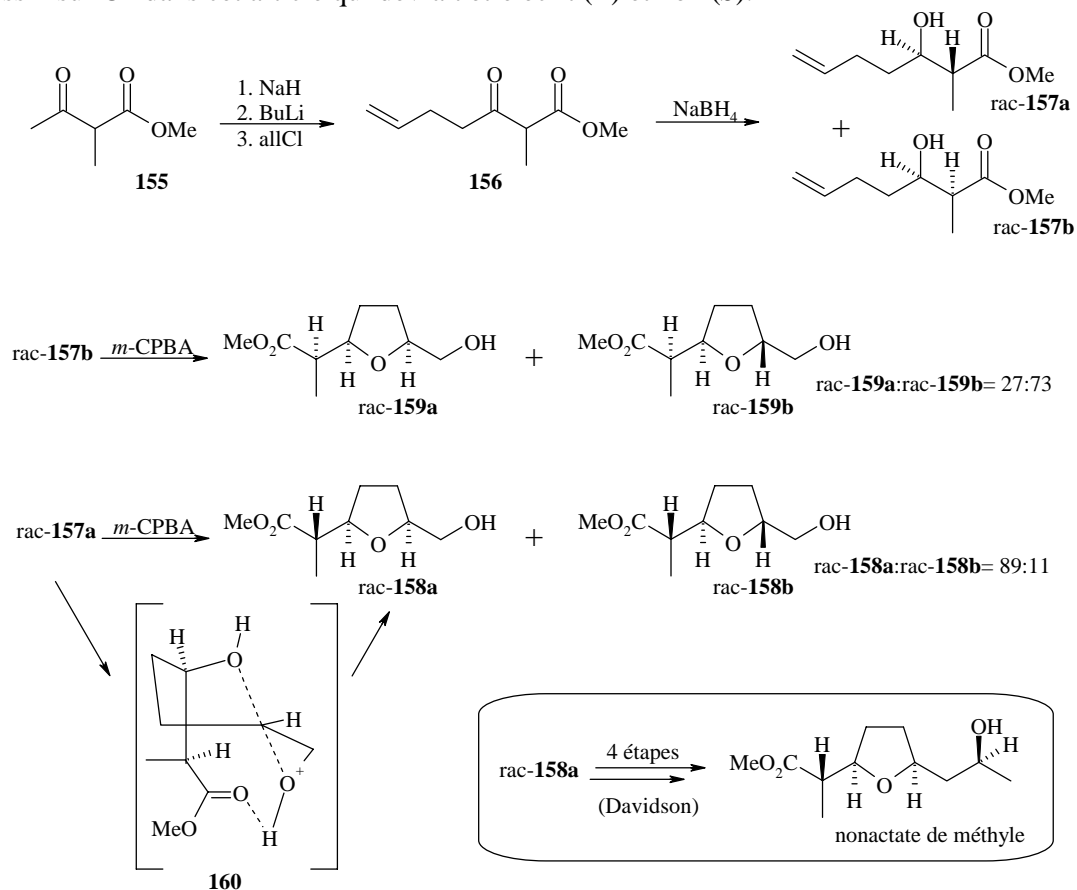


Figure 49 : Synthèse de l'intermédiaire clef **158a** selon Iqbal (configuration relative non corrigée)

## Synthèse de Honda :

En 1992, Honda propose une nouvelle méthode <sup>[108]</sup> inspirée par une réaction clef développée par Takano <sup>[109]</sup> et ses collaborateurs. L'allyltriméthylsilane est additionné stéréosélectivement au produit de départ énantiomériquement pur **161** (Figure 50). La clef est la préparation de la tétrahydrofuran-2-thione chirale qui est condensée avec l' $\alpha$ -diazomalonate de méthyle pour former **165**. Il faut huit étapes pour contrôler les centres chiraux C6 et C8. L'étape suivante d'hydrogénation a été optimisée <sup>[110]</sup> avec le HCl pour avoir majoritairement l'isomère *cis*-**166** (*cis* : *trans* = 4 : 1), et une débenzylation simultanée. L'isomère *cis*-**166** est séparé sur colonne, et une série de réactions donne le nonactate et le 2-*épi*-nonactate de méthyle en proportions stoechiométriques avec un rendement global assez élevé de 14% pour chacun. Il est normal que C2 ne puisse être contrôlé dans la mesure où la dernière étape est une décarboéthoxylation de type Krapcho <sup>[111]</sup>.

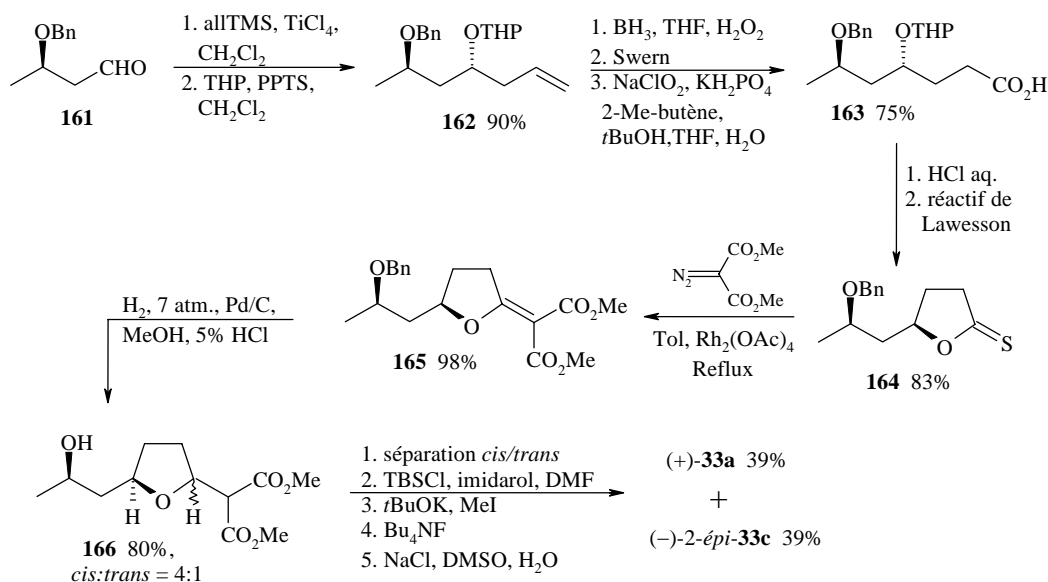
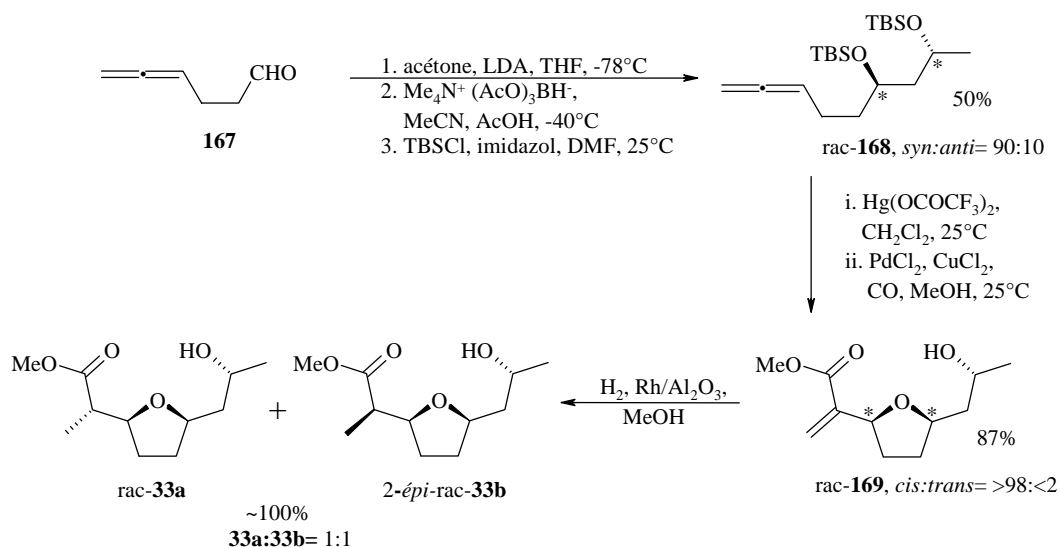


Figure 50 : Synthèse de Honda, application d'une nouvelle méthode de C-glycosidation

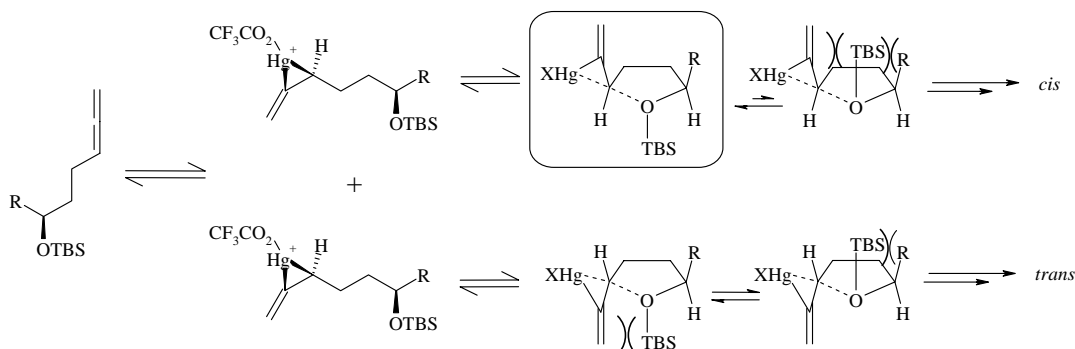
## Synthèse de Walkup :

En 1990, le groupe de Walkup propose une méthode pour la synthèse de molécules racémiques moderne et originale <sup>[112]</sup>, dont l'étape clef est une réaction tandem oxymercuration-transmétallation-méthoxycarbonylation stéréosélective formant **169** (Figure 51). D'abord, le précurseur *anti*-1,3-diol **168** requis pour contrôler les centres C6 et C8 est obtenu par réduction stéréosélective de  $\beta$ -dicétone selon Evans <sup>[113]</sup>. L'hydrogénation du déhydrononactate **169** obtenu suite à la réaction ne donne par contre aucune sélectivité en C2, malgré des tentatives d'optimisation. Il faut noter que, grâce à une réaction tandem, cette stratégie est la plus courte, avec seulement quatre étapes et un rendement global de près de 43% !



**Figure 51 : Synthèse en quatre étapes de Walkup, basée sur une réaction tandem**

Les fonctions alcools sont protégées par un groupement silylé TBS. L'encombrement stérique du TBS est certainement responsable du haut degré de *cis*-stéréosélectivité au niveau du cycle (Figure 52). En effet, le groupe TBS provoque une gêne stérique à la fois avec la chaîne latérale 'R', et aussi avec celle portant le mercure. De ce fait, les deux chaînes latérales se positionnent du côté opposé au groupe TBS.



**Figure 52 : Illustration de la *cis* stéréosélectivité**

#### Synthèse de Perlmutter :

D'autres groupes utilisent la cyclisation *via* des ponts mercurium. Le groupe de Perlmutter<sup>[114]</sup> a étudié la diastéréosélectivité des réactions de cyclisation et, en particulier, l'oxymercuration intramoléculaire des  $\gamma$ -hydroxyalcènes. En 1996, il a choisi en guise d'application la synthèse de deux isomères du nonactate de méthyle, non racémique (Figure 53). L'étape clef est une séquence *syn*-aldolisation stéréospécifique grâce au (*Z*)-énolate de Bore (état de transition bateau), suivie de l'oxymercuration intramoléculaire, dont la stéréosélectivité est apportée par la stéréochimie (*Z*) de l'alcène 170, ainsi que l'encombrement stérique de groupe TBDPS. En effet, le méthyle en C2 et l'hydrogène en C3 sont orientés en position relative *syn*. Perlmutter a donc confirmé les observations de Walkup<sup>[112]</sup>.

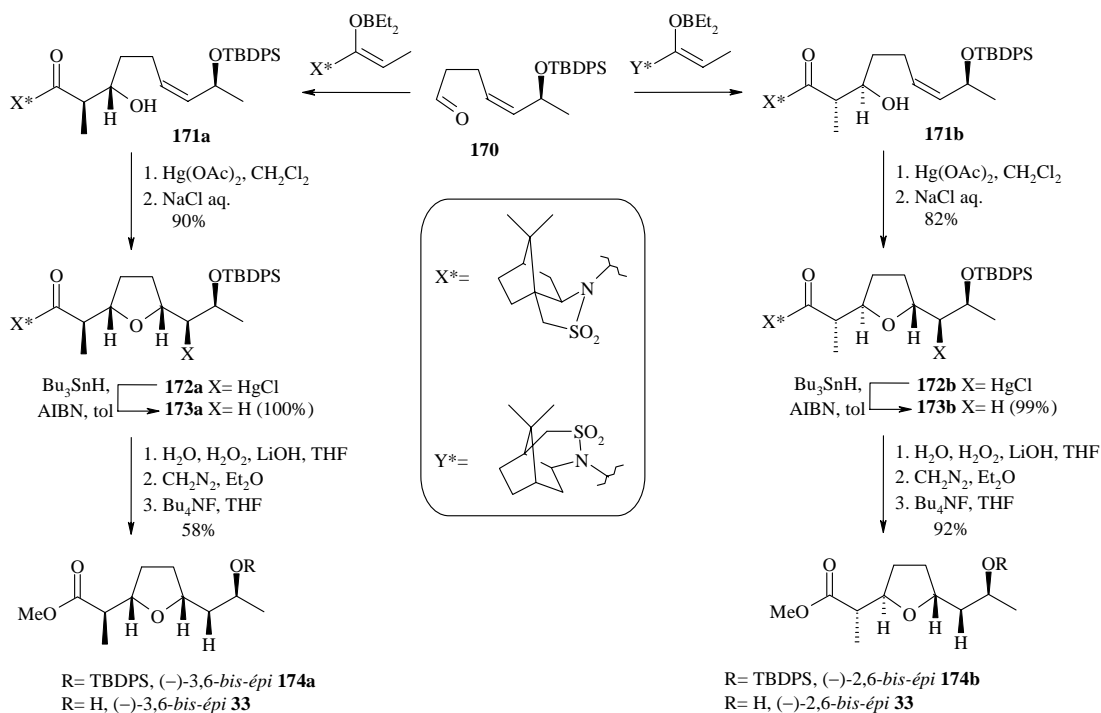


Figure 53 : Première synthèse de Perlmutter

Deuxième synthèse de Perlmutter :

Six ans plus tard, Perlmutter a souhaité optimiser la stéréosélectivité de sa méthode pour préparer le (+)-nonactate de méthyle **33a** seul <sup>[115]</sup>. L'isomère **174a** Figure 53 précédente possède la configuration absolue de l'acide (-)-3,6-bis-épi-nonactique et donc de l'acide (+)-2,8-bis-épi-nonactique, Perlmutter doit donc inverser les centres C2 et C8. Pour inverser le centre C8, il utilise une réaction de Mitsunobu comme ses prédécesseurs. Par contre, pour inverser C2, il faut une *trans*-aldolisation dans la première étape, cela est moins trivial et requiert un état de transition ouvert. Après un travail d'optimisation, la *trans*-aldolisation est effectuée avec 88% de rendement en faveur de l'isomère **171c** (Figure 54).

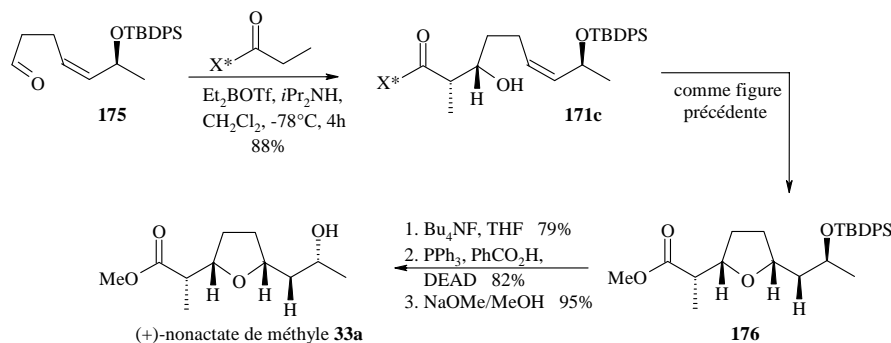
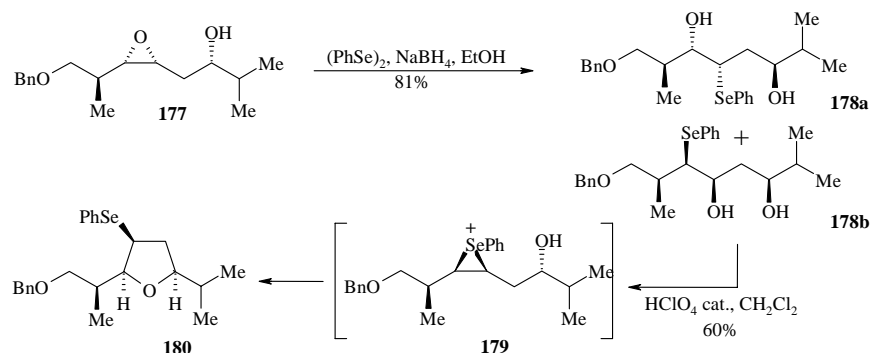


Figure 54 : Deuxième synthèse de Perlmutter, énantiosélective pour (+)-33a

## Synthèse d'Arista :

Il est à noter que d'autres métaux que le mercure sont utilisés pour ce type de cyclisation (*via* un cation mercurirane), c'est le cas du sélénium<sup>[116]</sup> pour la synthèse de précurseurs de l'acide (-)-nonactique de type **180**. La cyclisation *via* le pont sélénium **179** (cation sélénirane) est alors 5-*endo* et non 5-*exo* comme dans les exemples précédents *via* des ponts iodonium et mercurium. Les deux étapes clés sont montrées (Figure 55).



**Figure 55 : Etapes clés pour la cyclisation *via* un pont sélénium**

## Synthèse de Soladié et Domingez :

En 1994, Soladié et Domingez relatent une synthèse énantiosélective des acides (+) et (-)-8-*épi* nonactiques libres, avec un sulfoxyde comme inducteur chiral<sup>[117]</sup>. Le rendement global à partir du cétosulfoxyde **181**, préparé par les mêmes auteurs sans la nécessité de groupes protecteurs, est de 13% et 21% sur six étapes (Figure 56). La réduction par le DIBAL de **181** en **182** est sélective grâce à une chélation de l'aluminium avec le sulfoxyde chiral. La réduction de  $\beta$ -dicétone en *anti*-1,3-diol **183** aboutit à l'acide (+)-nonactique (+)-**12a**, la réduction de  $\beta$ -dicétone en *syn*-1,3-diol **184** aboutit à l'acide (-)-8-*épi*-nonactique (-)-**12c**. Ces diols ne peuvent être isolés et se réarrangent respectivement en acétal cyclique **185** et en lactol **187**. Après traitement en milieu acide, le sulfoxyde peut être clivé par hydrogénation catalysée par le Ni-Ra. La stéréosélectivité de l'hydrogénation a été discutée plus tôt<sup>[195]</sup>. Les conditions de saponification permettent d'éviter une épimérisation en C2, mais le rendement de cette dernière étape est assez faible.

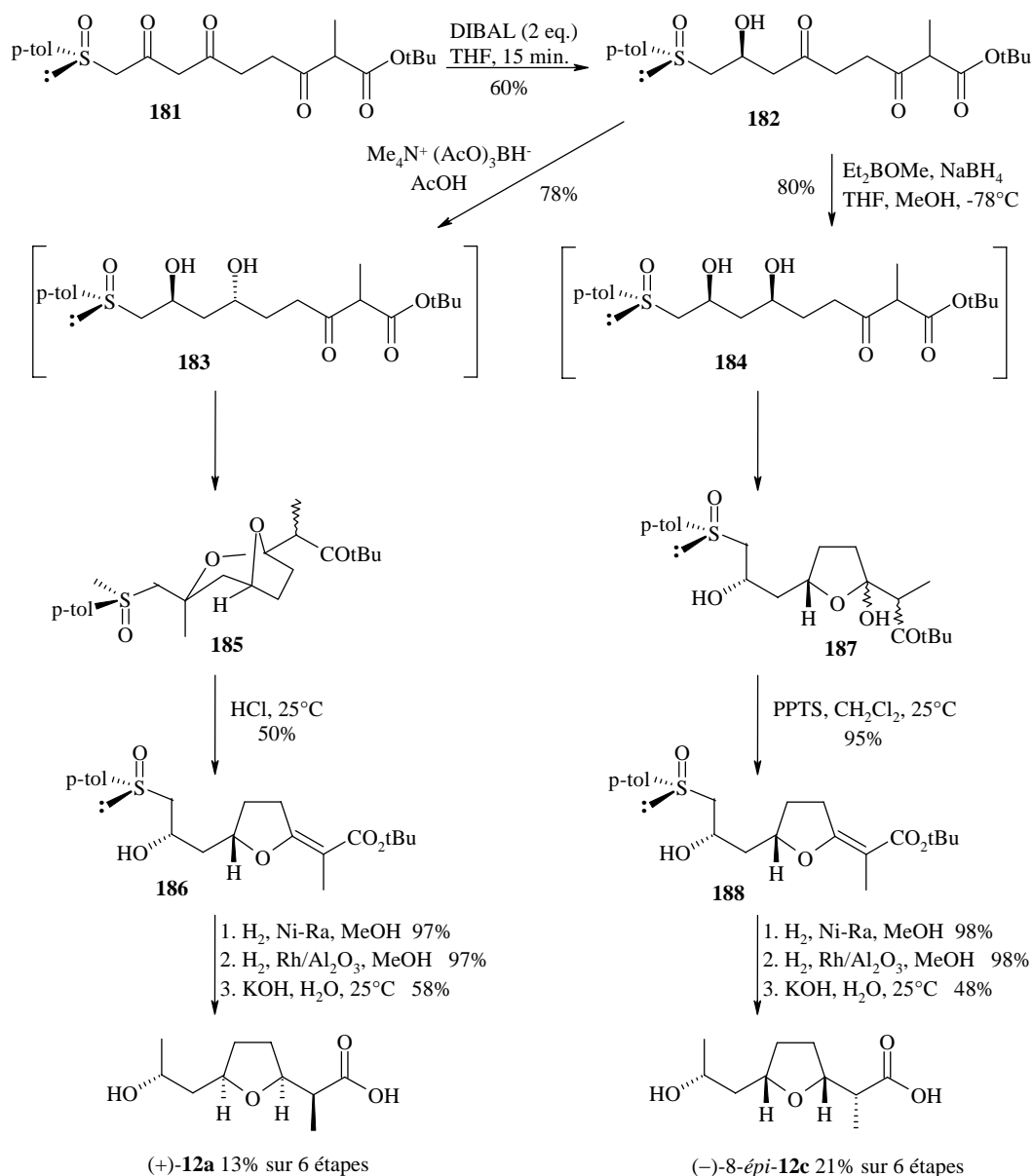
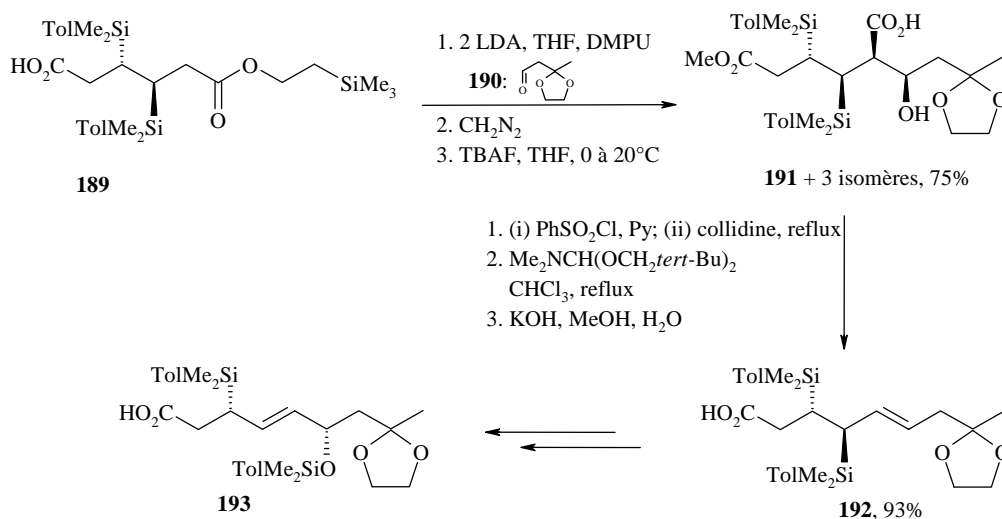


Figure 56 : Synthèse énantiosélective selon Solladié et Domingez

## Synthèse de Fleming et Ghosh :

En 1994, Fleming et Ghosh <sup>[118]</sup> proposent la synthèse des deux énantiomères (+) et (-) nonactates de méthyle **33a** en utilisant un stéréocontrôle induit par la chimie des composés organosilylés bien connue de ce groupe (Figure 57). Il faut noter que quatre années plus tard, les mêmes auteurs publieront une version améliorée permettant d'obtenir le produit sous forme énantiomérique <sup>[119]</sup>. L'acide de départ **189** que nous présentons est déjà élaboré, sa pureté énantiomérique a été optimisée par résolution selon Heathcock *via* l'ester formé avec un alcool naphthalique obtenu énantiopure selon Horeau. La condensation aldolique de **189** avec l'aldéhyde dit de Kelly **190** se fait avec la forme acide libre de **189** pour éviter une condensation de Dieckmann, ensuite l'acide est estérifié par le  $\text{CH}_2\text{N}_2$ . Les quatre isomères formés (76 : 9 : 9 : 6) sont séparés puis, sur l'isomère majoritaire, l'autre fonction ester est

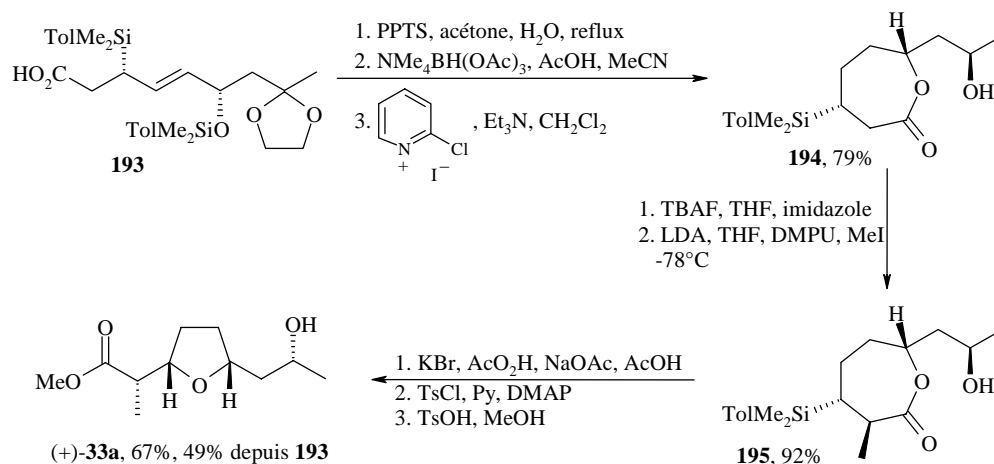
clivée par le TBAF pour former **191**. Une  $\beta$ -lactone est ensuite induite et par chauffage, on obtient **192** par une *syn* élimination décarboxylative. La synthèse de **193** a été modifiée entre les deux publications.



**Figure 57 : Premiers pas de synthèse selon Fleming**

Une fois le cétal de **193** déprotégé, la réduction en C6 selon Evans donne un 1,3-*anti*-diol, qui est traité avec le réactif de Mukayama pour former la lactone **194**. L'alcool en C8 est protégé, puis la méthylation en C2 se fait en *anti* par rapport au groupe silylé en C3, ainsi **195** possède les bonnes configurations en C2 et C8 (Figure 58). Le groupe silylé en C3 est remplacé par un groupe hydroxy<sup>[120]</sup>, avec rétention de configuration (oxydation de Tamao/Fleming), puis est transformé en tosylate. L'ouverture de la lactone en milieu acide provoque la formation du cycle furanique, avec une S<sub>N</sub>2 sur C2. Le (+)-nonactate de méthyle **33** est obtenu avec un ee de 99.2% et 49% de rendement depuis **193**.

Pour synthétiser le (-)-nonactate de benzyle, Fleming utilise une approche similaire à partir de **193**, la principale différence est la réduction en C6 selon Prasad<sup>[101]</sup> qui donne un 1,3-*syn*-diol.



**Figure 58 : Accès au (+)-nonactate de méthyle selon Fleming**

## Synthèse de Kim et Lee :

En 1992, Kim et Lee proposent une synthèse du (+)-nonactate **33a** et du (-)-8-*épi*-nonactate **33c** de méthyle partant des deux énantiomères d'une 2-isoxaline chirale **198a** et **198b** [121]. Ces 2-isoxalines chirales sont préparées par les mêmes auteurs [122], par une cycloaddition silyl-nitronate avec les (*S*) et (*R*) 10,2-sultam de *N*-acryloylbornane (Figure 59, en haut). Trois ans après, ils proposent une synthèse plus courte, toujours à partir de **198a** et **198b** (Figure 59) [123, 124]. Pour cela, la 2-isoxaline **198a** est iodée, puis l'iode de **199a** est substitué par le dianion du 2-méthyl acétoacétate de méthyle. Ainsi, tous les atomes de carbone nécessaires sont introduits dans **200a**, en un minimum d'étapes. La réduction selon Curran [125] transforme le cycle isoxaline en  $\beta$ -cétole en C8 et C6, qui se cyclise entre C6 et C3. Une déshydratation par traitement acide sans isolation préalable donne le squelette C2-C3  $\alpha$   $\beta$ -insaturé **201a** comme dans beaucoup de synthèses [72, 95]. La réduction en C8 par la L-sélectride [78], puis celle de la double liaison mènent à un mélange séparable sur gel de silice de (-)-nonactate **33a** et de son 8-*épi*mère **33c** majoritaire. La configuration relative en C8 (87 : 13 en faveur du 8-*épi*mère) est expliquée par une complexation par le lithium de la L-sélectride à la fois avec le carbonyle C8 et l'oxygène du cycle. De même, le (+)-nonactate **33a** et de son 8-*épi*mère **33c** majoritaire sont préparés à partir de **198b**, avec un rendement global de 40%. Le 8-*épi*mère **33c** est converti en nonactate **33a** par inversion de Mitsunobu. Seule la synthèse de l'énantiomère (-) est montrée dans la Figure 59.

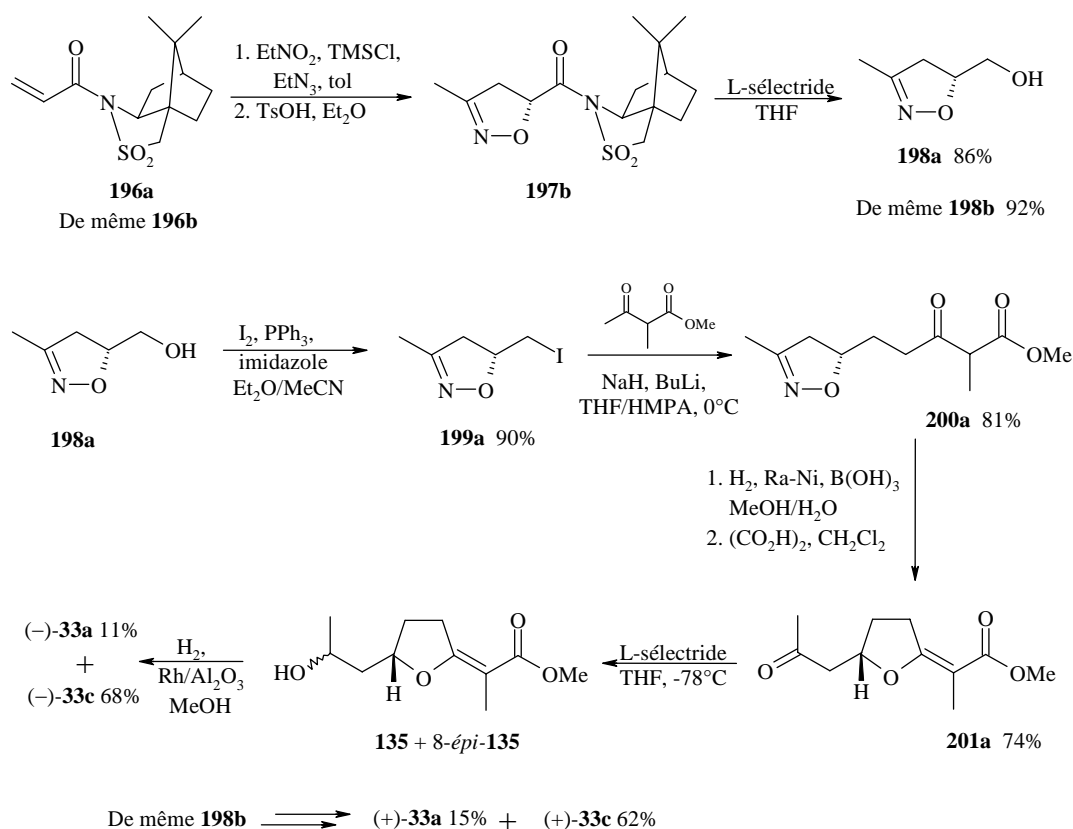


Figure 59 : Synthèse énantiosélective optimisée en nombre d'étapes selon Kim et Lee

## Synthèse de Kajiwara :

En 1997, le groupe de Kajiwara <sup>[126]</sup> propose une synthèse énantiosélective des acides (-) et (+)-8-épi nonactiques (Figure 60). Le composé **203** (racémique) est préparé en quatre étapes et 38% de rendement à partir du malonate **202**, il est l'intermédiaire commun aux deux énantiomères. Pour obtenir **204**, le groupe de Kajiwara suit la méthode de Bartlett et Rychnovsky d'iodocyclisation <sup>[103]</sup>, où l'effet stérique du groupe DCB induit une stéréosélectivité *syn* de C3 et C6 (jonction de cycle). Les auteurs ont trouvé une méthode de contrôle de la configuration en C8. En effet, la réduction de la méthyl-cétone en C8 par la levure de boulanger (*Baker's Yeast*) conduit en effet à la configuration (*S*) uniquement.

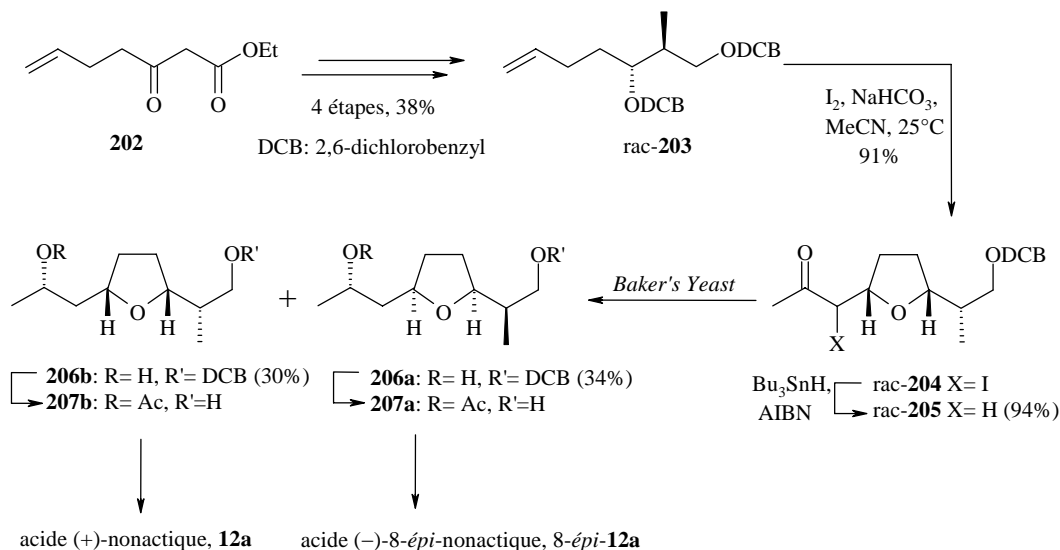
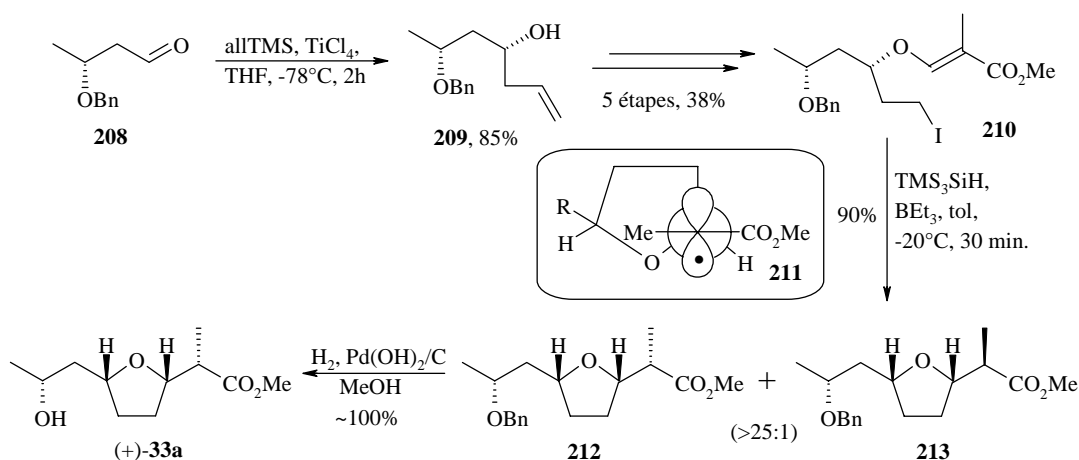


Figure 60 : Synthèse de Kajiwara

## Synthèse de Lee et Choi :

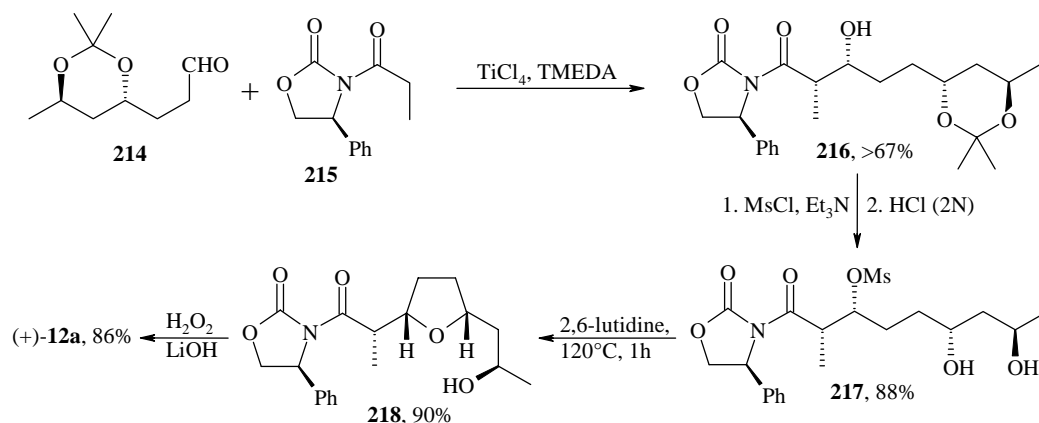
Notons que la cyclisation formant le cycle tétrahydrofuranique 2,5-*cis*-disubstitué peut avoir lieu dans des conditions radicalaires <sup>[19]</sup> à partir d'alkoxyméthacrylates. En 1999, Lee et Choi <sup>[127]</sup> décrivent ainsi la synthèse de (+)-**33a**. De plus, des études ayant montré une sélectivité *threo* entre les centres C2 et C3 pendant la cyclisation radicalaire, C2, C3 et C6 sont ainsi fixés dans cette seule réaction (Figure 61). La configuration relative de C8 est fixée par le (*R*)-3-benzyloxybutanal **208** utilisé comme produit de départ. D'abord, l'addition de l'allyltriméthylsilane en présence de  $\text{TiCl}_4$  sur **208** donne **209** avec 85% de rendement et la bonne configuration en C6. La cyclisation radicalaire de **210** est optimisée avec  $(\text{TMS})_3\text{SiH}$  (l'équivalent moins polluant de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  <sup>[128]</sup>) et  $\text{BEt}_3$  qui permet la formation du cycle tétrahydrofurane 2,5-*cis*-disubstitué avec **212** : **213** > 25 : 1. La sélectivité en faveur de **212** de la cyclisation radicalaire peut être rationalisée par la conformation privilégiée du radical **211**. L'hydrogénation de groupe benzyloxy en C8 mène enfin au (+)-nonactate de méthyle **33a**.



**Figure 61 : Synth\u00e8se \u00e9nantios\u00e9lective de Lee via cyclisation radicalaire du  $\beta$  -alkoxym\u00e9thacrylate**

*Synth\u00e8se de Wu et Sun :*

Tr\u00e8s r\u00e9cemment, nous notons une synth\u00e8se dont l'\u00e9tape clef est une aldolisation de Evans<sup>[129]</sup> *syn*-\u00e9nantios\u00e9lective modifi\u00e9e par Crimmins<sup>[130]</sup> pour former l'aldol **216** (Figure 62). L'\u00e9tape de cyclisation de **217** \u00e0 **218** a \u00e9t\u00e9 mise au point pr\u00e9alablement sur un mod\u00e8le, car les risques de  $\beta$  -\u00e9limination et de rac\u00e9misation en C2 en milieu basique de **217** \u00e9taient bien r\u00e9els. Nous ne d\u00e9taillerons pas la synth\u00e8se de **214**, pr\u00e9curseur de l'acide (+)-nonactique (+)-**12a**. Les auteurs ont aussi pr\u00e9par\u00e9 l'acide (-)-nonactique, \u00e0 partir de l'\u00e9nantiom\u00e8re de **214** et par la m\u00eame m\u00e9thode.



**Figure 62 : Derni\u00e8res \u00e9tapes de la synth\u00e8se selon Wu**

Les Figures 63 et 64 r\u00e9sument les diff\u00e9rentes synth\u00e8ses report\u00e9es des nonactates, et/ou de leurs \u00e9pim\u00e8res suivant les cas. Les produits de d\u00e9part montr\u00e9s sont en fait des interm\u00e9diaires de synth\u00e8se plus ou moins \u00e9labor\u00e9s. La Figure 63 r\u00e9sume les synth\u00e8ses de mol\u00e9cules rac\u00e9miques, et la Figure 64 r\u00e9sume les synth\u00e8ses de mol\u00e9cules \u00e9nantio-pures.

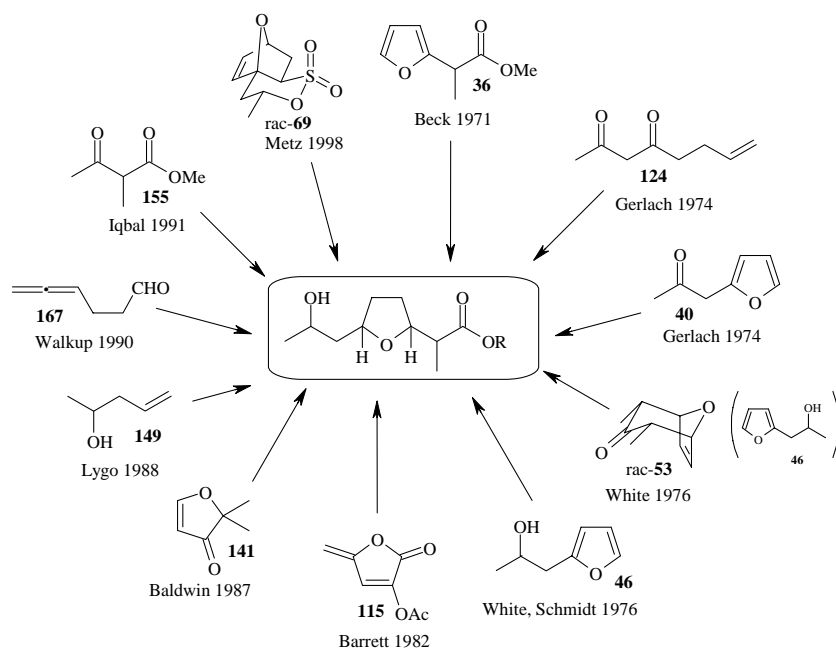


Figure 63 : Résumé des 11 synthèses de nonactates et/ou de leurs épimères, racémique

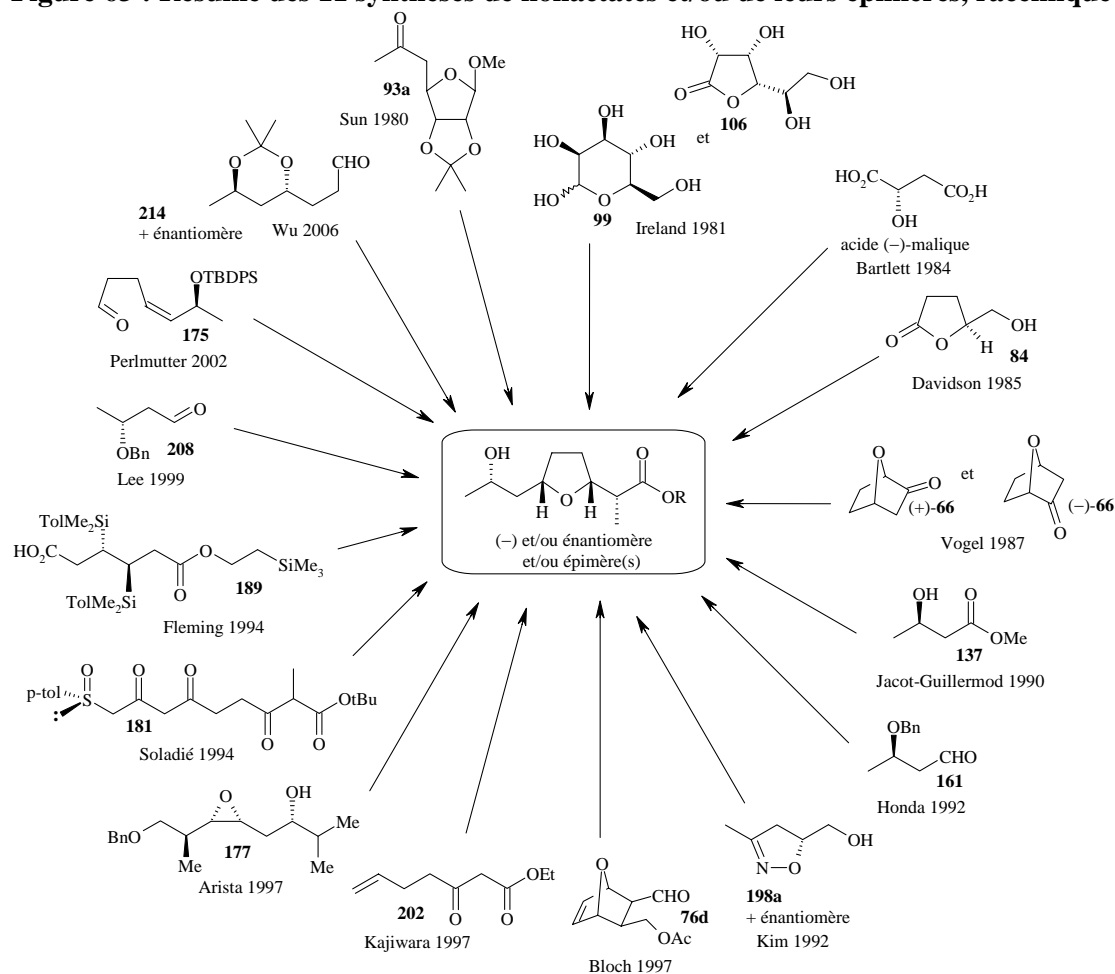
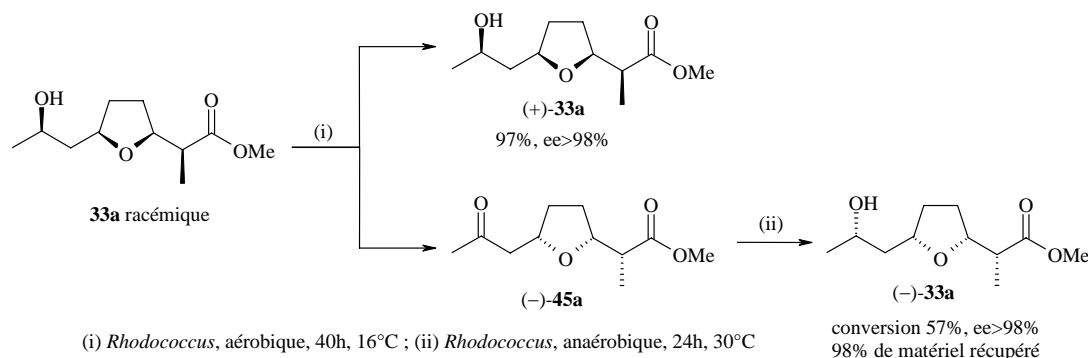


Figure 64 : Résumé des 16 synthèses de (-)-nonactates et/ou énantiomère et/ou épimère(s) suivant les cas

### 5.1.6. Résolutions de l'acide nonactique racémique

Nous avons constaté que certaines des synthèses présentées mènent à des molécules racémiques. Des moyens de séparer les deux énantiomères du nonactate de méthyle d'un mélange racémique ont été mis au point. La résolution d'un mélange racémique d'alcools secondaires par estérification avec l'acide mandélique ou ses dérivés est connue <sup>[131]</sup>. Le premier exemple a été énoncé plus tôt (Figure 37). Davidson et Batmangherlich <sup>[89]</sup> ont séparé un mélange racémique de nonactate de méthyle avec l'acide (*S*)-*O*-acétylmandélique. Il s'agit d'une estérification avec l'alcool secondaire en C8. Le procédé de résolution avec l'acide mandélique est amélioré en 2000 par Metz <sup>[132]</sup>. Metz utilise les outils mis au point par ses prédécesseurs, à savoir oxydation de Jones en C8 sur le mélange racémique, réduction par la levure de boulanger <sup>[126]</sup>, estérification avec l'acide mandélique, séparation par HPLC, inversion de Mitsunobu en C8 sur le 8-épimère. Dans tous les cas, les deux diastéréoisomères formés sont séparés par colonne chromatographique.

En 2006, Priestley propose une résolution avec 98% d'ee et plus de 90% de rendement <sup>[133]</sup>. Le procédé utilise la catalyse enzymatique (Figure 65). Le traitement du mélange racémique de nonactate de méthyle avec *Rhodococcus erythropolis* dans des conditions aérobiques oxyde sélectivement le C8 de l'énantiomère (-)-**33a** en (-)-**45**, sans réagir avec le (+)-**33a**. L'avantage des *Rhodococcus* est la possibilité de les utiliser à des températures inférieures à 4 °C. En optimisant les conditions de température, (+)-**33a** est obtenu avec 98% d'ee et 97% de rendement. Les produits (-)-**45** et (+)-**33a** sont séparés par colonne chromatographique. Dans des conditions anaérobiques (NADH est l'agent de réduction biologique), (-)-**45** est réduit en (-)-**33a** stéréosélectivement en C8 par *Rhodococcus erythropolis*, à hauteur de 57% de conversion, avec un ee toujours supérieur à 98%.



**Figure 65 : Résolution du nonactate de méthyle **33a** par *Rhodococcus erythropolis***

### 5.2. Synthèses de la nonactine **8a**

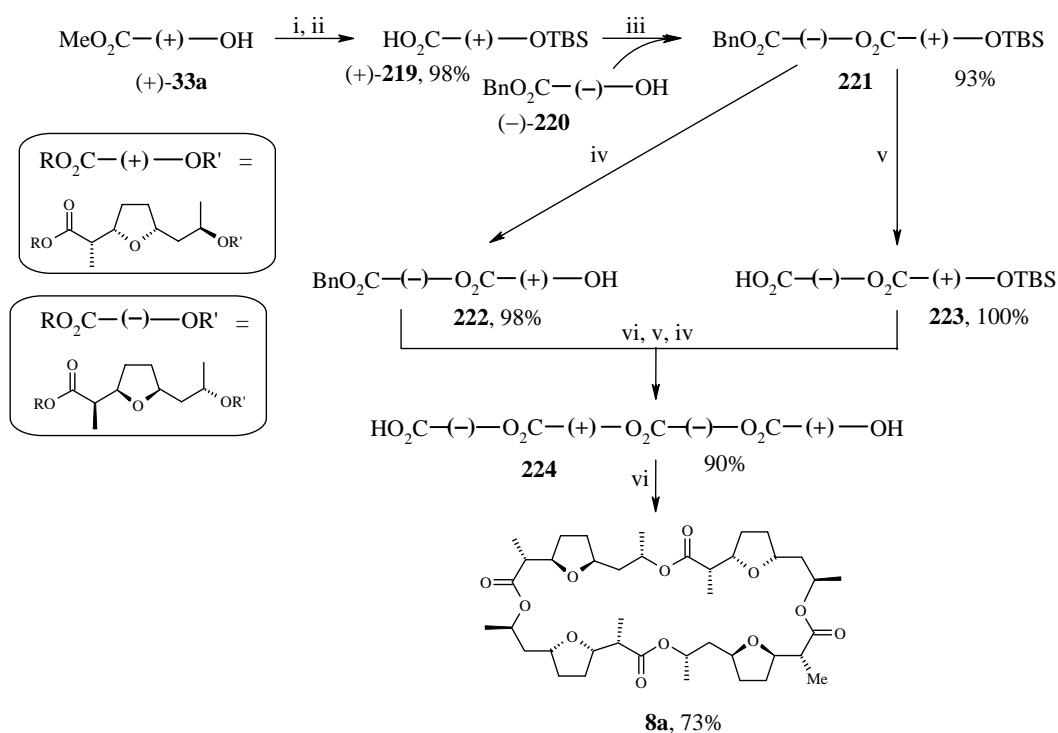
Parmi les différents groupes qui ont travaillé sur la synthèse de l'acide nonactique, certains ont synthétisé la nonactine. Il s'agit dans l'ordre chronologique des groupes de Gerlach en 1975 <sup>[134]</sup>, Schmidt en 1976 <sup>[77]</sup>, Bartlett en 1984 <sup>[72]</sup>, Kim en 1996 <sup>[124]</sup>, Fleming en 1998 <sup>[118]</sup>, et Wu en 2006 <sup>[129]</sup>.

La première synthèse de la nonactine **8a** a donc été réalisée par Gerlach à partir de l'acide nonactique racémique et par Schmidt à partir de l'acide (-)-nonactique **33a** et de dérivés des (+)- et (-)-8-épimères de l'acide nonactique. Schmidt transforme ses esters de méthyle en ester de benzyle. Il couple le (+)-8-*épi*-tosyl-nonactate de benzyle avec le (-)-nonactate de potassium par une S<sub>N</sub>2, pour former un dimère qui est condensé en la nonactine avec 20% de

rendement. La macrocyclisation de Gerlach et Schmidt utilise la macrocyclisation de Corey-Nicolaou (2-pyridinethiol, benzène, reflux) <sup>[135]</sup> optimisée par l'ajout d'un sel d'argent.

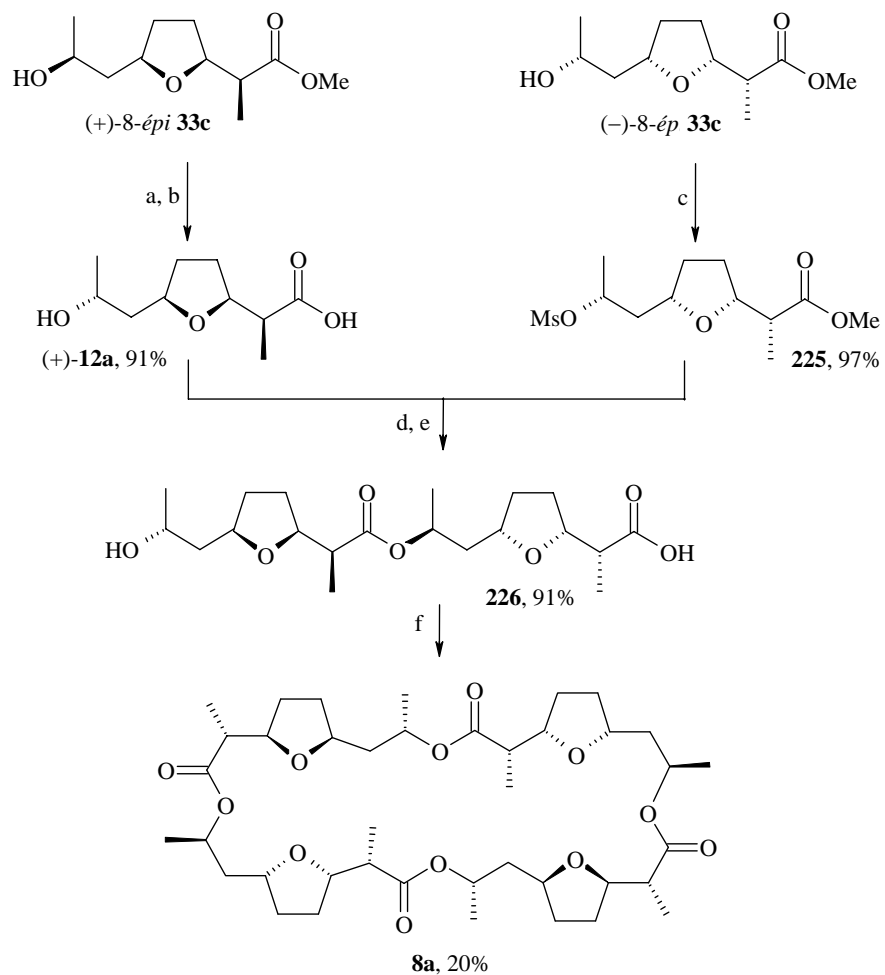
L'approche de Bartlett est similaire. Elle requiert la production de l'acide (+)-nonactique et du (-)-8-*épi*-mésyl-nonactate de méthyle (macrocyclisation *via* l'anhydride phosphorique mixte de Masamune <sup>[136]</sup>). Kim a essayé de profiter d'un effet *template* en utilisant du perchlorate de potassium, sans amélioration. Les rendements de leurs prédécesseurs étant faibles, ils effectuent d'autres macrocyclisations, celle selon Yamaguchi <sup>[137]</sup>, ce qui augmente le rendement à 54%.

Globalement, deux stratégies se côtoient donc. La première consiste à synthétiser un dimère, de le dimériser en tétramère **224**, puis de cycliser le tétramère linéaire pour obtenir le macrocycle **8a**. Cette stratégie est longue, mais permet de contrôler l'alternance de chiralité de chaque monomère de la nonactine. La Figure 66 montre cette stratégie 'pas à pas' utilisée par Fleming. Ce dernier utilise également la macrocyclisation selon Yamaguchi (chlorure de 2,4,6-trichlorobenzole, DMAP).



**Figure 66 : Exemple de macrocyclisation 'pas à pas'**

La seconde stratégie, plus courte mais moins sélective, consiste une fois obtenu le dimère à saponifier sélectivement la fonction ester de méthyle terminale (sans clivage du dimère). Grâce aux travaux de Bartlett <sup>[72]</sup>, cette saponification sélective est possible avec le *n*-propylmercaptate de lithium. La Figure 67 montre cette stratégie de cyclodimérisation de Bartlett, réutilisée par Kim. Les monomères sont les (+) et (-)-8-*épi*-nonactates de méthyle **33c**. La macrocyclisation (cyclodimérisation) de **226** selon Masamune conduit à un rendement de l'ordre de 20% dans la dernière étape, après chromatographie et cristallisation. En effet, **8a** doit être séparée du dimère cyclique et de polymères.



a, PhCO<sub>2</sub>H, DEAD, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF; b, NaOH, MeOH; c, MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;  
 d, KH, DMF; e, LiSPr, HMPA; f, i, (PhO)<sub>2</sub>POCl, Et<sub>3</sub>N, THF, ii, DMAP, KClO<sub>4</sub>, benzène

**Figure 67 : Exemple de macrocyclisation par cyclodimérisation**

La dernière synthèse totale pas à pas de **8a** par le groupe de Wu <sup>[129]</sup> suit les travaux de Fleming.

## 6. Les senseurs

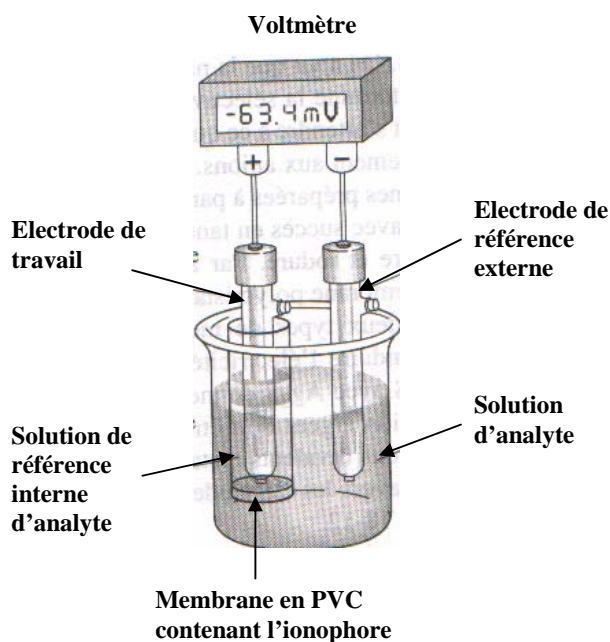
La nonactine **8a** a trouvé son application dans le domaine des électrodes sélectives d'ions spécifiques pour les cations ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ).

### 6.1. Les électrodes sélectives d'ions (ISEs)

Du fait de leur propriété à complexer sélectivement les cations et de les transporter à travers les membranes, les ionophores ont trouvé une large application dans le domaine des ISEs et ont été testés dans les microcapteurs ChemFETs. Composants les plus importants des membranes sélectives, les ionophores confèrent une sélectivité aux membranes semipermeables et permettent de détecter sélectivement les cations par potentiométrie <sup>[138]</sup>.

Les premières électrodes sélectives d'ions (*Ion Selective Electrodes* ou ISEs) basées sur les membranes contenant un ionophore transporteur ont fait leur apparition il y a environ quarante ans. De nos jours, ces électrodes font partie d'un des groupes les plus importants de senseurs chimiques. Un autre type des senseurs, les optrodes, ou capteurs chimiques optiques, a été développé pendant ces deux dernières décennies. Le rapide développement des optrodes est dû au fait que les ionophores utilisés à l'origine pour les ISEs peuvent très souvent être utilisés sans modification dans les senseurs chimiques optiques. Les processus chimiques de ces deux types de senseurs est similaire <sup>[139]</sup>.

L'ionophore sélectif à un type d'ions est immobilisé dans une membrane liquide, un gel épais, en général de chlorure de polyvinyle (PVC), qui contient parfois un sel lipophile agissant comme un échangeur d'ions. Cette membrane est disposée à l'extrémité d'un tube qui contient la solution interne d'électrolyte (souvent, une solution de KCl 0.1 M) et l'électrode de référence (en générale Ag/AgCl). L'électrode à membrane sélective (appelée électrode de travail) et la deuxième électrode de référence sont connectées à un potentiomètre (voltmètre). Les deux moitiés de la cellule potentiométrique sont ensuite placées dans la solution d'analyte (Figure 68) <sup>[140-142]</sup>.



**Figure 68 : Construction de base d'une électrode sélective d'ions**

Un potentiel se développe entre l'électrode de mesure et l'électrode de référence. Il résulte des différences d'activité en ion étudié entre les solutions interne et externe. La relation entre le potentiel de membrane et les activités en ion étudié est donnée par l'équation 1 :

$$E_m = E_1 - E_2 = \frac{2.303 \times R \times T}{nF} \log \frac{a_1}{a_2} \quad (1)$$

où  $E_m$  est le potentiel de membrane, [V];  
 $E_1$  et  $E_2$  sont les forces électromotrices, [V] ;  
 $R$  est la constante des gaz parfaits, soit  $8.314 \text{ [J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}]$  ;  
 $T$  est la température absolue, [K] ;  
 $n$  est le nombre de moles d'électrons qui apparaît dans la demi-réaction ;  
 $F$  est la constante de Faraday, soit  $96\,485 \text{ [C]}$  ;  
 $a_1$  et  $a_2$  sont respectivement les activités de l'ion étudié dans les solutions externe et interne.

Ainsi, le potentiel qui se développe est proportionnel à l'activité (concentration) de l'ion étudié dans la solution d'analyte.

L'électrode sélective aux ions potassium est un outil précieux dans les recherches de physiologie. La transmission des signaux nerveux implique le passage de cet ion à travers les membranes de cellules nerveuses. L'étude de ce mécanisme nécessite une électrode capable de détecter de faibles concentrations en ion potassium dans des milieux contenant des concentrations élevées en ion sodium<sup>[140]</sup>. En outre, les changements en ion potassium dans le sérum humain amènent le risque d'arythmie cardiaque aiguë. La surveillance continue de la concentration en ion potassium est particulièrement intéressante lors des changements rapides en cet ion, par exemple, pendant ou après des interventions chirurgicales, après un coma diabétique ou un choc par brûlure<sup>[139]</sup>.

Les premières électrodes sélectives aux ions potassium ont été basées sur la nonactine **8a**, monactine **8b** ou un mélange d'homologues d'actines<sup>[138, 143]</sup>. La sélectivité d'un ionophore donné pour un cation  $i$  par rapport à un cation  $j$  est donnée par l'équation 2.

$$\log K_{ij} = K_i/K_j \quad (2)$$

où  $\log K_{ij}$  est le facteur ou le coefficient de sélectivité ;  
 $K$  est la constante d'équilibre (appelée également la constante de complexation ou la constante de stabilité ou encore la constante d'association) ;  
 $i$  est l'ion étudié ;  
 $j$  est l'ion interférent.

Ainsi, par comparaison avec les électrodes de verre ( $\log K_{K,Na}^{pot} > -1.5$ ), une sélectivité remarquable a été atteinte ( $\log K_{K,Na}^{pot} > -2.9$  pour le mélange d'homologues d'actine)<sup>[143]</sup>. Peu après, les constantes de complexation du potassium avec la valinomycine, un antibiotique isolé à partir de *Streptomyces fulvissimus*, et la formation des complexes cristallins 1 : 1 de la valinomycine avec  $K^+$  ont été rapportées. La première ISE à la base de valinomycine ayant un temps de réponse rapide et une très bonne sélectivité ( $\log K_{K,Na}^{pot}$  (SSM): -3.6 ; diphényl éther) a été fabriquée<sup>[144]</sup>. De plus, on a trouvé une préférence légère de la nonactine **8a** aux ions

ammonium par rapport aux ions potassium <sup>[145]</sup>. Ainsi, la nonactine **8a** est plus adéquate aux senseurs aux ions ammonium <sup>[146]</sup>.

Un intérêt particulier pour les électrodes sélectives à ammonium provient du fait que cet analyte est un produit de plusieurs réactions enzymatiques. Un grand nombre d'ISEs et d'optrodes basés sur des enzymes ont été développés pour des composés organiques contenant l'azote tels que l'urée ou la créatinine <sup>[146, 147]</sup>. Un analyseur clinique commercial à la base de l'uréase et de la nonactine **8a** a été introduit sur le marché à la fin des années 1980 <sup>[148]</sup>. L'autre domaine d'application des électrodes sélectives à  $\text{NH}_4^+$  basée sur la nonactine **8a** est le secteur de l'environnement et plus précisément l'analyse des eaux.

Plusieurs électrodes sélectives aux ions ammonium ayant différentes membranes liquides (PVC, résine de silicone, polyuréthane, acétate de cellulose) et basées sur les différents mélanges de nactines ont été testées <sup>[139]</sup>. Les résultats de ces recherches sont donnés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Sélectivités des électrodes spécifiques aux ions ammonium**

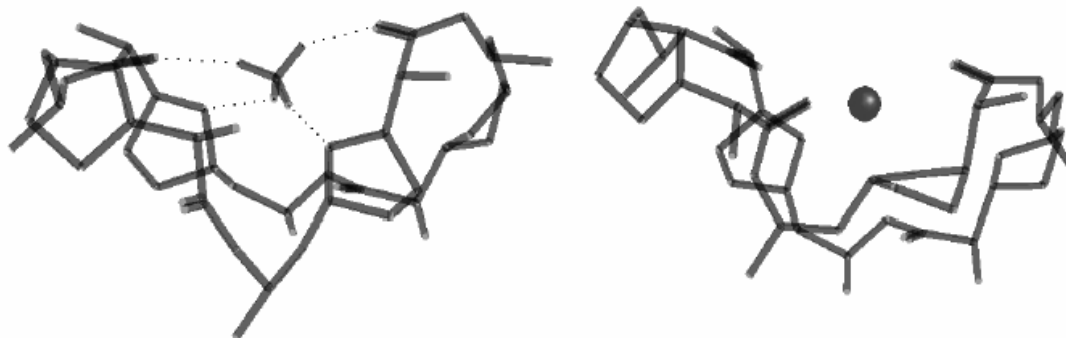
| Ionophore  | $\log K_{\text{NH}_4^+,j}^{\text{pot}}$ |               |              | Plastificateur        | Sel lipophile        |
|--|---|---------------|--------------|-----------------------|----------------------|
|  | $\text{Li}^+$                           | $\text{Na}^+$ | $\text{K}^+$ |                       |                      |
| 75 : 25<br>nonactine :<br>monactine                        | -2.9                                    | -2.3          | -1.1         | oNPOE <sup>a</sup>    | KTpCIPB <sup>b</sup> |
| 72 : 28<br>nonactine :<br>monactine                        | -4.6                                    | -2.8          | -0.7         | Résine de<br>silicone |                      |
| Nonactine  | -3.5                                    | -2.4          | -1.0         | DOS <sup>c</sup>      | KTpCIPB              |
| 5 : 30 : 65<br>dinactine :<br>trinactine :<br>tétranactine | -4.4                                    | -2.4          | -0.5         | DBS <sup>d</sup>      |                      |

a) oNPOE 2-nitrophenyl octyl ether; b) KTpCIPB potassium tetrakis-(4-chlorophenyl)-borate;  
c) DOS bis-(2-ethylhexyl)-sebacate ("dioctyl sebacate"); d) DBS dibutyl sebacate.

Néanmoins, il existe un problème majeur de l'utilisation de la nonactine **8a** dans les électrodes sélectives à  $\text{NH}_4^+$ . Cet ionophore est seulement 10 fois plus sélectif aux ions ammonium par rapport aux ions potassium ( $\log K_{ij} \sim 1$ ) <sup>[142]</sup>.

Ce manque de sélectivité est surtout problématique quand la concentration en ammonium issu de la créatine est plus petite que la concentration en potassium de la ligne de base (normalement, le problème de l'interférence par  $\text{K}^+$  peut être résolu grâce à la correction chémométrique à l'ion interférant <sup>[139]</sup>).

Ce problème de sélectivité de la nonactine **8a** vient du fait de sa structure assez flexible permettant la formation des complexes avec les deux ions (Figure 69).



**Figure 69 : Structures minimalisées des complexes de la nonactine **8a** avec l'ion ammonium (à gauche) et avec l'ion potassium (à droite)** <sup>[142]</sup>

Rappelons que les études cristallographiques ont montré que l'ion ammonium ou l'ion potassium se trouvent dans le centre d'un cube formé de quatre atomes d'oxygène des groupes carbonyles et de quatre atomes d'oxygène des tétrahydrofuranes de la nonactine **8a** <sup>[27, 149]</sup>. Les distances moyennes entre les huit atomes d'oxygène de la nonactine **8a** et le centre cationique sont de 2.97 Å dans le cas de  $\text{NH}_4^+$  et de 2.81 Å dans le cas de  $\text{K}^+$ . Les quatre atomes d'oxygène des tétrahydrofuranes forment des liaisons hydrogènes avec l'ion ammonium tétraédrique tandis que les quatre atomes d'oxygène des groupes carbonyles semblent stabiliser le cation par les interactions dipolaires. Par contre, dans le cas de  $\text{K}^+$ , tous les huit atomes d'oxygène de la nonactine **8a** sont coordonnés au cation. Bien que le cation potassium ait un rayon ionique (1.33 Å) proche du rayon ionique de  $\text{NH}_4^+$  (1.43 Å), il possède une symétrie sphérique et préfère les liaisons ioniques avec le nombre de coordination de six et plus. De ce fait, la géométrie de coordination est responsable de la plus grande sélectivité aux ions ammonium par rapport aux ions potassium <sup>[142]</sup>. Actuellement, d'autres ionophores plus sélectifs aux ions ammonium ont été synthétisés et testés dans les ISEs <sup>[139, 141, 142, 149, 150]</sup>.

## 6.2. Les microcapteurs chimiques ChemFETs

Il s'avère avec le temps que les ISEs sont fragiles, relativement chères (le prix d'une électrode ionosélective (ISE) est autour de 170 euros, sans compter l'interface de mesure), non hybridables avec les semi-conducteurs. Elles ont enfin besoin de maintenances régulières et ont une résistance de sortie très élevée <sup>[151]</sup>. La miniaturisation et l'intégration des senseurs chimiques sont des points importants pour apporter des perfectionnements dans l'analyse de l'environnement et dans les analyses cliniques. Dans ce contexte, les microcapteurs chimiques ChemFETs (*Chemical Field Effect Transistor*) sont devenus les véritables concurrents des électrodes ionosensibles grâce à leur compatibilité avec les procédés standards de la microélectronique. Ces derniers impliquent en effet la fabrication collective à faible coût et l'intégration des microcapteurs ChemFETs <sup>[32, 152, 153]</sup>. De plus, on peut construire plusieurs ChemFETs sur le même substrat, ce qui permet d'effectuer simultanément plusieurs mesures différentes. Ces microcapteurs peuvent être tous indicateurs de la même espèce d'ion, ce qui améliore l'exactitude et la fiabilité, ou, alternativement, chacun d'eux peut être recouvert d'un polymère différent, ce qui permet de doser simultanément plusieurs espèces différentes. Leur petite taille (environ 1 à 2 mm<sup>2</sup>), leur réponse rapide par rapport aux ISEs, leur robustesse, leur inertie vis-à-vis d'un environnement agressif, la rapidité de leur réponse et leur faible impédance électrique font penser que, pour de nombreuses applications, les ChemFETs semblent être les détecteurs d'ions du futur <sup>[140]</sup>.

L'idée d'utiliser le transistor MOS (*Metal Oxyde Semiconductor*) avec une grille métallique isolée comme capteur chimique en milieu liquide a été proposée par le scientifique hollandais P. Bergveld <sup>[154]</sup> dans les années 1970. Malgré ces nombreux avantages, aucune électrode ChemFET n'est apparue sur le marché avant le début des années 1990. La cause de ce délai est due au fait que les fabricants étaient incapables de développer une technique d'encapsulation permettant d'obtenir un dispositif qui ne présente ni dérive, ni instabilité <sup>[140]</sup>. Actuellement, de nombreux articles ont été consacrés au développement de différents types de ChemFETs: ISFET (ion selective field effect transistor), EnFET (Enzyme modified Field Effect Transistor), ImmunoFET, BioFET <sup>[151]</sup>.

Plus généralement, on peut dire qu'un capteur ChemFET se compose de deux parties: un transducteur chimique et un transducteur électrique. A la base du transducteur chimique, on trouve une membrane chimiquement sensible qui est responsable des propriétés principales des capteurs: la sensibilité, la sélectivité et la stabilité. A la base du transducteur électrique, se trouve un transistor MOS avec une grille métallique isolée servant d'électrode de référence. Il sert à transformer des concentrations chimiques en signaux électriques qui seront traités afin de réduire les influences parasites (dérive, température, lumière...). Au total, la technologie des deux parties doit être optimisée afin d'obtenir un capteur fiable.

La Figure 70 présente un capteur ChemFET. Deux îlots de semi-conducteurs de type *n* (cristal de Si dopé avec un élément du groupe V, p.ex. avec As, contient des électrons non liés, charges négatives) sont formés sur la surface du substrat du type *p* (cristal de Si dopé avec un élément du groupe III, p.ex. avec Ga, contient un excès de trous qui se comporte comme des charge positives) qui est ensuite recouverte d'une couche isolante de SiO<sub>2</sub>. La dernière étape du processus de fabrication est le dépôt des conducteurs métalliques qui sont utilisés pour connecter le ChemFET aux circuits extérieurs. Il y a au total quatre de ces connexions venant respectivement du drain, de la grille, de la source et du substrat. La grille de ChemFet est recouverte d'une couche isolante de nitrure de silicium.

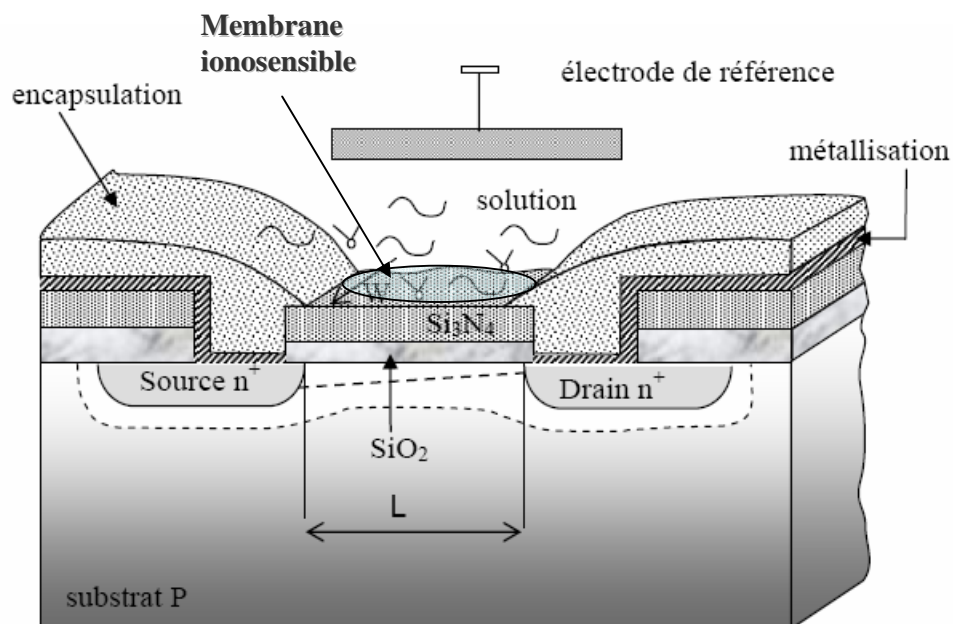


Figure 70 : Capteur chimique ChemFET <sup>[151]</sup>

On rend le dispositif sensible à une espèce d'ions en recouvrant le nitrure de silicium avec un polymère contenant un ionophore sélectif à cette espèce. La solution d'analyte est en contact avec cette couche (membrane) ionosensible et avec une électrode de référence. Il faut noter qu'à l'exception de l'isolant de la grille, le ChemFET est entièrement encapsulé dans un polymère qui isole toutes les connexions électriques de la solution d'analyte.

La zone séparant le drain et la source est appelée le canal. Le canal est séparé de la grille par une couche isolante de SiO<sub>2</sub>. La variation de concentration des ions étudiés est à l'origine du potentiel de la grille qui contrôle la conductivité du canal. Les ions étudiés traversent la couche ionosensible et s'adsorbent sur les sites microscopiques que présente le nitrure de silicium. Toute variation de la concentration en ions étudiés dans la solution d'analyte conduit à une modification de la concentration des ions adsorbés, ce qui entraîne une variation de la différence de potentiel électrochimique entre la grille et la source, et modifie dès lors la conductivité du canal du ChemFET. La conductivité du canal peut être contrôlée électroniquement de manière à fournir un signal proportionnel à la concentration des ions étudiés en solution <sup>[140]</sup>.

Les principaux travaux actuels sur les ChemFETs portent sur deux points: l'optimisation du procédé de fabrication et la recherche de nouvelles couches sensibles. Dans ce contexte, les membranes organiques sélectives présentent un intérêt particulier. Ces membranes ionosensibles sont généralement préparées à partir d'un mélange de polymère de haute masse moléculaire, d'un plastificateur/photoinitiateur, d'un ionophore et d'un sel lipophile dissous dans un solvant organique. Le polymère sert de matrice pour la membrane sensible, le plastificateur assure un milieu favorable pour les composants électroactifs, l'ionophore et le sel lipophile contrôlent la sensibilité aux ions et l'impédance de la membrane.

Ainsi, la sélectivité d'un capteur chimique est un paramètre important des capteurs chimiques ChemFETs. L'une des principales difficultés dans ce domaine est de trouver un matériau présentant une affinité très forte pour une classe d'ions tout en ayant une sélectivité faible pour les autres espèces chimiques.

Les pNH<sub>4</sub>-ChemFET faits à base de différentes membranes (PVC, PSX (polysiloxane), PolyHEMA (poly-(2-hydroxyethyl)-methacrylate)/Siloprene (silanol – *terminated* Polydimethylsiloxane)) contenant la nonactine **8a** comme ionophore ont été testés <sup>[151, 155, 156]</sup>. Ces capteurs possèdent une bonne sensibilité et linéarité dans une gamme de concentration importante pNH<sub>4</sub> = [1 - 4], même s'il existe des phénomènes de saturation pour les faibles concentrations pNH<sub>4</sub> = 5. La sensibilité des capteurs pNH<sub>4</sub> – ChemFETs avec la membrane PSX est autour de 45 mV/pNH<sub>4</sub>. Néanmoins, une optimisation au niveau des couches sensibles est nécessaire afin d'améliorer leur sensibilité et de diminuer leur dérive temporelle. Ce dernier point implique une collaboration étroite entre les chercheurs de la chimie organique et des microtechnologies <sup>[151]</sup>.

### 6.3. L'importance de la lipophilicité des ionophores

La durée de vie de chaque capteur chimique (ISE ou ChemFet) basé sur une membrane liquide dopée d'un ionophore est limitée par des changements importants et irréversibles dans la composition de la membrane. Afin d'assurer la reproductibilité du senseur, tous les composants de la membrane doivent rester dans la membrane pendant le temps d'analyse. Dépendant de la géométrie et du type du capteur utilisé ainsi que de la solution d'analyte utilisée, les différentes lipophilicités P (coefficient de partition entre l'eau et l'octane-1-ol) des ionophores ont été obtenues Tableau 6 <sup>[157]</sup>.

**Tableau 6 : Lipophilicité (log P) des ionophores neutres.**

| Application analytique (utilisation continue dans un liquide) | Lipophilicité (log P)                     |                                      |
|---|---|--------------------------------------|
|   | Solution d'analyte : sang entier ou sérum | Solution d'analyte : aqueuse (urine) |
| ISFET (utilisation 10 jours environ)                          | 15.4                                      | 5.2                                  |

Ainsi, la lipophilicité des ionophores doit être suffisamment grande afin d'éviter la lixiviation de l'ionophore de la membrane dans la solution d'analyte. La lixiviation de l'ionophore de la membrane conduit à une perte progressive de sa sensibilité et de sa sélectivité. De plus, la lipophilicité de l'ionophore doit être telle que l'ionophore, dans sa forme libre et dans le complexe avec un ion, soit compatible avec la membrane. Les ionophores ayant une lipophilicité extrêmement grande peuvent donner une augmentation des limitations cinétiques du transfert d'ions entre la solution d'analyte et la membrane. Ce fait observé pour la première fois par Oesch et Simon résulte en perte de la sensibilité et de la sélectivité<sup>[30, 32]</sup>.

Le problème de lipophilicité rencontré par l'entreprise OSTEC (Oesch Sensor Technology) de Sargans, produisant des électrodes à membranes sensibles aux cations alcalins et alcalino-terreux, est à la base de ce projet de recherche. Afin de mesurer avec une bonne sensibilité une concentration de cations, la membrane de ces électrodes contient donc des ionophores ayant une grande sélectivité envers un des ions susceptible d'être rencontré. La membrane renferme de la nonactine **8a**, un ionophore présentant une grande sélectivité pour les cations  $\text{NH}_4^+$  (et  $\text{K}^+$ ). Il s'est avéré avec le temps, que **8a** n'est pas suffisamment soluble dans la membrane artificielle, et qu'elle a tendance à se dissoudre dans les solutions aqueuses dans lesquelles l'électrode est trempée pour effectuer des mesures (lixiviation). De ce fait, après quelques temps, les électrodes sont inutilisables, puisque en absence de **8a**, le transport des cations à travers la membrane n'est plus assuré<sup>[158]</sup>.

## 7. But du travail

Il a été montré que bien que délicate, la synthèse totale de la nonactine **8a** était possible par plusieurs méthodes, mais cependant non réalisable en grande quantité. De plus, **8a** est aujourd'hui fortement concurrencée en tant que principe actif des ISEs par d'autres molécules plus faciles d'accès <sup>[159]</sup>. Les travaux des groupes de recherche s'intéressant toujours à **8a** se concentrent principalement sur l'étude de sa biosynthèse <sup>[66]</sup>. Aussi, la nonactine **8a** a aussi des propriétés d'antibiotiques intéressantes, mais l'intérêt est limité par ses effets secondaires. Le but de ce travail de thèse est la mise au point d'une méthode permettant d'introduire des ramifications hydrophobes sur la nonactine **8a** (Figure 71). Cette synthèse ne doit pas modifier les propriétés de complexation sélective de **8a**. Pour des raisons de simplicité, il est préférable de mettre au point au préalable une méthode à partir de modèles simples de l'acide nonactique **12a**. De plus, la nonactine **8a** est un produit coûteux (plus de 1000 sFr les 100 mg chez Sigma en 2006).

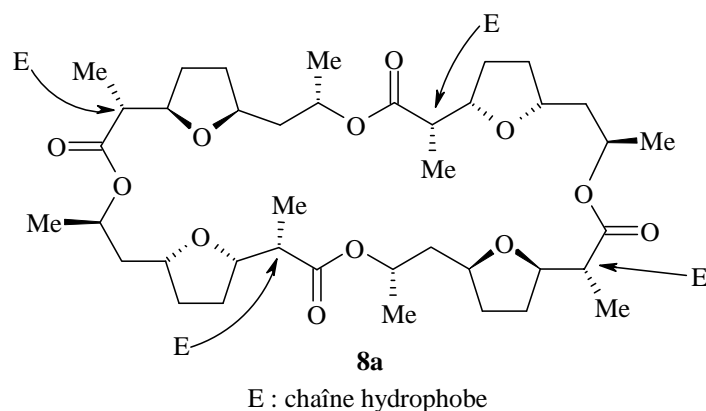
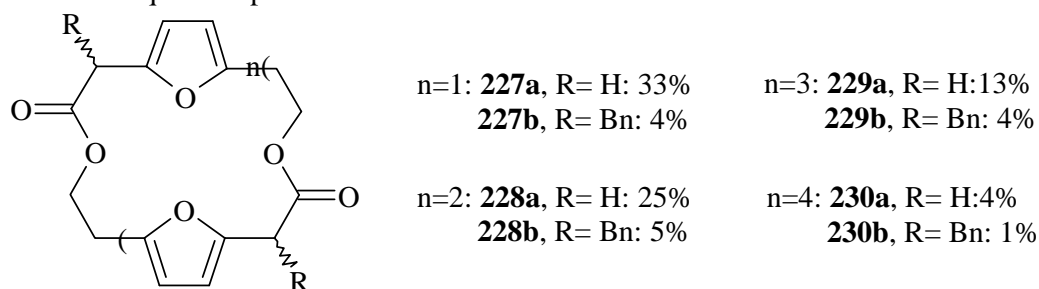


Figure 71 : Sites réactifs choisis sur la nonactine **8a**

## 8. Etude de la faisabilité

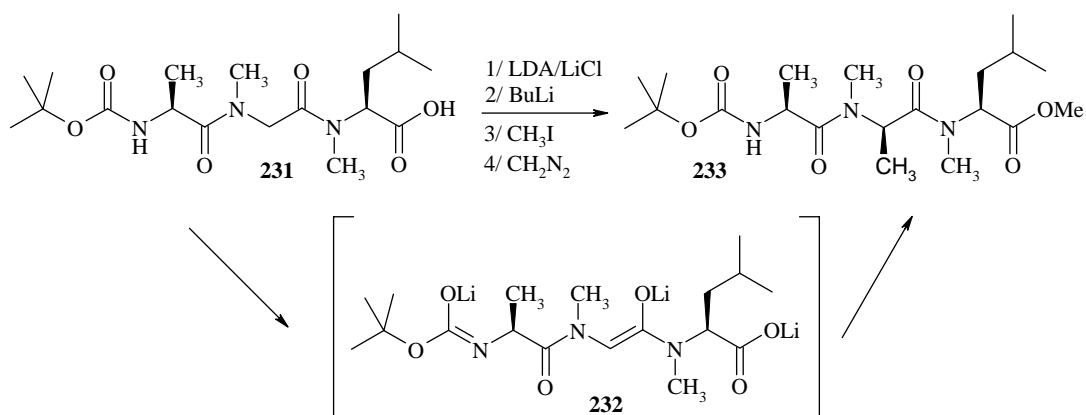
Notre laboratoire a d'abord mis au point la synthèse d'analogues hydrophobes ou non de l'acide nonactique possédant de longues chaînes carbonées <sup>[158]</sup>. Il faut que la synthèse d'analogues permette d'obtenir à moindre coût des quantités suffisantes pour des applications industrielles. Pour ce faire, le produit de départ est le furane qui est accessible et peu coûteux. Les basses températures et les purifications sur gel de silice doivent être évitées, ainsi que tous les autres problèmes pouvant intervenir lorsque de grosses quantités sont mises en jeu. A ce stade, les hétérocycles sont des furanes, qui doivent être réduits en tétrahydrofuranes afin d'être de réels analogues de l'acide nonactique. La synthèse des macrocycles correspondant a aussi été étudiée, du dimère au pentamère (Figure 72). Pour avoir des analogues de la nonactine **8a**, ce sont les tétramères **229a** et **229b** qui sont désirés. Le rendement global et la sélectivité de cette macrolactonisation sont faibles et des impuretés issues de l'acide 2,5-dichlorobenzoïque sont présentes.



**Figure 72 : Macrocycles synthétisés par le groupe Neier, rendements de J-M Simone <sup>[158]</sup>**

Le but de ce travail de thèse est donc une alternative aux problèmes rencontrés dans notre laboratoire pour synthétiser des analogues de la nonactine **8a** à moindre coût et en quantité suffisante.

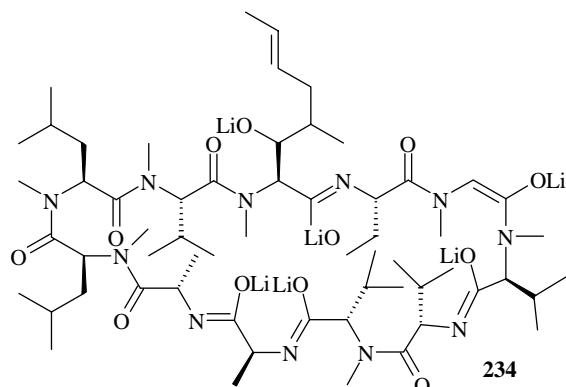
Quelques exemples d'alkylations de macrocycles sont reportés dans la littérature, *via* des intermédiaires polyolithiés sur des polypeptides cycliques (Figure 73). Le groupe de D Seebach est parvenu à méthyler l'unité sarcosinique (*N*-méthylglycine) du tripeptide *N*-Boc protégé **231** *via* l'intermédiaire trilitié **232** <sup>[160]</sup>.



**Figure 73 : C-alkylation de l'unité sarcosinique du tripeptide **231** (Boc-Ala-Sar-MeLeu-OH) *via* l'intermédiaire trilitié **232****

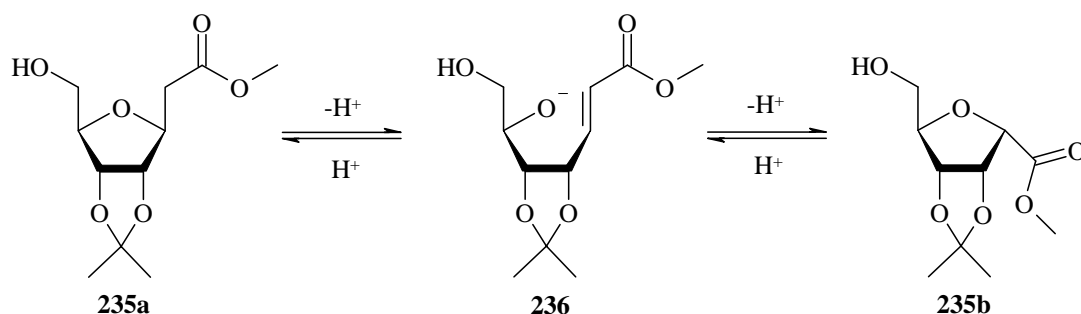
Structurellement, l'antisuppresseur cyclosporine A (CS) est un undecapeptide cyclique contenant sept *N*-méthyl acides aminés et quatre non méthylés. Fort de son expérience dans le

domaine, le groupe de Seebach est parvenu à monoalkyler la CS sur le groupe CH<sub>2</sub> porté par l'unité sarcosinique *via* un intermédiaire hexalithié **234** (Figure 74a) <sup>[161]</sup>.



**Figure 74a : Intermédiaire hexalithié 234**

Toutefois ces exemples sur des peptides sont différents de ceux que nous nous proposons d'étudier, puisque nous voulons effectuer l'alkylation en  $\alpha$  des fonctions esters de la nonactine **8a**. En effet, la formation de l'énolate sur le type architectural de **8a** n'est pas aisée. D'après la littérature, cela aboutit au moins partiellement à des tétrahydrofuranes 2,5-*trans*-disubstitués, thermodynamiquement plus stables <sup>[91]</sup>, *via* une élimination menant à une molécule acyclique (acrylate) par **réaction de type rétro-Michael intramoléculaire**. Par exemple, la déprotonation de **235a** en  $\alpha$  de la fonction ester est en équilibre avec la forme acrylique **236** (Figure 74b) <sup>[162]</sup>. La forme acrylique **236**, dans des conditions d'équilibre, peut redonner par réaction de type Michael intramoléculaire soit le tétrahydrofurane cinétique <sup>[91]</sup> 2,5-*cis*-disubstitués **235a**, soit le tétrahydrofurane thermodynamique 2,5-*trans*-disubstitués **235b**.



**Figure 74b : Isomérisation partielle de 235a en 235b**

En général, l'alkylation en  $\alpha$  de la fonction ester de ces tétrahydrofuranes 2,5-*cis*-disubstitués se fait *via* une forme lactonique de type **237** liant les jonctions 2 et 5 du cycle tétrahydrofurane <sup>[163, 164]</sup>. Ceci permet la rétention de la configuration relative *cis* des deux substituants et empêche la réaction de type rétro-Michael intramoléculaire par élimination pendant la formation de l'énolate **239** (Figure 74c). Cette stratégie est inapplicable dans le cas de la nonactine **8a** qui est un tétramère de l'acide nonactique **12a**.

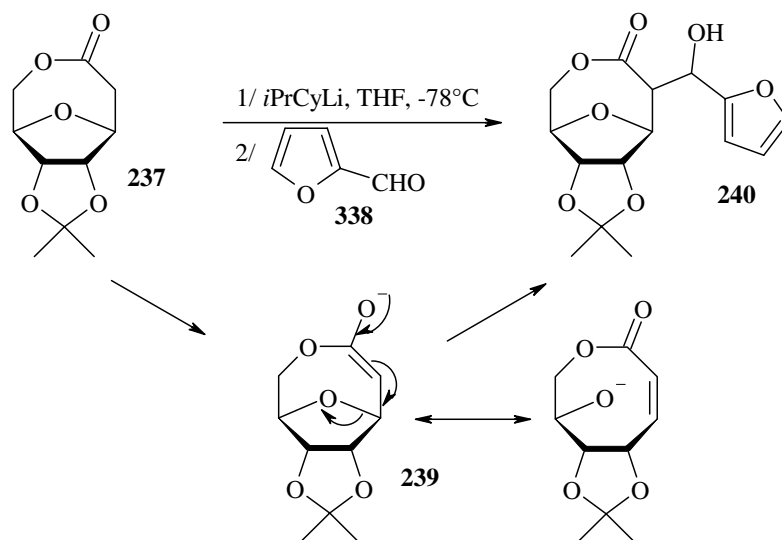


Figure 74c : Synthèse de 240 par alkylation en  $\alpha$  de la fonction ester du tétrahydrofurane 2,5-*cis*-disubstitué 237

## 9. Synthèse de furanes 2-substitués

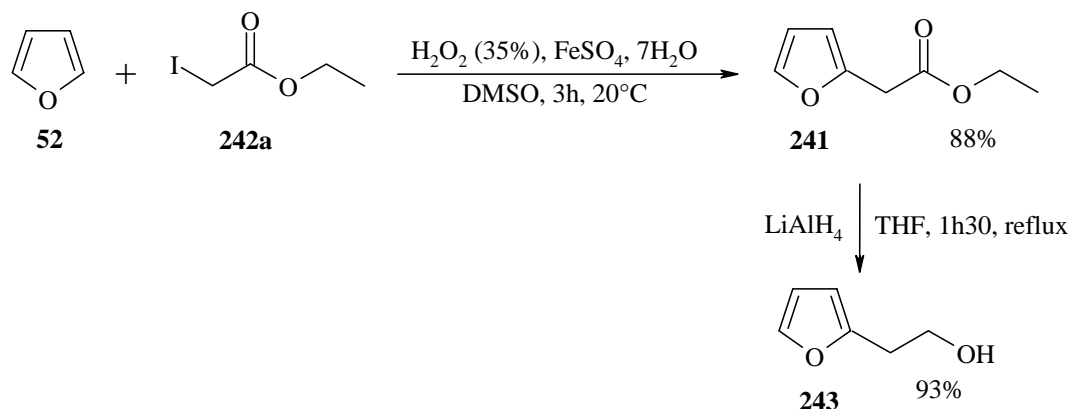
### 9.1. Introduction de la chaîne portant un groupe alcool en position $\beta$

La synthèse de modèles de l'acide nonactique à partir du furane (**52**) s'appuie sur les travaux antérieurs de notre laboratoire, effectués d'abord par P Bobal et D Carcache, puis repris par J-M Simone <sup>[158]</sup>. Dans un premier temps, il faut introduire la 'première' chaîne latérale, contenant la chaîne 2-hydroxypropyl. Pour cela, le 1-(furan-2-yl)propan-2-ol (**46**) est préparé par génération *in situ* du 2-furyllithium, qui réagit ensuite avec l'oxyde de propylène (Tableau 7). Suivant les expériences de J-M Simone <sup>[158]</sup>, la réaction est tentée dans du THF <sup>[165]</sup>, nous constatons comme lui que les rendements ne sont pas ceux escomptés d'après la littérature (Tableau 7, entrées 1 à 4). Pour augmenter le rendement, nous effectuons la réaction dans de l'éther à des températures légèrement supérieures <sup>[166]</sup>, après optimisation le rendement en **46** est de 86% (Tableau 1, entrée 5). L'oxyde propylène que nous avons utilisé est racémique, toutefois les deux énantiomères sont également commerciaux, ce qui a de l'importance pour une éventuelle synthèse énantiosélective.

**Tableau 7 : Optimisation pour la préparation du 1-(furan-2-yl)propan-2-ol (**46**)**

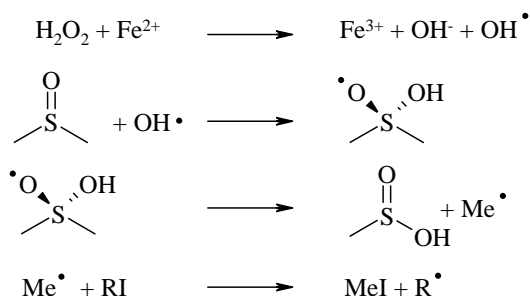
| Entrée | Solvant | eq <sub>1</sub> | T <sub>1</sub> (°C) ; t <sub>1</sub> (h) | eq <sub>2</sub> | T <sub>2</sub> (°C) ; t <sub>2</sub> (h) | Rendement (%) |
|--------|---------|-----------------|--|-----------------|--|---------------|
| 1      | THF     | 1.05            | 0°C ; 2h30                               | 1.5             | -5 à 12°C ; 2h                           | 36            |
| 2      | THF     | 1.2             | -2°C ; 1h30                              | 1.5             | 0°C ; 1h puis 12°C ; 1h                  | 55            |
| 3      | THF     | 1.2             | 0°C ; 1h15                               | 1.5             | 0°C ; 1h puis 12°C ; 1h                  | 26            |
| 4      | THF     | 1.2             | 0°C ; 1h puis 20°C 30 min.               | 1.5             | 0°C ; 1h puis 12°C ; 40 min.             | 32            |
| 5      | Ether   | 1.13            | 10°C ; 1h puis 20°C ; 3h                 | 1.27            | 5 à 20°C ; 3h                            | 86            |

Par souci de simplicité, le 2-(furan-2-yl)éthanol (**243**) est également préparé. Cela permet la synthèse d'analogues de l'acide nonactique sans le méthyle en C-9. Ces analogues seront plus simples, dans la mesure où nous éliminons le centre asymétrique en C-8. Pour la synthèse de **243**, il est tentant d'effectuer la même réaction que précédemment, entre le 2-furyllithium et l'oxyde d'éthylène <sup>[78, 167]</sup>. L'oxyde d'éthylène étant un gaz, la réaction est plus difficile à mettre en œuvre au laboratoire. Nous nous tournons donc vers une méthode en deux étapes développée dans notre groupe <sup>[158]</sup>. D'abord, le 2-(furan-2-yl)acétate d'éthyle (**241**) est préparé par réaction radicalaire entre **52** et l'iodoacétate d'éthyle (**242a**), dans les conditions de Baciocchi <sup>[168]</sup>. Le produit **241** contenant encore des traces de DMSO est obtenu avec un rendement de 88%. Dans une deuxième étape, une réduction par le LiAlH<sub>4</sub> dans du THF mène au 2-(furan-2-yl)éthanol (**243**), isolé sous forme d'une huile jaune à l'odeur nauséabonde. Il faut noter que les sels formés lors de l'hydrolyse du LiAlH<sub>4</sub> sont difficiles à filtrer, ceux-ci doivent être rincés plusieurs fois pour obtenir un rendement de 93%. Sur deux étapes, **243** est préparé avec un rendement de 82%.



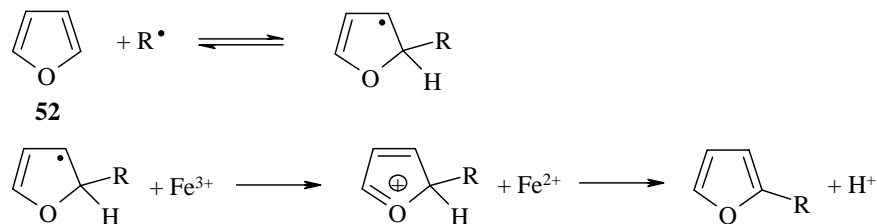
**Figure 75 : Synthèse du 2-(furan-2-yl)éthanol (243)**

Les conditions réactionnelles de la réaction radicalaire mettent en jeu le furane et l'iodoacétate d'éthyle (**242a**) dans du DMSO, le catalyseur est le sulfate de fer et l'agent d'oxydation le peroxyde d'hydrogène. Le mécanisme proposé par Baciocchi fait intervenir le solvant (DMSO) pour la formation des radicaux R $\cdot$  [168, 169] (Figure 76).



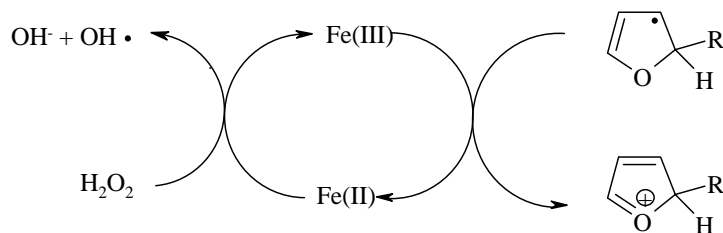
**Figure 76: Mécanisme de formation des radicaux**

Une fois le radical formé, celui-ci est couplé au furane pour créer la liaison C-C. Ensuite, une oxydation par les ions fer (III) générés *in situ* donne le furane monosubstitué [170] (Figure 77).



**Figure 77 : Mécanisme d'alkylation radicalaire de 52**

Le fer fait partie d'un cycle catalytique, où il est réduit en fer (II) puis oxydé en fer (III) (voir Figures 76 à 78). En effet, en début de réaction, une couleur rouge caractéristique des ions fer (III) apparaît.



**Figure 78 : Rôle catalytique du fer dans l'alkylation radicalaire du furane**

## 9.2. Protection de la fonction alcool

Nous avons étudié l'introduction de différents groupes de protection sur la fonction alcool de **243** (Tableau 8). Les produits **244a-d** ont pu être obtenus dans des rendements allant de 58 à 94%. Ces réactions n'ont pas été optimisées. L'adéquation de ces différents dérivés sera étudiée lors de la discussion des différentes stratégies développées pour introduire la chaîne latérale en position 5 sur nos furanes substitués en position 2.

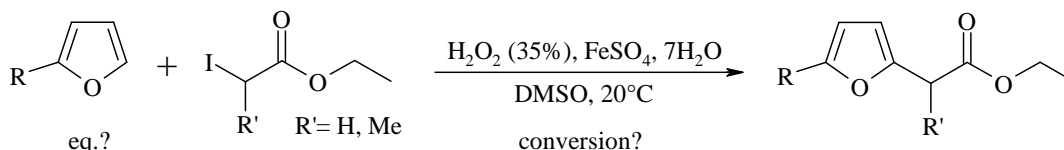
**Tableau 8 : Protection de la fonction alcool de 243**

| <br><b>243</b> $\xrightarrow{\text{conditions}}$ <b>244a, R= Bn</b> <b>244c, R= Ac</b><br><b>244b, R= Me</b> <b>244d, R= TBS</b> |             |           |
|--|-------------|-----------|
| conditions   | Produit     | Rendement |
| 1/NaH, THF, 0°C, 30 min. ; 2/BnBr, 25°C, 16h   | <b>244a</b> | 74%       |
| 1/NaH, THF, 0°C, 30 min. ; 2/MeI, 25°C, 6h   | <b>244b</b> | 94%       |
| 1/NaH, THF, 0°C, 30 min. ; 2/AcCl, 25°C, 6h  | <b>244c</b> | 58%       |
| $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, TBSCl, 30°C, 3h   | <b>244d</b> | 65%       |

## 10. Synthèse de furanes 2,5-disubstitués

### 10.1. Réactions radicalaires dans les conditions de Baciocchi

L'utilisation de la réaction radicalaire de Baciocchi pour introduire également la chaîne en position 5 sur les furane substitués en position 2 est envisagée<sup>[168]</sup>. Lorsque le furane (**52**) est utilisé comme produit de départ, un large excès se justifie pour éviter la dialkylation. Par contre l'utilisation d'un tel excès est plus problématique si le produit de départ est un de nos furanes 2-substitués (Figure 79).



**Figure 79** : Schéma général pour l'alkylation de furanes 2-substitués dans les conditions de Baciocchi

Les résultats obtenus sont reportés dans le Tableau 9. Avec 10 grammes et 19 équivalents de 2-méthylfurane (sylvane) le rendement est quasi quantitatif après traitement, comme avec le furane (entrée 1). Le rendement en **245** est de 65% après filtration sur gel de silice (entrée 2), cette filtration s'avèrera nécessaire au bon déroulement de l'étape suivante d'hydrogénation du cycle furanique. La même réaction sur 100 grammes de sylvane n'affecte presque pas le rendement qui est de 59% en **245** (entrée 3). La réaction est aussi efficace avec le 2-iodopropanoate d'éthyle (**242b**) pour la synthèse de **246** (entrée 5), qui est approprié pour l'introduction d'un méthyle en position  $\alpha$ , comme c'est le cas de l'acide nonactique **12a**. Le composé **242b** est préalablement préparé par réaction de Finkelstein à partir du 2-bromopropanoate d'éthyle. Pour que la réaction radicalaire soit amorcée, **242b** doit être soit fraîchement préparé, soit fraîchement distillé. A ce stade, nous commençons à diminuer l'excès de sylvane. Un excès de sylvane est nécessaire pour obtenir une conversion totale en iodoester, mais utiliser 10 équivalents au lieu de 19 n'affecte pas les rendements (entrées 2 et 4). La réaction sur 0.3 gramme de sylvane conduit à 79% de rendement en **241**, même avec seulement quatre équivalents de sylvane (entrée 6). Sur 2 grammes de sylvane, seulement 2 équivalents sont nécessaires pour obtenir un rendement acceptable de 53% (entrée 7). Il reste de l'ordre de 10% d'iodoester n'ayant pas réagi.

La réaction de Baciocchi est tentée sur les furanes 2-substitués synthétisés précédemment. La réaction se déroule aussi bien avec le 2-(2-(benzyloxy)éthyl)furane (**244a**) qu'avec les alcools libres **46** et **243** et les produits **247-249** correspondants sont isolés avec 50 à 71% de rendement suivant les cas (entrées 8-12). Toutefois, la séparation sur gel de silice du produit avec l'excès de furane monosubstitué n'ayant pas réagi est délicate. Avec une quantité équimolaire de **244a**, l'iodoester est faiblement converti et le rendement en **247** n'est que de 14% (entrée 13). La tentative d'augmenter la conversion en chauffant le milieu réactionnel à 70°C conduit à la dégradation des dérivés du furane (entrée 14). La réaction est aussi possible avec l'acide iodoacétique, mais dans ce cas il s'avère difficile d'extraire le produit très polaire (essai non reporté). Les points d'ébullition des composés **266** et **251a** sont trop hauts pour permettre d'isoler ces produits par distillation (entrées 15-16). Il est très probable que les liaisons hydrogènes rendent les composés **266** et **251a** trop peu volatiles. Dans les deux cas des ester de *tert*-butyle (entrées 15-16), les essais de purification des produits par distillation



<sup>h</sup> produit trop polaire pour être extrait à l'éther. L'extraction avec un mélange éther/AcOEt est possible mais le composé est isolé avec un excès de DMSO

<sup>i</sup> isolé par chromatographie, suite à une tentative de distillation, voir partie expérimentale

Une alternative connue de la littérature peut être utilisée pour la synthèse de dérivés du pyrrole tel que **254** <sup>[171]</sup> (Figure 80). Un excès de quatre équivalents de pyrrole doit être utilisé, par rapport au bromoacétate de *tert*-butyle, notre rendement est quantitatif par rapport à ce dernier. La sélectivité de l'alkylation en position 2 du pyrrole est expliquée par complexation de l'oxygène du carbonyle de l'ester avec le Grignard de pyrrolyle généré *in situ* à partir du MeMgBr et du pyrrole.

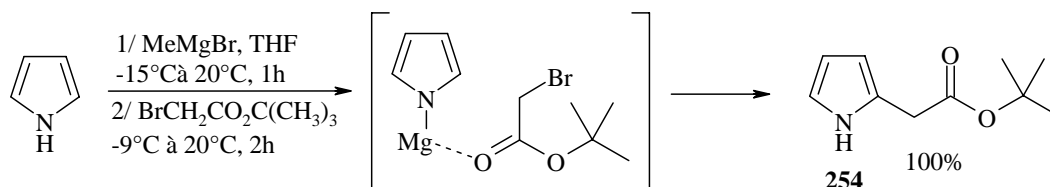


Figure 80 : Synthèse de **254**

## 10.2. Malonisation / Décarbéthoxylation

J-M Simone a développé la stratégie suivante pour l'introduction de la seconde chaîne latérale <sup>[158]</sup>. Dans cette séquence la chaîne est introduite par une malonisation suivie d'une décarbéthoxylation. Le produit de départ donnant les meilleurs résultats est le 2-(2-(benzyloxy)éthyl)furane (**244a**) (Figure 81). L'étape de malonisation s'effectue par la formation de radicaux grâce au manganèse(III) <sup>[172]</sup>. La méthode employée dans notre groupe permet de générer *in situ* le manganèse(III) <sup>[173, 174]</sup>, ce qui mène à une réaction moins coûteuse.

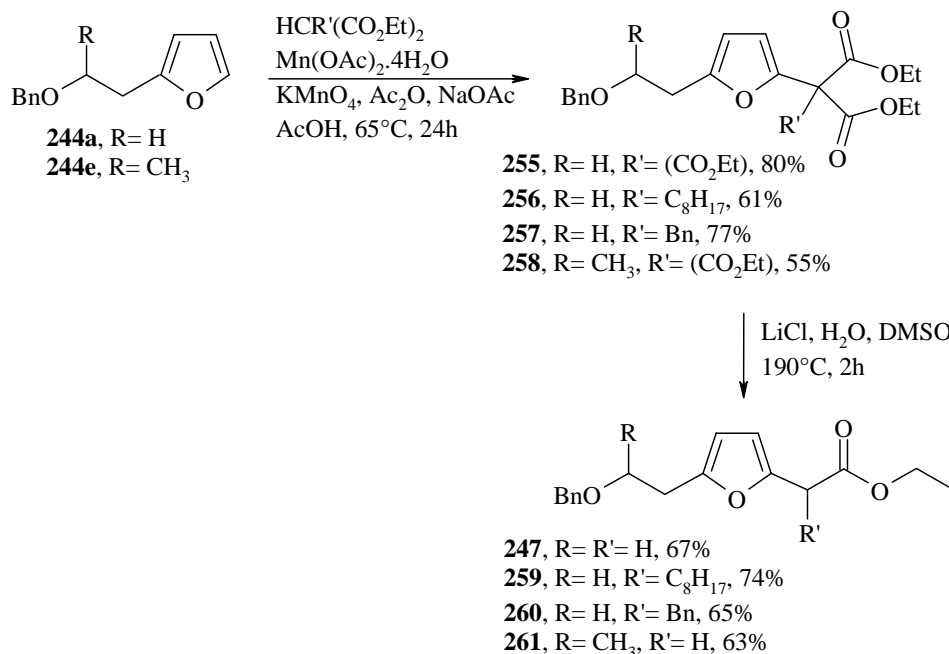
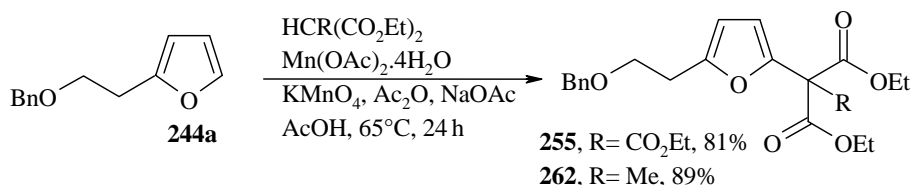


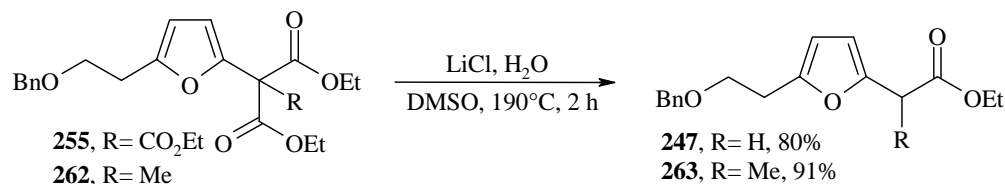
Figure 81 : Synthèse d'analogues de l'acide nonactique par J-M Simone <sup>[158]</sup>

Au cours de nos travaux, nous avons optimisé la réaction de malonisation entre **244a** et le tri(éthoxycarbonyl)méthane. Suivant notre procédure des quantités de 10 à 20 grammes peuvent être transformées : partant de 15 grammes de **244a** le produit **255** est obtenu dans un rendement de 81%. Nous avons aussi développé cette réaction avec le méthylmalonate de diéthyle, afin d'introduire le méthyle en  $\alpha$  du carbonyle. Ce changement de substrat n'affecte pas le rendement en **262**, qui atteint 89% sur presque 19 grammes de **244a** (Figure 82).



**Figure 82 : Synthèse de 255 et 263 par malonisation sur 244a**

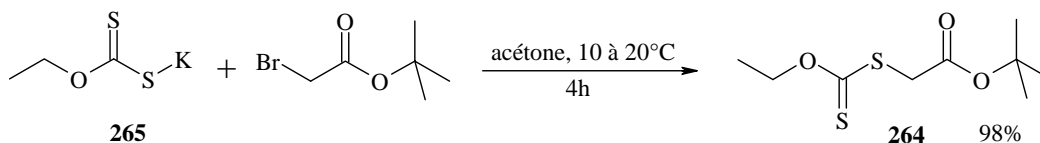
La deuxième étape est une décarbéthoxylation de Krapcho<sup>[111, 175-177]</sup>, modifiée par Rapoport<sup>[178]</sup> en utilisant du LiCl dans du DMSO et de l'eau. Après deux heures à 190°C, les résultats sont satisfaisants et nos produits sont obtenus avec 80% et 91% de rendement. Globalement, les meilleurs résultats pour cette séquence sont obtenus après purification sur gel de silice après la première étape de malonisation. Sur les deux étapes, les rendements sont de 65% pour **247** et 81% pour **263** (Figure 83).



**Figure 83 : Synthèse de 247 et 263 par décarbéthoxylation de 255 et 262**

### 10.3. Utilisation du xanthate

Dans le but de greffer la seconde chaîne latérale en une seule étape et avec de bons rendements, nous avons testé un couplage radicalaire sans métal en nous inspirant des travaux de Miranda<sup>[179]</sup>. Cette méthode suit la chimie radicalaire de Zard basée sur les xanthates (du Grecque *xanthos*, jaune)<sup>[180, 181]</sup>, comme l'éthoxythiocarbonylsulfanyl-acétate de *tert*-butyle (**264**). Le dit xanthate **264** est préparé par S<sub>N</sub>2 entre le sel le potassium **265** et le bromoacétate de *tert*-butyle<sup>[182]</sup>. Cette réaction est décrite dans la littérature à partir du chloroacétate de *tert*-butyle, nous utilisons donc un électrophile plus puissant. La réaction s'effectue dans des conditions douces et le rendement est presque quantitatif (Figure 84). Le sel de potassium **265** est bon marché, car sa synthèse est très facile. Ce sel a été préparé pour la première fois en 1822, par WC Zeise<sup>[183]</sup> à partir du disulfure de carbone, d'éthanol et de potasse.



**Figure 84 : Préparation du xanthate 264**

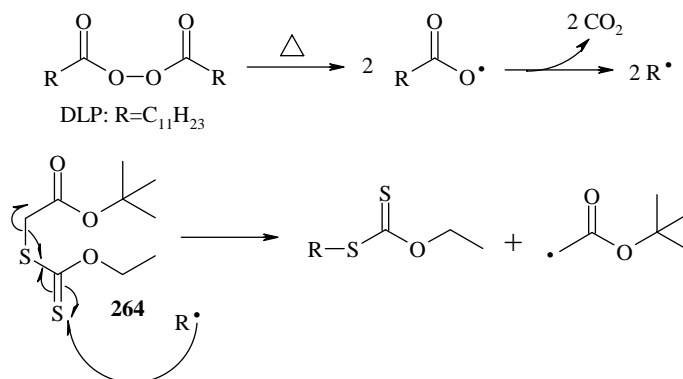
En accord avec le mécanisme réactionnel (Figures 85 et 86), un équivalent de peroxyde de dilauroyle (DLP) utilisé comme initiateur radicalaire est nécessaire. Cette fois-ci, le 2-(2-(benzyloxy)éthyl)furane (**244a**) n'est pas choisi comme substrat à cause du phényle qui pourrait concurrencer le furane pendant la réaction. Par contre, la réaction peut être effectuée aussi bien sur l'alcool libre **243** que sur les substrats **244b** et **244d** (Tableau 10). Les tentatives d'élimination des dérivés du DLP sous forme de leurs sels de barium, ou par filtration sur alumine basique sont peu convaincantes. L'extraction de nos produits est rendue délicate par la présence de dérivés amphiphiles du DLP. Une délicate purification sur gel de silice est nécessaire, ce qui mène à une perte de produit. Au cours de cette colonne, il faut d'abord éliminer les dérivés apolaires (surtout le dithiocarbonate de *O*-éthyl-*S*-undécyle), effectuer la difficile séparation du produit du réactif restant, puis éliminer les dérivés plus polaires traînant sur la silice. L'utilisation du peroxyde de benzyole comme amorceur, dont les sous produits sont moins encombrants que le DLP, mène à un taux de conversion légèrement inférieur. L'AIBN est un amorceur radicalaire qui ne donne pas de sous produit gênant, mais il est inutilisable dans le cas de cette réaction, car les radicaux induits sont trop stables pour déclencher le processus<sup>[180]</sup>. Pour obtenir un taux de conversion acceptable, le DLP doit être additionné par portion à la solution de 1,2-dichloroéthane (DCE) à reflux. Le temps de réaction reporté par Miranda est de 12 heures, avec 1.2 équivalents de DLP. Pour simplifier la purification, nous n'avons utilisé qu'un équivalent. Finalement, les produits sont **266-268** obtenus avec un rendement de 42-61% (Tableau 10).

**Tableau 10 : Couplages radicalaires avec le xanthate 264**

|     |                   |                            |                  |
|-----|-------------------|----------------------------|------------------|
|     |                   |                            |                  |
| R   | addition          | Produit de départ récupéré | Rendement        |
| H   | 1h15              | <b>243</b> , 50%           | <b>266</b> , 18% |
| H   | 4h30              | <b>243</b> , 10%           | <b>266</b> , 32% |
| H   | 5h30 <sup>a</sup> | <b>243</b> , 16%           | <b>266</b> , 42% |
| TBS | 5h30              | <b>244d</b> , 23%          | <b>267</b> , 44% |
| Me  | 6h30              | <b>244b</b> , -            | <b>268</b> , 61% |

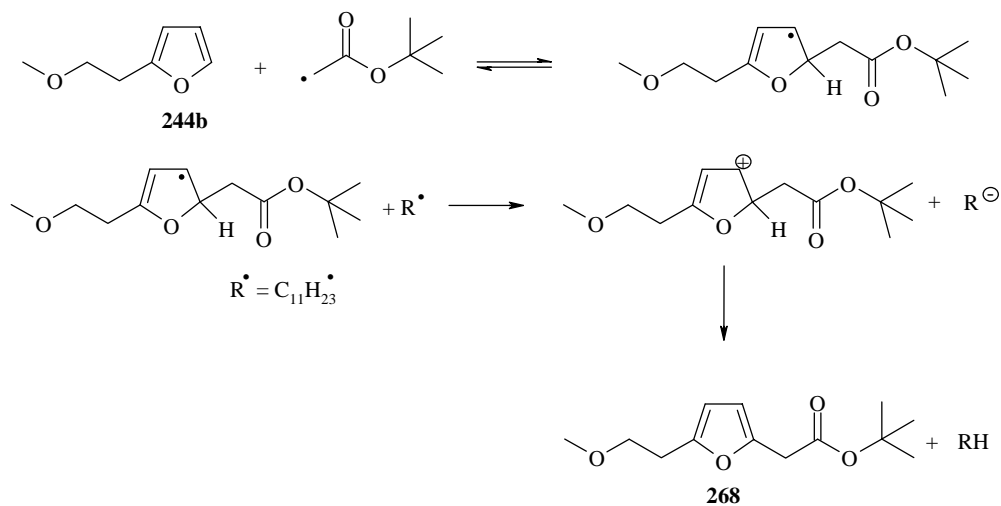
<sup>a</sup> avec seulement 0.87 équivalent de xanthate **264** et DLP

Du point de vue mécanistique, le radical formé par chauffage du DLP est un radical undécyl (Figure 85).



**Figure 85 : Mécanisme de formation des radicaux**

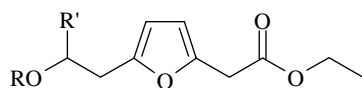
Le radical  $R^\bullet$  formé attaque le furane monosubstitué pour former la liaison C-C. Ensuite, la réaromatisation du cycle furanique s'effectue par oxydation du cycle, puis élimination d'un proton. Ce mécanisme met en évidence la quantité stoechiométrique nécessaire en DLP (Figure 86).



**Figure 86 : Mécanisme de la substitution sur le furane monosubstitué 244b**

## 10.4. Résumé des différentes synthèses multi étapes

Différents furanes 2,5-disubstitués ont été préparés à partir du furane ou du sylvane. Pour introduire la seconde chaîne, trois méthodes peu coûteuses ont été étudiées. Il s'agit de la réaction de Baciocchi, de l'utilisation du xanthate **264**, et de la séquence malonisation/décarbéthoxylation. Les nombres d'étapes et rendements globaux à partir du furane sont résumés dans la Figure 87. Le rendement de certaines des étapes reste à optimiser.

Baciocchi:


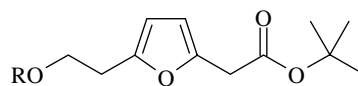
**249**, R= H, R'= H, 3 étapes, 58%<sup>1</sup> (29%<sup>2</sup>)

**248**, R= H, R'= Me, 2 étapes, 55% (28%)

**247**, R= Bn, R'= H, 4 étapes, 32% (16%)

<sup>1</sup> calculé à partir du furane

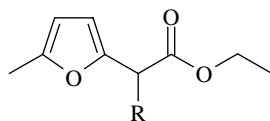
<sup>2</sup> calculé à partir de l'iodoacétate d'éthyle dans la dernière étape

Xanthate:


**266**, R= H, 3 étapes, 34%

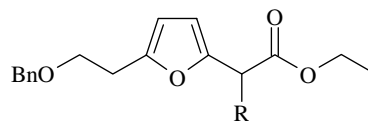
**267**, R= TBS, 4 étapes, 23%

**268**, R= Me, 4 étapes, 47%

Baciocchi:


**245**, R= H, 1 étape, 65%

**246**, R= Me, 2 étapes, 51%

Malonisation/décarbéthoxylation:


**247**, R= H, 5 étapes, 40%

**263**, R= Me, 5 étapes, 49%

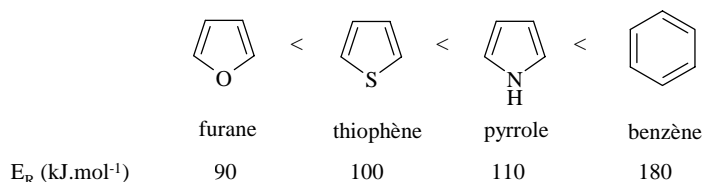
**Figure 87 : Résumé des furanes 2,5-disubstitués préparés**

## 11. Synthèse de tétrahydrofuranes 2,5-disubstitués

### 11.1. Réduction des dérivés du sylvane, analogues simples de l'acide nonactique

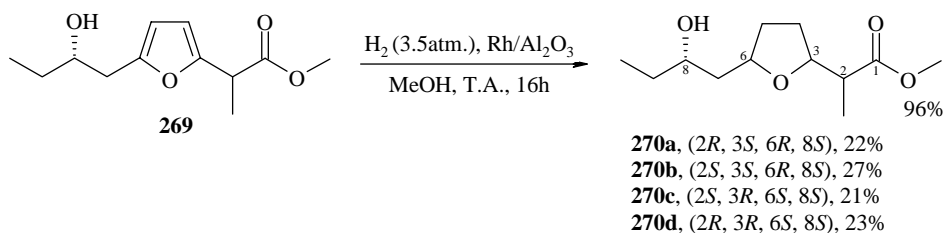
Dans le but d'obtenir des analogues simplifiés de l'acide nonactique **12a**, il faut réduire les furanes 2,5-disubstitués en tétrahydrofuranes 2,5-disubstitués par hydrogénation catalytique. Les précurseurs des modèles les plus simples sont les deux produits **245** et **246**, synthétisés à partir du sylvane (voir Tableau 9).

La réduction de furanes 2,5-disubstitués a été appliquée dans le passé pour obtenir l'acide nonactique<sup>[74]</sup> (voir introduction paragraphe 5.5.1), la réaction d'hydrogénation est catalysée par du rhodium à 5% sur alumine<sup>[184, 185]</sup>. D'autres catalyseurs utilisés sont à base de ruthénium<sup>[186]</sup>, de nickel de Raney<sup>[187]</sup>, de palladium<sup>[188]</sup> ou de platine<sup>[189]</sup>. La pression d'hydrogène est de l'ordre de quatre atmosphères et les temps de réaction sont variables. Il s'agit d'une pression faible pour réduire un cycle aromatique, mais cela est justifié par l'énergie de résonance ( $E_R$ ) relativement faible du furane par rapport aux autres noyaux aromatiques connus (Figure 88).



**Figure 88 : Energies de résonance ( $E_R$ ) en kJ.mol<sup>-1</sup> des cycles aromatiques**

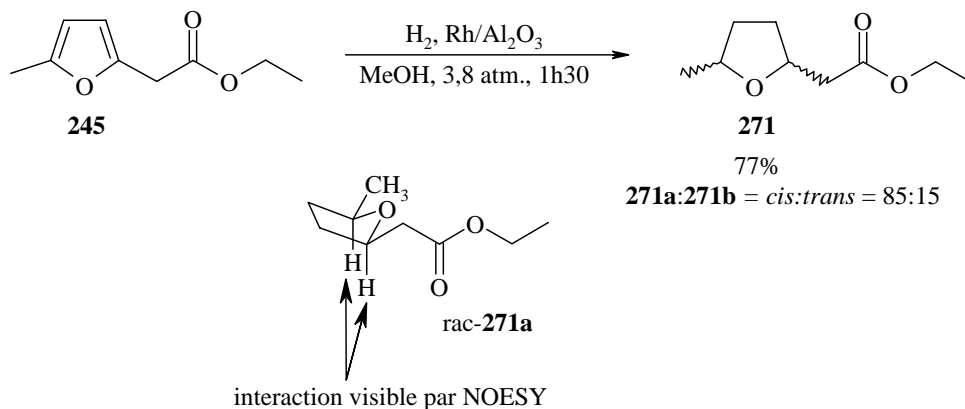
Lors de la synthèse totale de la tétranactine, Schmidt et Werner<sup>[184]</sup> reportent l'hydrogénation d'un furane disubstitué **269** précurseur de l'homonactate de méthyle (Figure 89). Le rendement en **270** est presque quantitatif. La configuration absolue de l'alcool en position 8 est fixée grâce au (*S*)-époxybutane utilisé comme produit de départ chiral. Les quatre diastéréoisomères **270a-d** formés sont séparés sur colonne grâce à un gel de silice spécifique.



**Figure 89 : Hydrogénation de 269 par Schmidt et Werner**

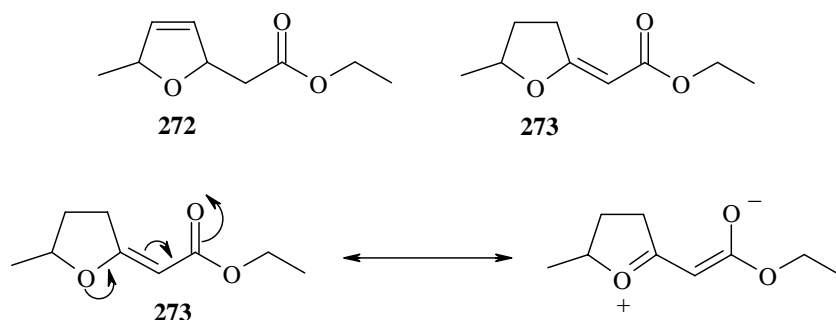
Pour mettre au point la réduction de **245** en **271**, nous suivons les conditions expérimentales relativement douces<sup>[190]</sup> décrites par Schmidt et Werner. Une pression de 3.8 atmosphères d'hydrogène, une température de 20°C et 1% à 2% molaire de rhodium sur alumine dans du MeOH permettent une conversion totale (Figure 90). Le MeOH n'a pas besoin d'être rigoureusement anhydre. Le temps de réaction après optimisation est de deux heures sur une quantité de moins d'un gramme. Le rendement n'est pas quantitatif car **271** étant volatil, une partie est perdue pendant l'évaporation du MeOH. Le composé **271** est le plus simple des modèles préparés, ne possédant que deux centres asymétriques présents à la jonction de cycle. Le composé **271a** avec la configuration relative *cis* est majoritaire. Cette observation est en

accord avec les réactions analogues reportées dans la littérature, et la spectroscopie NOESY confirme cette attribution. Bien que difficile, la séparation des deux isomères 2,5-disubstitués *cis* et *trans* est partiellement possible.



**Figure 90 : Hydrogénation catalytique de 245**

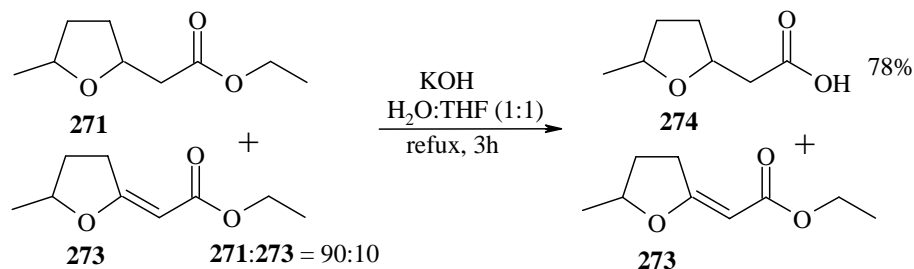
Le problème majeur de cette hydrogénation est le manque de reproductibilité, surtout en fonction des quantités de produit soumis à la réduction. Lorsque plus de deux grammes d'acétate de (5-méthylfuran-2-yl)éthyle (**245**) sont mis en réaction, l'analyse RMN  $^1\text{H}$  montre la présence de protons éthyléniques. Il s'agit d'un intermédiaire réactionnel, l'ajout de catalyseur ne permet pas la réduction systématique de cet intermédiaire. D'abord supposé être **272**, cet intermédiaire réactionnel s'avère après analyse être **273** (Figure 91). Dans les éluants testés, le composé **273** migre avec un  $R_f$  trop proche de celui du produit **271** pour permettre une séparation, mais **273** absorbe dans l'UV et peut ainsi être distingué de **271**. Une petite fraction contenant une proportion suffisante de **273** a pu être isolée et la structure supposée de **273** appuyée. Ce composé **273** possède une double liaison fortement polarisée, puisqu'elle est impliquée à la fois dans la fonction acrylate avec l'ester, mais aussi dans une fonction qui est formellement énonc avec l'oxygène du cycle (Figure 91).



**Figure 91 : Intermédiaires d'hydrogénations, supposé 272, et effectif 273. Forme mésomère de 273**

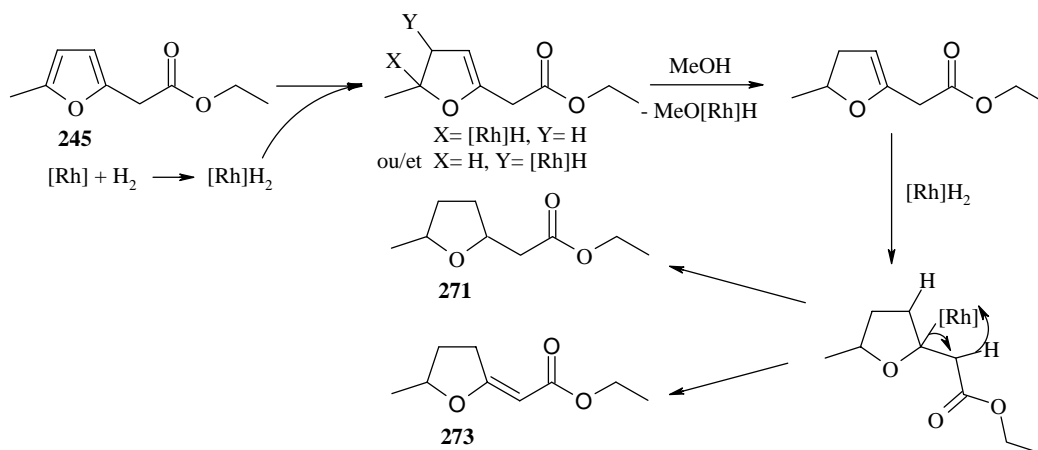
Suite à ces observations, une méthode est mise au point pour isoler **273** seul afin de le caractériser. En effet, le carbonyle de **273** est considérablement moins électrophile que celui de **271** du fait de la mésomérie (Figure 91). Lors de la saponification du mélange de **271** et **273** <sup>[191]</sup>, seul **271** est saponifié en **274**, alors que l'ester **273** n'a pas réagi (Figure 92). La

grande différence de polarité entre **274** et **273** permet une séparation facile par simple filtration sur silice.



**Figure 92 : Saponification du mélange et isolation de 273**

La Figure 93 illustre un mécanisme hypothétique, qui explique la formation du produit **273** lors de l'hydrogénation. La formation de la double liaison exocyclique doit être favorisée car stabilisée par délocalisation (Figure 91). Il est cependant étonnant que ce problème n'ait pas été reporté dans la littérature sur des molécules similaires, d'après nos connaissances.

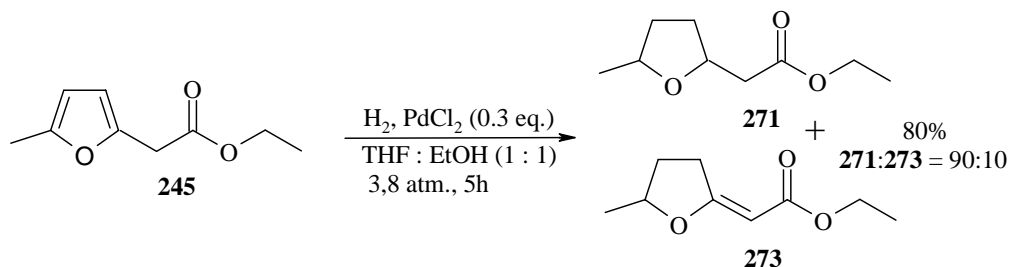


**Figure 93 : Illustration de la formation de 271 et 273**

Pour limiter la formation de **273**, il est aussi possible d'utiliser du rhodium sur alumine en plus grosse quantité (5 à 10%). Toutefois, l'utilisation d'une trop grande quantité de rhodium sur alumine et de temps de réactions prolongé provoque une transestérification de l'ester d'éthyle en ester de méthyle de l'ordre de 10 à 20%. Cette transestérification partielle dans le MeOH est probablement catalysée par le rhodium. Pour rendre cette transestérification invisible, la réaction peut être conduite dans de l'EtOH au lieu du MeOH. Dans ce cas, une partie de **271**, qui est trop volatil, est évaporée en même temps que l'EtOH. Le remplacement des esters d'éthyle par des esters de méthyle ne peut pas être envisagé parce que les esters de méthyle sont trop sensibles à l'hydrolyse. En effectuant deux réactions d'hydrogénation successives, il est souvent possible d'obtenir **271** seul, sans **273**. Dans une première réaction on isole le mélange de **271** et **273**, lors de la deuxième réaction, il est possible de convertir les 10 à 20% de **273** du mélange en **271**.

Pour tenter d'éviter la formation de **273**, le PdCl<sub>2</sub> est utilisé comme catalyseur<sup>[192]</sup>. Par analogie avec la littérature, nous employons une quantité assez élevée de 33% molaire en PdCl<sub>2</sub>. Le composé **271** est également majoritaire (Figure 94). Malheureusement, même avec

0.2 gramme de **245** mis en réaction, **273** est toujours présent. Sur une telle quantité de **245**, **273** n'est pas présent quand 1% de rhodium sur alumine est utilisé comme catalyseur.



**Figure 94 : Hydrogénation de 245 catalysée par le PdCl<sub>2</sub>**

Le rhodium sur charbon donne les mêmes résultats que le rhodium sur alumine, mais il est plus cher. Dans le cas du rhodium sur alumine, nous avons noté que le fournisseur Fluka produit un catalyseur de couleur noire. Ce catalyseur Fluka, plus coûteux, est plus actif que celui du fournisseur Acros, de couleur marron.

Certains précurseurs de catalyseurs au rhodium type [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> ou [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> sont immobilisés sur un système acide phosphotungstique – alumine modifiée, avant de servir dans des réactions d'hydrogénation de double liaison. Les solvants de réaction sont souvent protiques (MeOH ou isopropanol) mais parfois c'est le cyclohexane<sup>[193]</sup> qui est le solvant de réaction. Par analogie, nous tentons la réduction de notre composé dans un système cyclohexane/alumine, dans le but d'éviter la formation de **273**. Dans ces conditions, aucune conversion en **245** n'est observée.

Un autre problème apparaît pour l'hydrogénation de **245**, pourtant suffisamment pur d'après la RMN après traitement et colonne chromatographique. Parfois, la réaction n'est même pas amorcée, nous supposons que des traces d'impuretés empoisonnent le catalyseur. Dans un premier temps nous pensons que ces impuretés sont des sels. Dans ce cas, un solvant apolaire ne dissolvant pas les sels doit fournir une pureté suffisante pour le bon déroulement de l'hydrogénation. Mais même après une extraction à l'hexane/eau, l'hydrogénation n'est pas toujours amorcée, l'impureté n'est donc probablement pas un sel. Pour essayer d'éliminer des impuretés lipophiles, nous procédons à une filtration du produit de départ sur silice avant de lancer l'hydrogénation. Cette manière de pré-purifier le produit de départ n'est pas toujours efficace et coûteuse en solvant. Une distillation au four à boule ou même goutte à goutte avec une colonne de Vigreux ne purifie pas de manière suffisante le composé **245**. En fait, la réduction n'a lieu que lorsque notre furane **245** a une couleur jaune ou incolore. Après extraction à l'éther, il est presque noir et après distillation ou filtration sur silice il est parfois toujours un peu rose. Cette couleur rose pourrait provenir de traces d'iode ou d'un composé iodé. La présence de ces traces pourrait oxyder le rhodium, qui deviendrait alors inactif.

Afin de purifier le furane **245** précurseur de notre modèle et de vérifier si l'impureté empêchant la réduction est bien iodée, deux possibilités sont envisagées. Un lavage au bisulfite de sodium, ou une distillation sur Cu(0). Aucune de ces deux méthodes de pré-purification ne permet d'obtenir un produit suffisamment pur pour garantir la reproductibilité de l'hydrogénation. L'inefficacité du traitement avec du bisulfite de sodium permet d'émettre l'hypothèse que ce n'est pas la présence de l'iode moléculaire qui est responsable de la non reproductibilité de l'hydrogénation. L'autre hypothèse pour expliquer les problèmes lors de l'hydrogénation est d'attribuer les difficultés à la présence d'iodoacétate d'éthyle (**242a**). Etant donné que les autres hypothèses ont pu être éliminées, nous supposons que la présence des traces de **242a** sont responsables des problèmes rencontrés. Parfois, la quantité de **242a**

n'ayant pas réagi est suffisamment importante pour être détectée en RMN  $^1\text{H}$ , et la réduction n'a alors jamais lieu. Il faut donc éliminer l'excès de **242a** présent même sous forme de traces. Si l'iodoacétate d'éthyle (**242a**) n'ayant pas réagi est présent en proportion non négligeable d'après la RMN  $^1\text{H}$ , le *batch* contenant **245** est inutilisable.

Il faut ensuite mettre au point la réduction de **246** en **275**, analogue plus proche de l'acide nonactique **12a**. En effet, **246** possédant un méthyle en  $\alpha$  de la fonction ester, la chaîne portant l'ester est identique à celle portant l'acide de **12a**.

Les traces de 2-iodopropanoate d'éthyle (**242b**) n'ayant pas réagi lors de l'étape précédente ne sont pas séparables de **246**, ni par chromatographie sur gel de silice, ni par distillation. Il faut donc trouver un autre moyen d'éliminer le **242b** restant, puisqu'il empêche l'hydrogénation de **246**. Une méthode est alors mise au point, il faut réduire le 2-iodopropanoate d'éthyle (**242b**) en propanoate d'éthyle qui est suffisamment volatil. Une méthode connue pour réduire les composés  $\alpha$ -halogénocarbonylés est l'utilisation du système Zn/HCl. Le mélange de dérivés du furane et d'iodoester est porté à reflux dans l'hexane en présence de zinc activé. Dans ces conditions, l'énolale de type Reformatsky <sup>[194-197]</sup> de l'iodoester correspondant est généré. La réaction est suivie par RMN  $^1\text{H}$  sur des prélèvements hydrolysés. Un mélange **246** et de propanoate d'éthyle est obtenu suite à une hydrolyse en fin de réaction, ce dernier est éliminé par évaporation (Figure 95). La sensibilité thermique du furane conduit à une perte d'environ 20% de dérivés du furane lors de cette procédure de Reformatsky. Cette étape supplémentaire permet systématiquement l'hydrogénation de **246** en **275**, même sans purification par chromatographie.

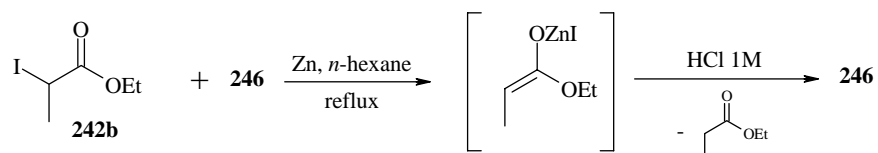


Figure 95 : Formation de l'énolate de type Reformatsky sur **242b**

Lors de la réduction de **246** en **275**, le problème de la formation de **276** se pose également. Il est possible de transformer **276** en **275** par une seconde hydrogénation (Figure 96). D'après la RMN  $^1\text{H}$ , une petite partie de **275** est alors transestérifiée en ester de méthyle.

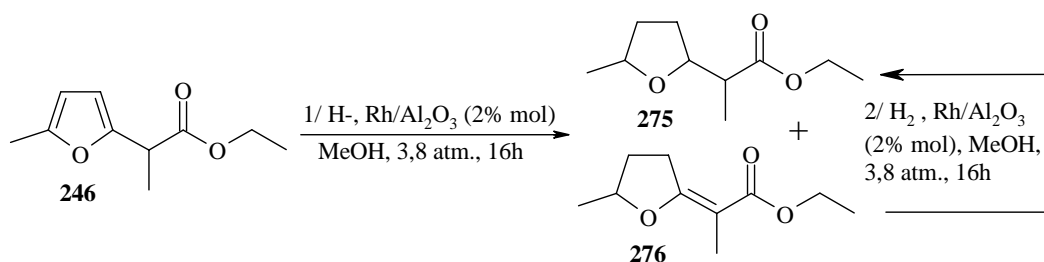


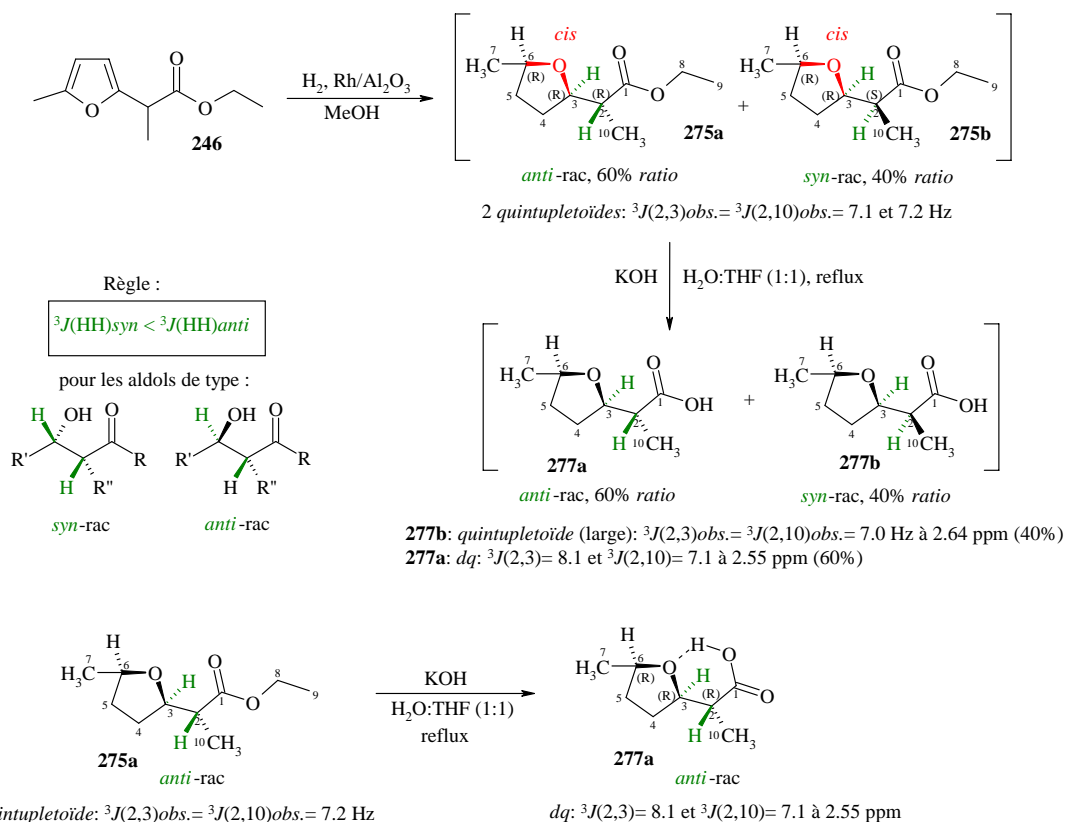
Figure 96 : Synthèse de **275** par hydrogénation catalytique de **246**

Le composé **275** est obtenu comme un mélange de quatre paires d'énantiomères. En RMN  $^1\text{H}$ , on observe les deux diastéréoisomères majoritaires **275a** et **275b** (60 : 40). L'analyse GC montre également la présence des deux autres isomères minoritaires **275c** et **275d** (voir paragraphe 22.9.1). Par analogie avec **271**, ainsi qu'avec la littérature, **275a** et **275b**, doivent avoir une jonction de cycle *cis* (en rouge dans la Figure 97).

La séparation sur gel de silice des deux isomères fait apparaître que les CH(2) ont un déplacement chimique voisin de 2.55 ppm en RMN  $^1\text{H}$  et que leur signal est un *quintuplettoïde* d'environ 7.1 Hz ( $^3J(2,3)=^3J(2,10)=7.1$  Hz) pour **275b** et 7.2 Hz pour **275a** ( $^3J(2,3)=^3J(2,10)=7.2$  Hz). Si l'on fait une analogie avec les aldols développées par Evans <sup>[198]</sup>, et que l'on utilise cette nomenclature de Evans, la plus grande constante de couplage doit être attribuée à l'isomère dont les protons 2 et 3 sont en *anti* (en vert dans la Figure 97). Mais une différence de 0.1 Hz est trop peu pour déterminer la configuration relative de **275a** et **275b**, d'autant que le signal n'est pas bien résolu. Cette attribution est aussi risquée car l'influence de la présence de l'alcool sur les couplages dans le cas des aldols comparé à la présence de l'éther cyclique dans notre cas ne peut pas être prédite.

La saponification de cette mixture <sup>[191]</sup> fait apparaître deux signaux distincts pour les CH(2) des deux acides correspondants de **275a** et **275b**. En RMN  $^1\text{H}$ , l'un à un déplacement chimique de 2.64 ppm (**277b**) sous forme d'un *quintuplettoïde* ( $^3J(2,3)=^3J(2,10)=7.0$  Hz) et l'autre, mieux résolu, à 2.55 ppm (**277a**) sous forme d'un *dq* ( $^3J(2,3)=8.1$  et  $^3J(2,10)=7.1$  Hz).

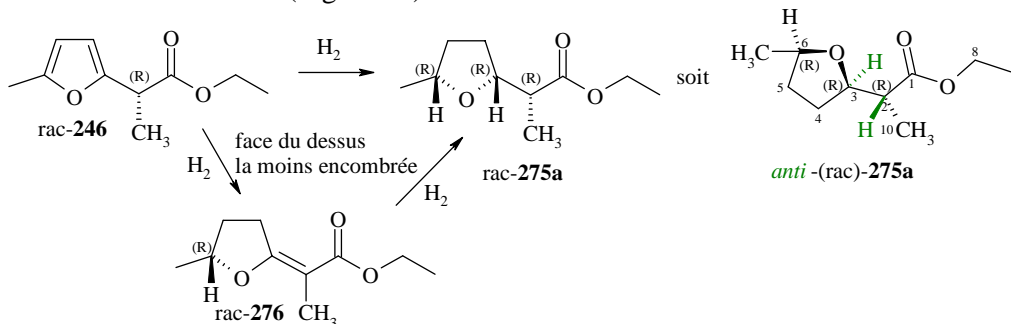
Le diastéréoisomère majoritaire **275a** isolé par colonne chromatographique (dont le signal est un *quintuplettoïde*,  $^3J(2,3)=^3J(2,10)\approx 7.2$  Hz), le plus polaire des deux en CCM, est saponifié en l'acide **277a**, il s'agit de l'isomère dont le signal est à 2.55 ppm sous forme d'un *dq* ( $^3J(2,3)=8.1$  et  $^3J(2,10)=7.1$  Hz). Cet écart de 1.1 Hz entre les  $^3J(2,3)$  des deux acides pourrait, par contre, faire penser que cet isomère **275a** est l'*anti* (Figure 97). La différence de constante de couplage entre ester et acide correspondant peut être rationalisée en évoquant la formation d'un pont H entre l'acide et l'oxygène du cycle. Ce pont H influencera d'une manière analogue l'équilibre des conformères dans notre cas comme dans les cas rapportés par Evans. L'analogie avec les aldols semble donc plus fiable avec les acides carboxyliques. Il faut noter que quand la saponification du mélange de **275a** et **275b** est effectuée, la composition isomérique ne change pas. Nous en déduisons que, bien que le risque fut réel, le méthyle en  $\alpha$  de l'ester n'est pas isomérisé *via* l'énolate en présence de KOH.



**Figure 97 : Probable configuration relative des deux isomères majoritaires de 275, d'après la RMN  $^1\text{H}$**

En utilisant le spectromètre RMN 200 MHz, les deux acides **277a** et **277b** peuvent être plus facilement distingués. En effet lorsque cet appareil est bien réglé, le signal de **277a** à 2.55 est un dq avec  ${}^3J(2,3) = 8.1$  Hz et  ${}^3J(2,10) = 7.1$  Hz (isomère *anti*) alors que le signal de **277b** à 2.64 est un qd avec  ${}^3J(2,10) = 7.1$  Hz et  ${}^3J(2,3) = 5.5$  Hz (isomère *syn*).

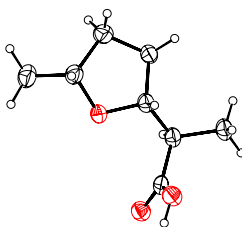
La tentative d'attribution des structures est aussi en accord avec le mécanisme proposé pour les hydrogénations catalytiques hétérogènes. Il est connu que l'hydrogénation catalytique d'une double liaison se fait du côté le moins encombré stériquement. Ceci est également vrai pour les acrylates proches de **276** comme montré dans notre introduction portant sur les synthèses de l'acide nonactique<sup>[72]</sup> (voir paragraphe 5.1.5, Figure 45). Le groupe méthyle en position 5 du tétrahydrofurane de l'intermédiaire de réaction **276** présente un faible encombrement stérique, ce qui donne une faible sélectivité en faveur de rac-**275a** qui est majoritaire devant rac-**275b** (Figure 98).



**Figure 98 : L'hydrogénation de 276 se fait probablement sur la face la moins encombrée de la double liaison**

Il est connu pour les aldols possédant un méthyle  $\alpha$  du carbonyle que l'effet  $\gamma$  en RMN  $^{13}\text{C}$  donne une différence significative du déplacement chimique des méthyles tel que :  $\delta \text{CH}_3_{syn} < \delta \text{CH}_3_{anti}$ . Si notre hypothèse déduite de la RMN  $^1\text{H}$  est correcte, nous devrions trouver :  $\delta \text{CH}_3_{277b} < \delta \text{CH}_3_{277a}$ . En effet, on a :  $\delta \text{CH}_3_{277b} = 21.45$  et  $\text{CH}_3_{277a} = 21.67$  ppm. Vu cette faible variation de 0.22 ppm, il paraît risqué de prédire la configuration relative des isomères de **275** par RMN  $^{13}\text{C}$ .

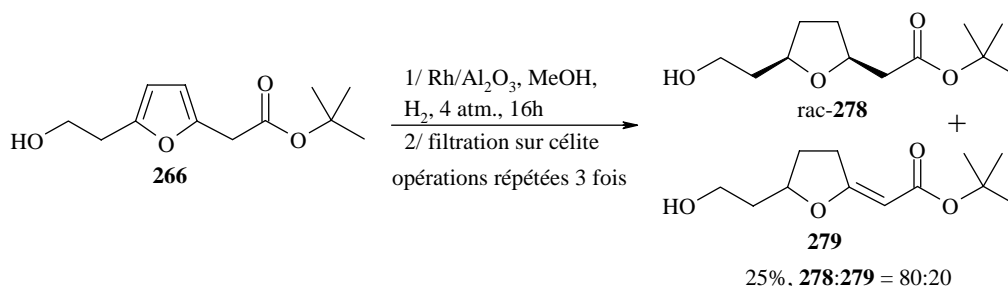
Même s'il est risqué de prédire une structure uniquement sur des données spectroscopiques, la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ainsi que les considérations stériques vont dans le même sens, c'est à priori **275a** qui est majoritaire devant **275b**. Vers la fin du travail expérimental de cette thèse, l'attribution de la structure du composé **277a** a pu être confirmée par détermination de la structure à l'aide des rayons X <sup>[199]</sup> (Figure 99).



**Figure 99 : Structure de l'acide majoritaire 277a**

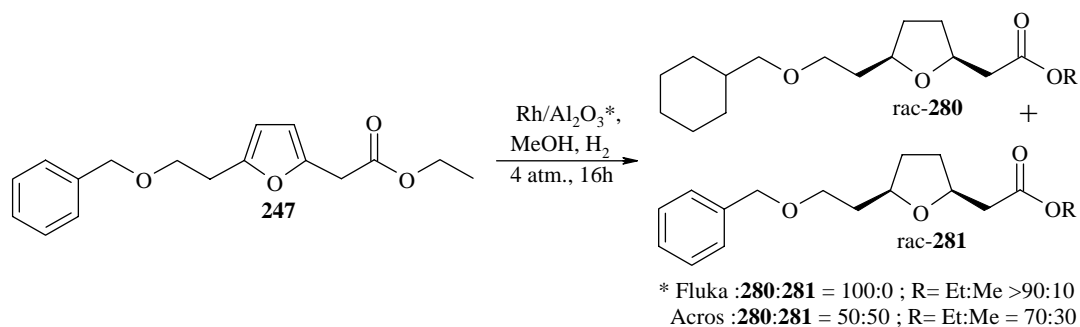
## 11.2. Réduction des analogues proches de l'acide nonactique

L'hydrogénation de certains des analogues préparés dans le chapitre 10 est étudiée. L'hydrogénation de 500 mg de **266**, avec le rhodium sur alumine comme catalyseur, est difficile. En effet, trois hydrogénations successives sont nécessaires pour obtenir une conversion totale et former le composé **278** désiré. De plus, le composé avec la double liaison exocyclique **279** est présent à 20% environ. Ce manque de réactivité peut être attribué à la fonction alcool libre qui peut rentrer en compétition avec le MeOH dans le mécanisme réactionnel. En effet, bien que le mécanisme réactionnel pour les hydrogénations catalytiques avec des métaux supportés ne soit pas connu en détail, nous pouvons supposer que le rhodium se lie au solvant de réaction. Aussi, une odeur soufrée est toujours présente après les deux premières hydrogénations. Il est possible qu'une impureté soufrée dérivant du xanthate lors de l'étape précédente doive être consommée, pour ne plus empoisonner le catalyseur. L'impureté empoisonnant le catalyseur peut aussi être l'acide dodécanoïque résiduel du DLP. D'après la RMN  $^1\text{H}$ , un isomère de **278** est largement majoritaire, par analogie avec nos travaux antérieurs et ceux de la littérature, il s'agit probablement du 2,5-*cis* disubstitué (Figure 100). Dans le but d'éviter ce problème d'alcool libre sur **266**, celui-ci est protégé en éther silylé par le TBSCl. L'hydrogénation de cet éther silylé n'a pas lieu non plus, l'alcool libre n'est donc pas le problème. La voie de synthèse *via* la chimie des xanthates (paragraphe 10.3) ne semble donc pas donner les conditions de pureté nécessaires au bon déroulement de l'hydrogénation.



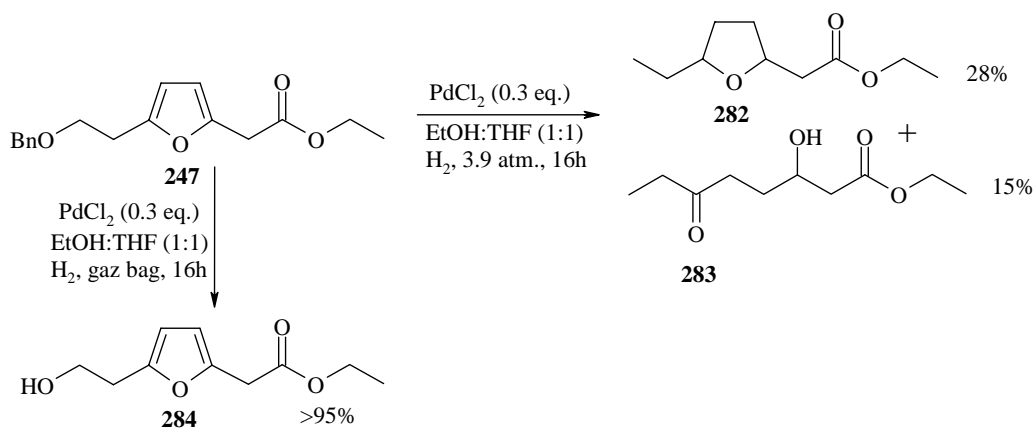
**Figure 100 : Hydrogénation de 266 avec du Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> comme catalyseur**

L'hydrogénation des composés issus de la synthèse multi étapes développée par J-M Simone (paragraphe 10.2) est étudiée. Dans ce cas, aucune impureté n'empoisonne le rhodium, cette voie de synthèse semble pour le moment la plus appropriée à la synthèse d'analogues protégés de l'acide nonactique **12a**. Toutefois, la synthèse de macrocycles par cette voie semble compromise. En effet, lors de l'hydrogénation de **247**, c'est le composé **280** qui est isolé. Le groupe protecteur benzyle n'est pas clivé, et la réduction du cycle benzénique simultanément à la réduction du cycle furanique se produit. Lorsque le catalyseur Acros est utilisé, seule la moitié du cycle benzénique est réduite, et un mélange équimolaire de **280** et **281** est isolé. De plus, quand le catalyseur Acros est utilisé, le temps de réaction (non optimisé) est de 16 heures contre 5 heures avec le catalyseur Fluka. Il résulte de ce plus long temps de réaction environ 30% de transestérification des esters d'éthyle en ester de méthyle (Figure 101). Ces esters de méthyle étant difficile à isoler seuls, ils n'ont pas été joints à la partie expérimentale.



**Figure 101 : Hydrogénation de 247 avec du Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> comme catalyseur**

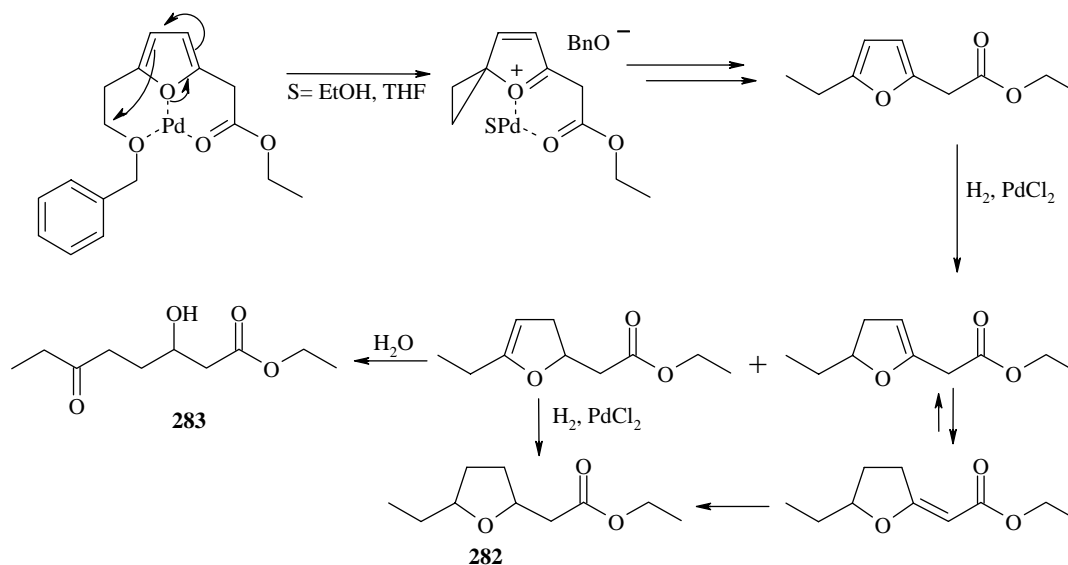
Dans le but d'éviter la réduction simultanée du cycle benzénique, le PdCl<sub>2</sub> est testé dans les mêmes conditions que sur le composé **245**, dans un mélange EtOH/THF <sup>[192]</sup>. A notre grande surprise, deux composés non attendus **282** et **283** sont formés (Figure 102). Pour ces deux produits, le groupe benzyloxy a été clivé, de plus, **283** est une molécule acyclique. Lorsque le PdCl<sub>2</sub> est utilisé dans les mêmes conditions avec une pression d'hydrogène plus faible (le volume du gaz bag est de 1 gallon), on observe uniquement la formation de **284**, issue de la débenzylation seule. Les deux essais avec PdCl<sub>2</sub> sous 3.9 atmosphères et sous pression du gaz bag ont été effectués sur un réactif issu du même *batch*. La formation de **284** est encourageante, nous pouvons envisager de reprotéger l'alcool par un groupe protecteur insensible aux hydrogénations, tel qu'un groupement silylé, puis réduire sélectivement le cycle furanique. Le résultat menant à **284** a été obtenu à la fin de ce travail de thèse, nous manquons de temps pour continuer la synthèse de macrocycles à partir de celui-ci. Aussi ce résultat n'est pas toujours reproductible.



**Figure 102 : Hydrogénation de 247 avec du  $\text{PdCl}_2$  comme catalyseur**

Les résultats obtenus en utilisant le palladium comme catalyseur peuvent être expliqués par plusieurs hypothèses. Les réductions peuvent être facilitées par complexation surtout pour essayer d'expliquer la présence du produit du type **282**. La formation du produit **283** est la conséquence de l'hydrolyse à une étape intermédiaire. Il faut alors évoquer pour **283** la présence de l'eau, qui réagit avec la molécule partiellement réduite possédant une fonction de type énol du côté du groupe éthyle. L'autre régioisomère de type énol du côté du groupe ester peut se tautomériser en acrylate et être réduit en **282** (Figure 103). Lorsque du Pd/C (Acros, 10%, partiellement réduit) est utilisé dans le même mélange de solvants, les deux composés **282** et **283** sont également formés.

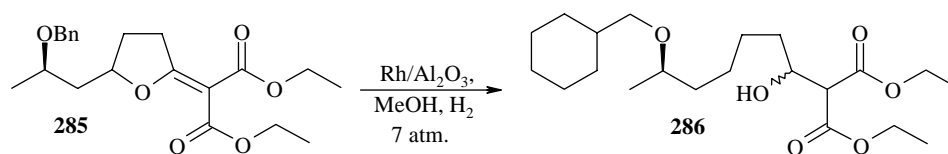
Ces résultats d'hydrogénation ne sont pas les mêmes que ceux obtenus auparavant dans notre laboratoire <sup>[158]</sup>. L'hypothèse la plus vraisemblable pour expliquer ces différences est la qualité variable des catalyseurs en fonction des fournisseurs et de l'échantillon.



**Figure 103 : Proposition mécanistique de la formation de 282 et 283**

En cherchant dans la littérature, on note un exemple d'ouverture de cycle tétrahydrofurane pendant hydrogénation, et de réduction du phényle sans débenzylation (Figure 104). Honda <sup>[108]</sup> utilise le rhodium sur alumine dans du MeOH dans le but de réduire la double liaison de **285** sans débenzyler l'alcool en C8. Le produit acyclique non souhaité **286** est obtenu. La

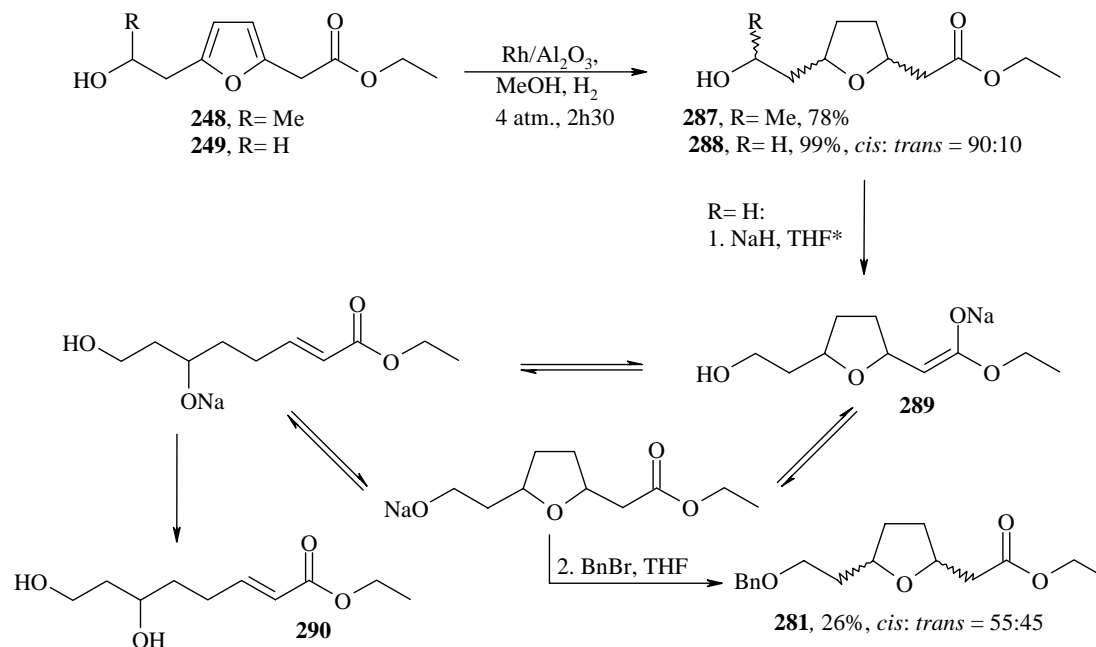
structure de **286** est toutefois différente de **283** puisqu'une molécule d'eau n'est pas insérée, le solvant utilisé par les auteurs est probablement séché avant réaction. Finalement, Honda pourra sélectivement réduire la double liaison de **285** avec la L-selectride.



**Figure 104 : Première tentative de réduction de 285 par le groupe de Honda**

Nous trouvons également dans la littérature un exemple de débenzylation sélective en présence de furane. Pour cela, Kraus et Hagen <sup>[200]</sup> utilisent du Pd/C comme catalyseur, dans l'EtOH comme solvant à pression atmosphérique d'hydrogène.

Les alcools libres **248** et **249** préparés par la réaction de Baciocchi (paragraphe 10.1) sont hydrogénés. Les puretés respectives de **248** et **249** sont suffisantes pour ne pas empoisonner le catalyseur. La présence des signaux caractéristiques permet d'identifier la constitution des produits obtenus. Par contre le nombre élevé de stéréoisomères de **287** non séparables sous les conditions testées n'a pas permis de caractériser et de décrire les produits obtenus complètement par spectroscopie RMN. Le composé **288** est soumis à des conditions susceptibles de le transformer en benzyléther. Après colonne chromatographique, le rendement en **281** souhaité est faible, et l'analyse RMN montre une isomérisation de la jonction de cycle, probablement *via* réaction de rétro-Michael sur l'énolate **289** formé avec la base NaH. La perte de produit peut donc être raisonnablement attribuée à des adduits de rétro-Michael polaires comme **290** et/ou ses oligomères qui n'ont pas été élués pendant la colonne chromatographique (Figure 105).

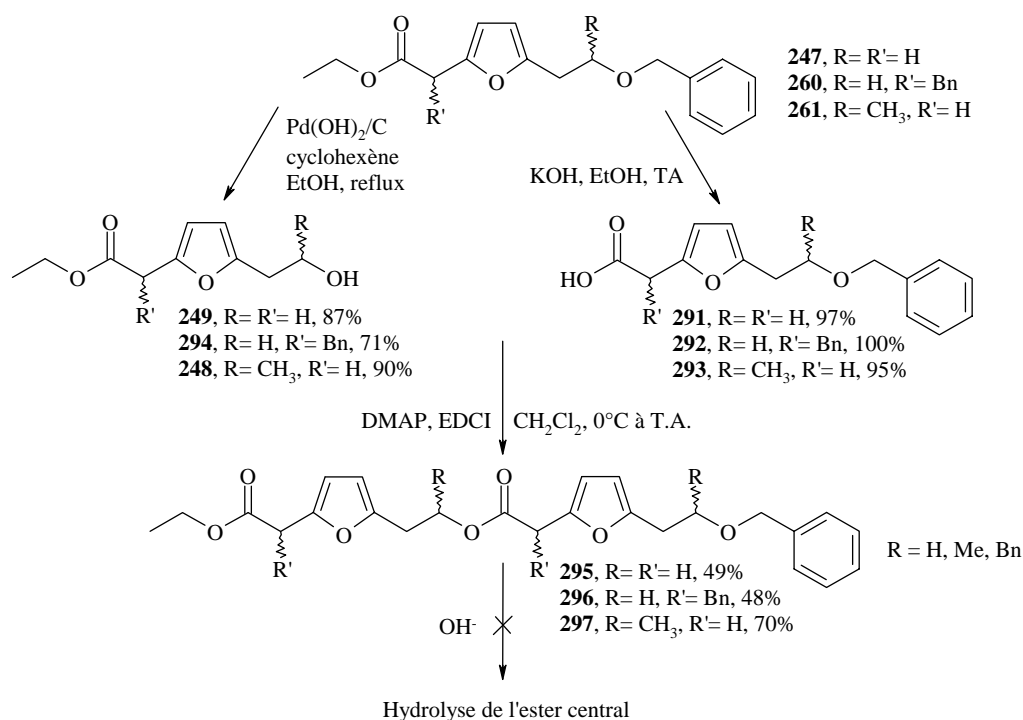


**Figure 105 : Synthèse de 287 et 288. Benzylation de 288 en 281**

## 12. Synthèse de dimères et lactones

### 12.1. Travaux antérieurs du laboratoire, macrolactonisation

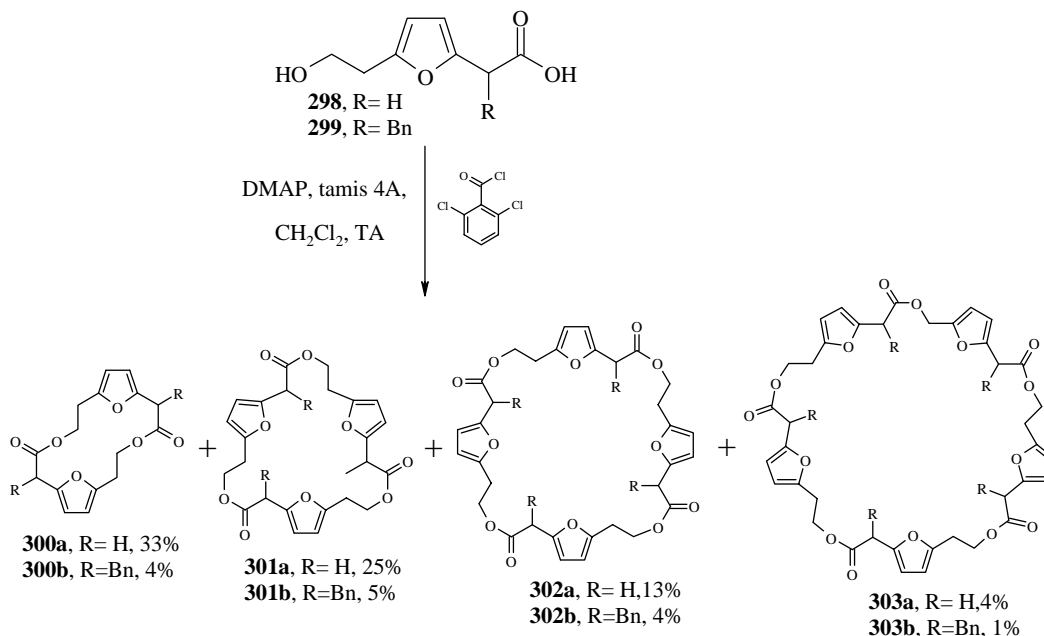
Dans le but de synthétiser des dérivés plus hydrophobes de la nonactine **8a**, notre groupe s'est intéressé à la macrolactonisation des furanes 2-5-disubstitués préparés <sup>[158]</sup> (paragraphe 10.2). Deux approches de synthèse étaient envisageables, la voie de synthèse « pas à pas » (paragraphe 5.2) et la voie de synthèse directe. Dans le but d'être sélectif envers le tétramère, Simone <sup>[158]</sup> adopta la voie de synthèse « pas à pas ». Pour cela, une partie du monomère est déprotégée sur l'extrémité acide <sup>[184, 185]</sup>, par saponification de l'ester d'éthyle. L'autre partie est sélectivement déprotégée sur l'extrémité alcool, par débenzylation sélective avec du Pd(OH)<sub>2</sub>/C dans les conditions décrites par Hanessian <sup>[201]</sup> (Figure 106). Arrivé au stade des dimères linéaires **295-297**, J-M Simone ne parvint pas à saponifier sélectivement la fonction ester d'éthyle terminale. Les conditions utilisées avec des hydroxydes entraînent toujours l'hydrolyse de l'ester central du dimère. J-M Simone a ainsi confirmé les observations de Bartlett, qui dut utiliser d'autres conditions pour éviter ce problème. En effet, pour synthétiser **8a**, Bartlett a également utilisé comme intermédiaire un dimère <sup>[72]</sup> (voir Figure 67). Bartlett a alors développé une méthode de saponification sélective de l'ester terminal avec le *n*-propylmercaptate de lithium dans du HMPA, avec un rendement de 80%.



**Figure 106 : Dimères linéaires 295-297 obtenus par J-M Simone**

J-M Simone emprunta alors la voie de synthèse directe sur les monomères totalement déprotégés **298** et **299**, en appliquant les conditions de macrocyclisation reportées par Sanders <sup>[202]</sup>. Le groupe de Sanders, actif dans la construction de récepteurs artificiels, a déjà décrit diverses macrolactones appelées cyclocholates <sup>[203, 204]</sup>. Carine Eng <sup>[205]</sup>, lors de ses travaux pratiques avancés, a été la première de notre groupe à synthétiser les macrocycles issus du furane 2,5-disubstitué **247**. Pour éviter au maximum la formation de polymères linéaires, les

conditions réactionnelles de Yamaguchi sont employées. Carine Eng obtint le dimère, trimère, tétramère et pentamère **300a-303a** et réalisa avec succès leur séparation sur colonne chromatographique. J-M Simone repris ces travaux et essaya en vain d'optimiser les conditions de la cyclisation. Il utilise également le monomère benzylé **260**, plus hydrophobe, mais les rendements en **300b-303b** sont encore plus faibles <sup>[158]</sup> (Figure 107).



**Figure 107 : Macrolactonisation dans les conditions de Yamaguchi, rendements de J-M Simone**

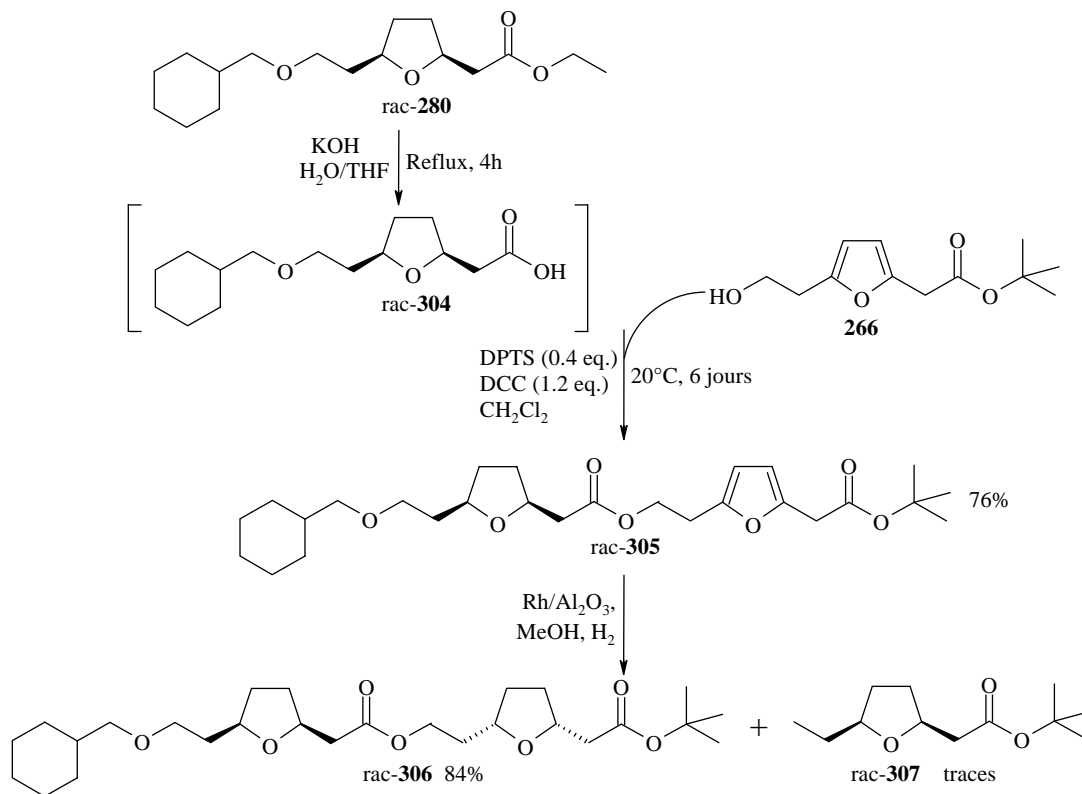
Dans ces conditions, il paraît difficile d'obtenir sélectivement les tétramères **302a** et **302b**, qui sont les analogues les plus proches de la nonactine **8a**. Pour augmenter la sélectivité, J-M Simone tenta d'exploiter l'effet template du potassium avec **298**, sans résultat significatif. La faible rigidité de **298** doit expliquer l'absence d'effet template.

A Hartenbach <sup>[206]</sup> emprunta la même voie de synthèse. La conversion en macrolactones **300a-303d** se fait avec de meilleurs rendements pour des petites quantités, de l'ordre de 100 mg. La proportion entre les quatre macrocycles semble être influencée par les temps de réaction et la dilution, toutefois aucun essai n'est sélectif pour un des macrocycles. D'autre part, les spectres de masse indiquent que la part de formation de polymères linéaires augmente aussi considérablement avec de plus grandes quantités de produit de départ. Aussi, les macrocycles **300a-303a** sont isolés avec des impuretés dérivant du chlorure de 2,6-dichlorobenzoyle. A Hartenbach effectuée aussi l'hydrogénation du dimère **300a** et du trimère **301a**, mais aucune donnée analytique ne nous renseigne à propos du nombre d'isomères formés.

## 12.2. Synthèse d'un dimère linéaire saturé

Vue les résultats obtenus auparavant dans notre groupe, nous avons pris la décision d'étudier les réactions de condensation entre un précurseur réduit et un précurseur aromatique. La synthèse du dimère **306** se fait par estérification. L'extrémité alcool provient du monomère **266**, et l'extrémité acide est obtenue par saponification du monomère de **280** en **304**. Les agents d'activation sont la DCC et le DPTS <sup>[207]</sup> qui, pour leurs efficacités, sont souvent

utilisés pour la synthèse de dendrimères de type polyesters <sup>[208]</sup>. Le dimère **305** est obtenu avec 76% de rendement. Ensuite, le cycle furane restant du dimère **305** est hydrogéné avec du rhodium sur alumine comme catalyseur dans du MeOH. Le dimère **306** est obtenu sous forme d'un isomère majoritaire, à 85% d'après la RMN <sup>1</sup>H. Nous pensons à priori que la jonction du cycle tétrahydrofurane de **305** issue de **280**, déjà saturé, crée un encombrement stérique orientant la réaction d'hydrogénation du furane. Si cette hypothèse est exacte, alors nous avons mimé l'alternance des acides (+) et (-) nonactiques dans **8a** (Figure 108) ! Pour le moment aucune donnée ne peut confirmer cette hypothèse. Il faut noter que des traces de (5-éthyl-tétrahydro-furan-2-yl)-acétate *tert*-butyle (**307**) sont isolées suite à la réaction d'hydrogénation.



**Figure 108 : Synthèse du dimère 306, hypothèse stéréochimique**

Ce dimère **306** est un modèle plus élaboré pour tester la réactivité de la nonactine **8a**, permettant des essais d'alkylation avec deux sites alkylables présents.

Pour pouvoir employer les dimères de type **306** à la synthèse d'analogues de la nonactine **8a**, il faudra obtenir un dérivé portant deux groupes protecteurs orthogonaux. Une possibilité envisageable serait de garder le groupe benzyle comme groupe protecteur de la fonction alcool (voir Figure 101). Une molécule de ce type pourrait être sélectivement déprotégée du côté du groupe fonctionnel acide carboxylique par traitement avec un acide fort, tandis que la déprotection de l'alcool s'effectuera à l'aide d'une hydrogénation catalytique <sup>[134]</sup>.

## 13. Tentatives d'alkylation des analogues *via* l'énolate

### 13.1. Tentatives d'énolisation dans des conditions standard

Une fois les modèles synthétisés, il s'agit d'étudier les réactions d'alkylation en  $\alpha$  de la fonction ester. Les conditions standard d'énolisation font intervenir un amidure de lithium (typiquement le diisopropylamidure de lithium, LDA) à  $-78^\circ\text{C}$  dans du THF. Les premiers essais font intervenir comme base le cyclohexylisopropylamidure de lithium (CyPrNLi) <sup>[162]</sup> ou le LDA, générés *in situ* à  $0^\circ\text{C}$  à partir de l'amine secondaire correspondante et de *n*-BuLi (Tableau 11). Le premier modèle testé est le plus simple structurellement, **271**, qui est ajouté goutte à goutte à la solution de base lithiée dans du THF à  $-80^\circ\text{C}$ . Mais l'ajout de bromure de benzyle au mélange ne produit aucune *C*- ou *O*-benzylation, et c'est la forme acrylique **308** qui est isolée après hydrolyse acide (entrée 1). La formation de **308** s'explique par une réaction de type rétro-Michael intramoléculaire. Nous ne savons pas si la formation de **308** se produit dans les conditions de réaction ou lors du traitement final. La configuration de la double liaison de cet acrylate **308** engendré est assignée (*E*), car la constante de couplage entre les deux protons éthyléniques est de 15.6 Hz (paragraphe 22.12). Il faut noter que **308** est isolé avec un autre composé minoritaire (environ 20%), **309**, ayant le même *R<sub>f</sub>* en CCM (dans les systèmes d'éluant employés). Lors d'études ultérieures (paragraphe 16.2), ce produit minoritaire est isolé et sa structure déterminée. Il s'agit de **309**, résultat de la migration de la double liaison de l'acrylate **308**. Lorsque le HMPA est utilisé pour augmenter la réactivité de l'énolate potentiellement formé <sup>[209]</sup>, le résultat est inchangé. Avec le HMPA comme cosolvant, la conversion en **271** est totale d'après la RMN <sup>1</sup>H, cependant le mélange réactionnel a été séché plusieurs heures sous  $7.10^{-2}$  mmHg, dans ces conditions, **271** n'ayant pas réagi a du être évaporé.

Dans le but de piéger l'énolate de **271** sous forme d'éther d'énol silylé avant qu'il ne s'élimine en **308** et **309**, le TMSCl est utilisé comme électrophile. C'est d'abord la méthode du *quench* interne <sup>[210]</sup> qui est tentée, puis la réaction à des températures plus basses que  $-80^\circ\text{C}$ , et enfin avec le HMPA comme cosolvant (entrées 2-4). C'est principalement l'éther silylé de **308**, **310** qui est isolé. Si **310** n'est pas conservé sous atmosphère inerte, il s'hydrolyse en **308**. La transmétallation entre le lithium et le silicium n'est probablement pas une  $\text{S}_{\text{N}}2$  classique, le silicium formant des intermédiaires anioniques pentavalents.

Dans le but d'éviter la formation de **308**, **309** et **310**, les conditions de réactions sont variées. Des essais à plus basse température que  $-80^\circ\text{C}$  sont effectués. L'addition de **271** au LDA à  $-100^\circ\text{C}$  (bain EtOH/N<sub>2</sub> à  $-115^\circ\text{C}$ ) gèle le mélange réactionnel, et la température doit remonter à environ  $-90^\circ\text{C}$  pour que le milieu redevienne liquide avant l'addition de l'électrophile (entrée 5). Pourtant, le point de fusion du THF est d'environ  $-108^\circ\text{C}$ . En utilisant le 2-Me-THF comme solvant sous les mêmes conditions, nous n'obtenons malheureusement que les produits de fragmentation **308** et **309** en faible quantité (entrée 6). Seule la forme acrylique **308** est isolée. La conversion en **271** n'est pas totale (50% environ). Soit une partie de **271** n'a pas été déprotonné à basse température, soit il a été reprotonné pendant le traitement, en équilibre avec sa forme acrylique. Si l'on essaie de remonter à température ambiante pour pousser la conversion en acrylate, voire observer une *O*-alkylation, les produits se dégradent (entrées 7-8). Il est possible que les produits polymérisent, ou au moins s'oligomérisent lors de la remontée en température. La formation du mélange **308** : **309** est optimisée, sans ajout d'électrophile (entrées 9-10).

**Tableau 11 : Premières tentatives d'alkylation de 271 *via* l'énolate**

| entrée | Base <sup>a</sup>     | T <sub>1</sub> (°C) ; t <sub>1</sub> (h) | Electrophile      | T <sub>2</sub> (°C) ; t <sub>2</sub> (h)      | Solvant         | R       | 308, 309, 310 (%)                 |
|--------|-----------------------|--|-------------------|---|-----------------|---------|-----------------------------------|
| 1      | LDA                   | -80°C ; 1h30                             | BnBr              | -80°C ; 1h15                                  | THF             | H       | 66 <sup>b</sup>                   |
| 2      | LDA                   | -80°C à 10°C en 20h                      | TMSCl             | En solution avec l'ester avant ajout de LDA   | THF             | H + TMS | 50 <sup>c</sup>                   |
| 3      | LDA                   | -100°C ; 2h15                            | TMSCl             | -90 à -60°C ; 3h puis jusqu'à 15°C en 30 min. | THF             | H + TMS | 90 <sup>c</sup>                   |
| 4      | LDA                   | -85°C ; 1h                               | TMSCl             | -80 ; 2h puis jusqu'à 10°C en 50 min.         | THF: HMPA (3:1) | H + TMS | 100 <sup>c</sup>                  |
| 5      | LDA                   | -100 à -90°C ; 1h                        | CH <sub>3</sub> I | -90 à -80°C ; 1h15 puis jusqu'à -50°C en 3h   | THF             | H       | 20 <sup>c</sup>                   |
| 6      | LDA                   | -100°C ; 2h                              | BnBr              | -100°C à -90°C en 1h                          | 2-Me-THF        | H       | 22 <sup>c</sup>                   |
| 7      | LDA <sup>d</sup>      | -78°C ; 1h15                             | BnBr              | -78°C à 20°C en 17h                           | THF             | -       | dégradation                       |
| 8      | Cy <sub>i</sub> PrNLi | -40°C ; 2h                               | BnBr              | -50 à -5°C ; 3h puis jusqu'à 20°C en 20h      | THF             | -       | dégradation                       |
| 9      | LDA                   | -90°C ; 3h30                             | -                 | -   | THF             | H       | 50 <sup>b</sup> ; 68 <sup>c</sup> |
| 10     | Cy <sub>i</sub> PrNLi | -95°C ; 4h30                             | -                 | -   | THF             | H       | 55 <sup>b</sup> ; 70 <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> sauf indication, synthétisée à partir de l'amine secondaire correspondante et de *n*-BuLi (dans l'hexane)

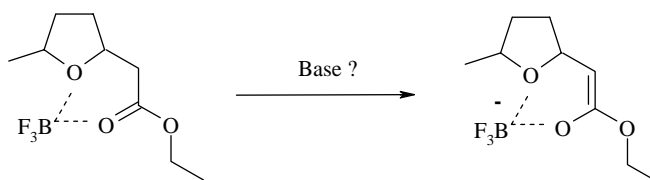
<sup>b</sup> acrylate isolé par chromatographie. 308 + 309 : 310 ≈ 80 : 20

<sup>c</sup> conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H avant chromatographie. 308 + 309 : 310 ≈ 80 : 20

<sup>d</sup> commerciale, non générée *in-situ*

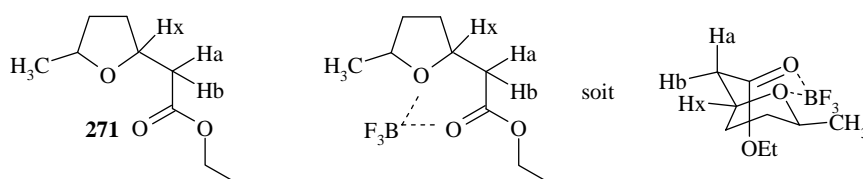
### 13.2. Utilisation d'acides de Lewis

Il est connu dans la littérature que certaines alkylations d'énolates d'esters nécessitent des températures plus élevées que -78°C <sup>[211]</sup>, de l'ordre de -30°C. Nous nous proposons d'utiliser un acide de Lewis qui pourrait stabiliser notre modèle **271** avant et après énoilation à plus hautes températures. Pour qu'une telle stabilisation soit possible, l'acide de Lewis doit probablement se complexer à la fois avec le carbonyle et l'oxygène du cycle. Nous étudions le comportement de **271** en présence de BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (Figure 109).



**Figure 109 : Possible complexation de 271 avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  pour stabiliser l'énolate**

Avant d'envisager cette approche, il faut déterminer si l'acide de Lewis se complexe à **271**. Pour ce faire, notre modèle **271** est mis en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (5 eq.) dans du  $\text{CDCl}_3$  à différentes températures. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  montre que le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  affecte les déplacements chimiques, et sensiblement les constantes de couplage du  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  de la fonction ester, qui présente un système ABX (Figure 110). Ces observations sont en faveur d'une interaction entre le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  et **271**. Les données expérimentales ne nous permettent pas de dire si nous observons uniquement une complexation avec le groupe ester ou si nous sommes en présence de la formation d'un chélate entre le carbonyle de l'ester, l'oxygène du cycle et le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . La complexation du  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  avec **271** pourrait être favorisée par la création d'un état à six centres.



|            | <b>271</b> seul<br>20°C | <b>271</b> + $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$<br>20°C | <b>271</b> + $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$<br>0°C | <b>271</b> + $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$<br>-20°C |
|------------|-------------------------|--|---|---|
| $\delta_a$ | 2.47 ppm                | 2.64 ppm   | 2.64 ppm  | 2.64 ppm  |
| $\delta_b$ | 2.62 ppm                | 3.02 ppm   | 3.90-3.15 ppm   | 3.10 ppm  |
| $J_{ab}$   | 15.2 Hz                 | 15.7 Hz  | 15.9 Hz   | $\approx 16.0$ Hz   |
| $J_{ax}$   | 6.6 Hz                  | 8.6 Hz   | 8.8 Hz  | $\approx 9.8$ Hz  |
| $J_{bx}$   | 6.7 Hz                  | 4.8 Hz   | $m^a$   | 4.3 Hz  |

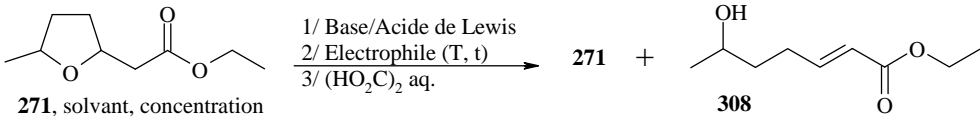
<sup>a</sup> non résolu

**Figure 110 : Complexation possible de 271 par le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , dans du  $\text{CDCl}_3$**

Dans une première tentative, le LDA est ajouté en même temps que le modèle **271** au  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1 eq.), entre -90 et -80°C (Tableau 12). Après une heure à cette température, du bromure de benzyle est ajouté et la solution remonte lentement jusqu'à 20°C sur une période de 25 heures. Dans ces conditions, un mélange du produit de départ **271** et de sa forme acrylique **308** (70 : 30) est obtenu. Les conditions sont poussées avec 5 équivalents de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , mais tous les composés se dégradent. Dans deux autres essais, le  $\text{TiCl}_4$  connu pour son pouvoir complexant élevé est utilisé. Comme dans la littérature, la base de Hunig<sup>[212]</sup> est employée avec du  $\text{TiCl}_4$ . En effet, l'activation du carbonyle par le  $\text{TiCl}_4$  rend le proton en  $\alpha$  du carbonyle suffisamment acide pour qu'une amine telle que la base de Hunigs serve de base. Les résultats sont hélas les mêmes qu'avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Le changement de bromure de benzyle par

l'iodure de méthyle apporte un résultat équivalent, le problème n'est donc pas un manque de réactivité de l'électrophile.

**Tableau 12 : Tentatives d'alkylation de 271 en présence d'acides de Lewis**

|  |  |  |  |  |  |             |
|--|--|--|--|--|--|-------------|
| Base/Acide de Lewis  | Conditions                                   | Electrophile                                     | T (°C) ; t (h)                           | Hydrolyse par (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> | Solvant ; concentration (mol/L)        | % de 308    |
| LDA/BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O (1 eq.)                                     | Base à -90°C puis acide, jusqu'à -80°C en 1h | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br | -80°C à 20°C en 25h                      | Oui  | THF; 1.03                              | 30          |
| LDA/BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O (5 eq.)                                     | Base à -90°C puis acide, 2h à -90°C          | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br | -85°C (2h) puis jusqu'à 10°C en 25h      | Oui  | THF; 1.03                              | dégradation |
| <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt/TiCl <sub>4</sub> (1.1 eq.)                           | -10°C, 1h20                                  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br | -78°C (20 min.) puis jusqu'à 0°C en 2h40 | Non  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; 0.24 | 25          |
| <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt/TiCl <sub>4</sub> (1.1 eq.)                           | -10°C, 1h20                                  | CH <sub>3</sub> I                                | -78°C (20 min.) puis jusqu'à 0°C en 2h40 | Non  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; 0.24 | 25          |

En conclusion, le composé **271** est déprotonné en partie, mais il n'est pas possible d'éviter la réaction de rétro-Michael intramoléculaire. Nous pouvons supposer que les acides de Lewis ne sont pas assez fortement complexés à l'oxygène du cycle tétrahydrofurane.

## 14. Enolisation avec des amidures de l'hexaméthylidisilane

### 14.1. Travail avec NaHMDS à la température de -115°C

Nous devons chercher un moyen d'éviter la réaction de type rétro-Michael intramoléculaire lors de la déprotonation en  $\alpha$  de la fonction ester. Une procédure a été développée dans notre laboratoire pour stabiliser un énolate d'ester en empêchant une élimination, réaction qui était en compétition avec le processus cherché. Pour éviter l'élimination des énolates formés J Velker<sup>[213]</sup>, puis N Solderman<sup>[214]</sup> ont du travailler à la température de -115°C.

Par exemple pour la synthèse de l'énolate **313**, N Solderman<sup>[214]</sup> doit travailler à des températures inférieures à -110°C pour éviter l'élimination de **312** en **314** et **315** (Figure 111). Les conditions réactionnelles mettent en jeu la base NaHMDS, les solvants de réactions sont le THF et le 2-méthyltétrahydrofurane (2-Me-THF) et la DMPU, l'électrophile est le TBSCl. Le 2-Me-THF est utilisé comme co-solvant de réaction car son point de fusion est de -136°C contre -108°C pour le THF (données Acros). Le rôle du 2-Me-THF est donc de laisser le milieu suffisamment liquide pour qu'il soit assez homogène et agitable à -115°C puisqu'à cette température le THF gèle. De plus, le 2-Me-THF a des propriétés de solubilité proches du THF. La DMPU est aussi un solvant de réaction car ce solvant polaire aprotique a la propriété d'exalter les réactivités des énolates induits. La DMPU est de nos jours préférée à l'amide phosphorique HMPA qui est mutagène<sup>[209, 215]</sup>. Soldermann ayant constaté que pour des valeurs de DMPU supérieures à 15-20% le système gelait à ces températures<sup>[214]</sup>, nous n'excéderons pas ce pourcentage. Cependant d'après la littérature, la DMPU doit être utilisée dans des proportions supérieures au HMPA pour avoir une réactivité et une sélectivité égales. Pour obtenir une réactivité suffisante avec une telle quantité de DMPU, le NaHMDS est utilisé comme base pour obtenir l'énolate. Le NaHMDS<sup>[216]</sup> est préféré au LiHMDS car cette base est connue pour être hautement basique, cette forte basicité est nécessaire tant la température de réaction est basse. En effet, selon l'étude de Andrews<sup>[217]</sup>, la réactivité et la sélectivité des bases sodées par rapport aux bases lithiées sont équivalentes voire meilleures. Le remplacement du cation lithium par le sodium augmente le caractère ionique de la liaison oxygène-métal de l'énolate **312**<sup>[218, 219]</sup> (Figure 111). En effet, le sodium présente un rayon de van der Waals plus grand que le lithium, diminuant l'interaction avec l'oxygène. Cette énolisation dans des conditions polaires favorise la formation de l'énolate (*Z*)-**313**. Cette préférence pour l'énolate (*Z*) n'est à priori pas importante dans notre cas, mais dans le cas du travail de thèse de Soldermann<sup>[214]</sup>, cette stéréosélectivité est nécessaire pour contrôler un centre asymétrique de la juvabione. La réaction clef pour cette synthèse de la juvabione est une réaction tandem Diels-Alder/Ireland Claisen. Le TBSCl est utilisé comme électrophile mais est introduit dès le départ de la réaction, c'est la méthode dite du *quench* interne développée par Corey<sup>[210]</sup>. Il faut noter que pour ce type de réactions, notre laboratoire à utilisé auparavant le LiHMDS comme base et le HMPA comme cosolvant avec succès<sup>[214]</sup>.

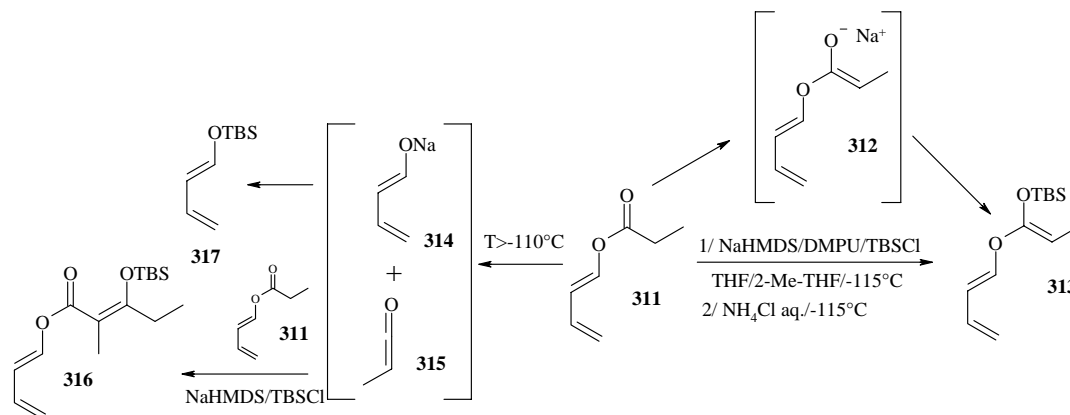


Figure 111 : Synthèse de l'éther d'énol silylé **313** à  $-115^{\circ}\text{C}$  par N Soldermann <sup>[214]</sup>

Afin de se familiariser avec ces réactions à basse température, la synthèse de **313** Figure 111 est reproduite avec succès. En utilisant les conditions développées par Velker <sup>[213]</sup> et Soldermann <sup>[214]</sup> sur notre modèle **271**, nous avons obtenu 20% de composés issus de la réaction de rétro-Michael (l'alcool **308** et l'éther silylé **310**) et 80% du produit de départ **271**, d'après l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du mélange (Figure 112). Le produit **310** se transforme en partie en l'alcool **308**, la proportion entre **310** et **308** varie avec le temps. Tout comme avec le LDA, l'acrylate **308** est isolé avec une faible proportion de **309**, où la double liaison a migré (ce sous produit **309** n'est plus montré pour ne pas surcharger les Figures). La formation du dérivé *O*-silylé **310** est étonnante, il est possible que du TMSCl soit présent avec le NaHMDS de départ, ou formé *in situ*. Le TBSCl n'est donc impliqué dans aucun composé isolé. Une tentative de distillation après filtration sur pentane, sans traitement aqueux, ne permet pas d'isoler l'énol silylé non plus.

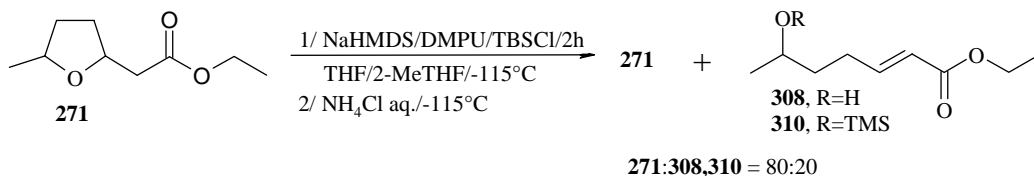
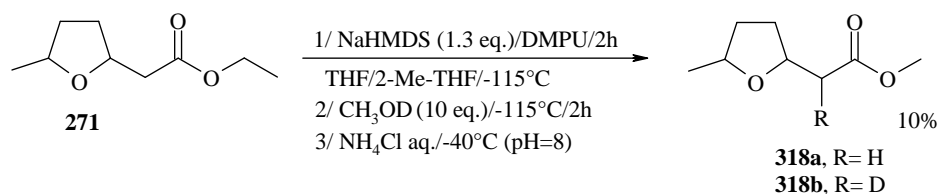
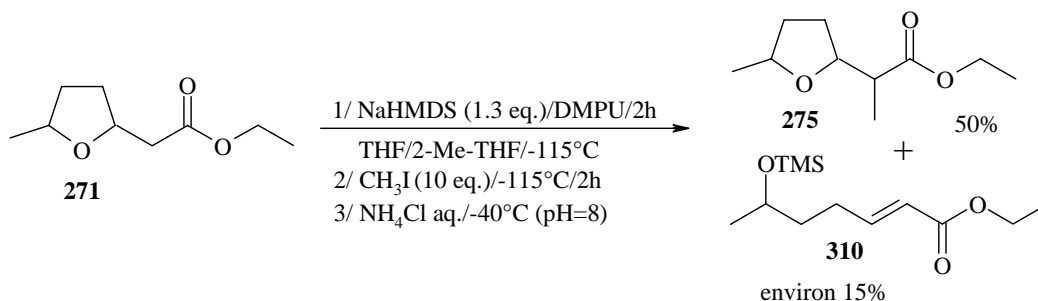


Figure 112 : Tentative d'isolation de l'éther d'énol silylé de notre modèle **271** à  $-115^{\circ}\text{C}$

Pour essayer de comprendre l'inactivité du TBSCl, le proton deutéré (deutéron) «  $\text{D}^+$  » est employé comme électrophile puissant. A basse température, le méthanol deutéré ( $\text{CH}_3\text{OD}$ ) est préféré à  $\text{D}_2\text{O}$  car la source de protons doit être liquide à  $-115^{\circ}\text{C}$ , ce qui n'est pas le cas de l'eau. Le rendement global n'est que de 10%, et les produits isolés sont les esters méthyle obtenus par transestérification avec le  $\text{CH}_3\text{OD}$ . Il aurait été plus judicieux d'utiliser de l'éthanol deutéré ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OD}$ ) pour éviter le problème de transestérification. Basé sur les mesures des spectres RMN  $^1\text{H}$  la proportion entre **318a** et **318b** est difficile à déterminer et aucun spectre de masse n'a été mesuré. Par contre le résultat obtenu permet de confirmer que l'énolate a pu être généré sous ces conditions, mais la majeure partie des produits est perdue (Figure 113).


**Figure 113 : Utilisation du  $\text{CH}_3\text{OD}$  comme électrophile**

Il nous faut donc un électrophile suffisamment puissant permettant de créer une liaison C-C de la même façon que la liaison C-D a été créée. L'iodométhane ( $\text{MeI}$ ) est un très bon électrophile, la liaison C-I est fortement polarisée et  $\text{CH}_3^+$  est très peu encombré stériquement. Aussi, le  $\text{MeI}$  (très toxique) possède un point d'ébullition relativement bas. Un large excès peut être mis en réaction puisque cet excès peut être enlevé par simple évaporation au même titre que les solvants de réaction. Le premier test est concluant puisque le composé désiré **275** est obtenu avec un rendement de 50% quand dix équivalents de  $\text{MeI}$  sont mis en réaction (Figure 114). Le dérivé *O*-silylé **310** est aussi identifié, mais de façon minoritaire alors que le composé de départ **271** a été consommé dans sa quasi-totalité.

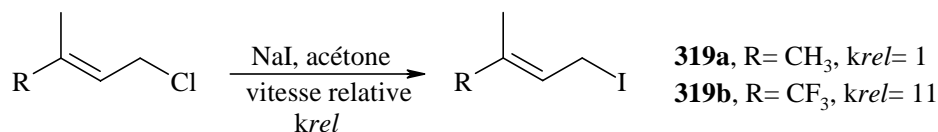

**Figure 114 : Alkylation de **271** à  $-115^\circ\text{C}$  par le  $\text{MeI}$** 

A ce stade, aucune étude approfondie n'est effectuée pour déterminer la nature de la jonction de cycle de **275**. Toutefois en comparant avec les données de **275** avec celles obtenues par hydrogénation de **246** (voir la Figure 97 du paragraphe 11.1), l'analyse par RMN  $^1\text{H}$  montre la présence de deux diastéréoisomères, dont l'un semble être 2,5-*trans* disubstitué. Cette observation peut signifier que l'alkylation se fait au moins partiellement *via* l'acrylate formé par réaction de rétro-Michael. Il est donc possible que les conditions soient équilibrantes même à cette basse température, les énolates thermodynamiques sont généralement (*Z*) pour les esters.

Prenant en compte le but de notre travail, il nous faut désormais utiliser un électrophile plus hydrophobe. Lorsque dix équivalents d'iodooctane sont utilisés dans les mêmes conditions que celles utilisées avec le  $\text{MeI}$ , aucune trace du composé attendu n'est détectée. Le manque de réactivité de l'iodooctane peut être dû à des raisons stériques ou à des problèmes de solubilité dans les solvants polaires utilisés à basse température.

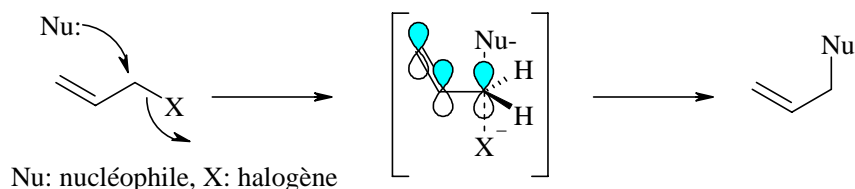
Une alternative pour jouer sur la balance réactivité/hydrophobicité est d'utiliser des halogénures allyliques ou aryliques. L'électrophilicité de tels composés se trouve exaltée, car ils peuvent facilement impliqués dans des mécanismes de types  $\text{S}_{\text{N}}1$  ou  $\text{S}_{\text{N}}2$ <sup>[220]</sup>. Pour justifier ce choix, la réaction de Finkelstein que nous reportons de la littérature<sup>[220]</sup> met en évidence la  $\text{S}_{\text{N}}2$  (Figure 115). Lorsqu'un groupe électroattracteur  $\text{CF}_3$  est présent en position  $\alpha$  de la double liaison du système allylique, la vitesse relative n'augmente que d'un facteur de onze.

Cette faible différence suggère que l'état de transition n'est pas chargé et que par conséquent la  $S_N1$  est en grande partie à exclure.



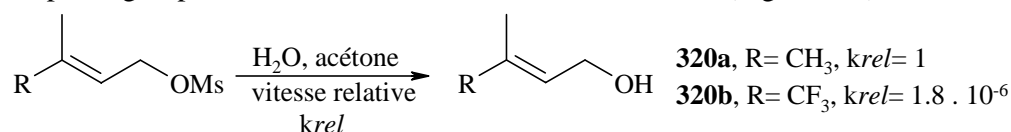
**Figure 115 : Réaction de  $S_N2$  sur des chlorures allyliques**

Pour les réactions de type  $S_N2$  d'halogénures allyliques, il est supposé que l'état de transition est stabilisé par la liaison  $\Pi$  allylique (Figure 116).



**Figure 116 : Etat de transition pour la  $S_N2$  sur un halogénure allylique**

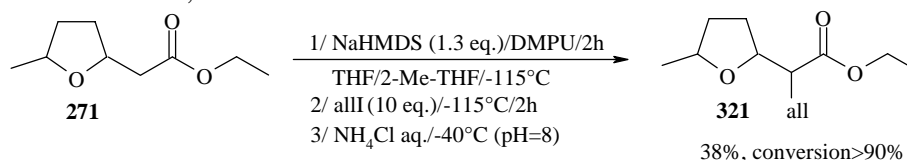
En comparaison, dans l'exemple suivant, le groupe CF<sub>3</sub> provoque une différence de vitesse relative très grande et donc significative. Cela suggère un état de transition chargé qui est stabilisé par le groupe CF<sub>3</sub> attracteur, et donc un mécanisme  $S_N1$  (Figure 117).



**Figure 117 : Réaction de  $S_N1$  sur un composé allylique**

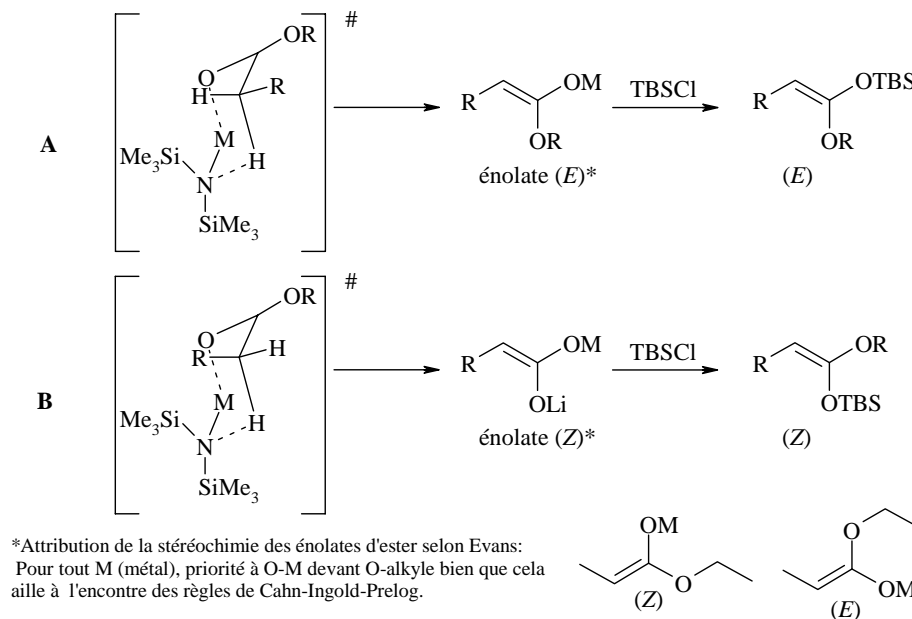
En conclusion, les électrophiles allyliques sont de très bons électrophiles. Ils encouragent la  $S_N1$  car le carbocation intermédiaire est stabilisé par délocalisation avec la double liaison. Mais ils encouragent aussi la  $S_N2$  par stabilisation de l'état de transition avec le système  $\Pi$  allylique.

Dans cette optique, l'iodure d'allyle est utilisé comme électrophile (Figure 118). Il est le moins encombré des composés allyliques et son point d'ébullition, de l'ordre de 105°C, permet son utilisation en excès, et il donne les mêmes produits par  $S_N$  et  $S_N'$  (la  $S_N'$  est une  $S_N$  avec réarrangement allylique). Dès le premier essai, le composé attendu **321** est isolé avec un rendement encourageant de 38%, sous forme de deux couples d'énantiomères (75 : 25). Par analogie avec la réaction avec le MeI comme électrophile, il est très probable que l'un des diastéréoisomères soit 2,5-*trans* disubstitué.



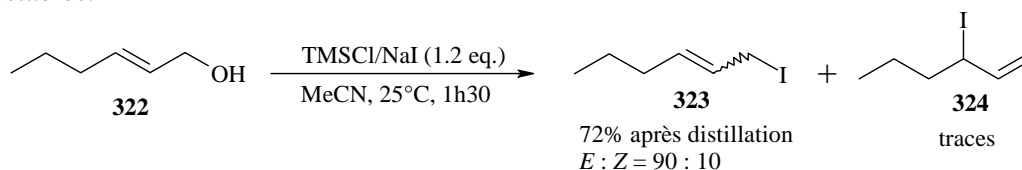
**Figure 118 : Alkylation de 271 à -115°C par l'iodure d'allyle**

Les énolates formés peuvent être de stéréochimie (*Z*) ou (*E*) d'après la nomenclature d'Evans (Figure 119). En accord avec les connaissances sur les énolates et les travaux de N Soldermann<sup>[214]</sup>, la base NaHMDS, un amidure encombré et dont la liaison N-Na est assez ionique, devrait logiquement favoriser l'énolate (*Z*). Toutefois rien ne permet d'affirmer que l'énolate (*Z*) est le seul formé, les tentatives d'isolation de l'énolate avec le TBSCl ayant échoué. La DMPU<sup>[215]</sup> doit aussi favoriser la formation de l'énolate (*Z*). En effet, ce solvant polaire favorise le passage par l'état de transition B où la liaison O-M est la plus faible (Figure 119).



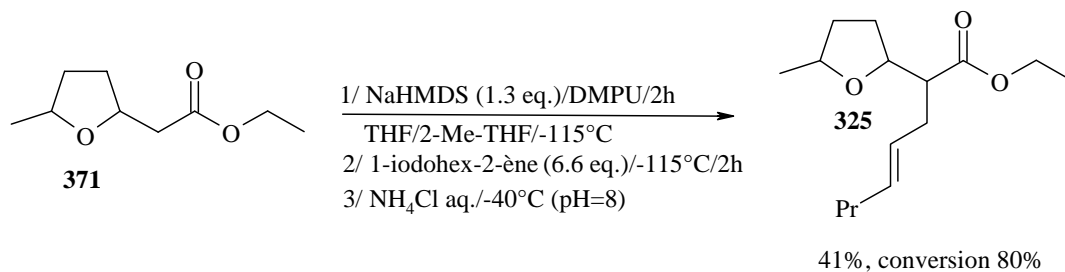
**Figure 119 : Etats de transition menant aux énolates, (*Z*) ou (*E*) selon Evans**

Une fois l'iodure d'allyle utilisé pour mettre au point la réaction d'alkylation, il faut employer des électrophiles allyliques plus hydrophobes. Le (*E*)-1-iodohex-2-ène (**323**) est synthétisé, il est en effet préférable de n'effectuer qu'une seule étape sur la nonactine, et donc d'introduire la chaîne hydrophobe dès ce pas de synthèse. La méthode choisie pour la synthèse de **323** part du (*E*)-hex-2-èn-1-ol (**322**) commercial, dont la fonction alcool est silylée pour effectuer la substitution par l'iode. D'après la littérature, ces deux étapes peuvent être faites *one pot* à température ambiante, avec un faible temps de réaction et avec un solvant non anhydre<sup>[221]</sup>. Ces conditions sont retenues (Figure 120) et **323** est isolé par distillation. Une faible proportion de 3-iodohex-1-ène (**324**) issu de la  $S_N'$  ne peut être éliminée pendant la purification par distillation. Pour empêcher la  $S_N'$ , il faudrait probablement choisir un alcool disubstitué en position 3, pour défavorisée la  $S_N'$ . L'isomère (*Z*)-1-iodohex-2-ène (**323**) est présent à 10%, ceci est probablement dû à une deuxième  $S_N'$  sur **324**. La présence du (*Z*)-**323** peut être attribuée à un temps de réaction un peu trop long. Ces composés iodés ne sont pas très stables.



**Figure 120 : Synthèse du (*E*)-1-iodohex-2-ène (**323**)**

L'électrophile **323** est utilisé tel quel pour l'étape suivante. L'excès de **323** est de 6.6 équivalents (Figure 121). Le rendement de 41% en **325** est du même ordre de grandeur puisque avec l'iodure d'allyle il était de 38%. L'utilisation d'un iodure allylique à chaîne carbonée plus longue ne pose donc pas le problème de gêne stérique observé avec l'iodooctane. L'échec précédent avec l'iodooctane est donc attribué à un manque de réactivité et non de solubilité. Le composé **325** est présent sous forme de deux couples d'énantiomères (60 : 40).



**Figure 121 : Alkylation de notre modèle à -115°C par le (*E*)-1-iodohex-2-ène (**323**)**

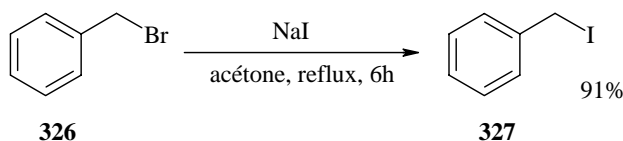
En vue d'essais sur la nonactine **8a**, il faut désormais augmenter les rendements et éviter l'ouverture partielle du cycle tétrahydrofurane par la réaction de type rétro-Michael intramoléculaire. La procédure que nous avons mise en œuvre est la suivante : l'énolate est généré à -115°C pour éviter l'élimination menant à la réaction de type rétro-Michael intramoléculaire. Puis l'électrophile est ajouté à -115°C, au bout de deux heures la température est remontée à -40°C avant l'hydrolyse. Cette remontée en température avant l'hydrolyse peut être justifiée de la façon suivante : au bout de deux heures à -115°C, la quantité d'énolate restant réagira avec l'excès d'électrophile pendant la remontée en température, ou s'éliminera. Afin de vérifier l'utilité ou non d'une telle remontée en température avant hydrolyse, la même réaction est tentée avec l'iodure d'allyle mais l'hydrolyse est faite à -115°C, sans remontée en température. Le résultat est surprenant puisque le taux de conversion en **271** et le rendement en **321** sont inférieurs à 10% ! Cela signifie que l'alkylation de l'énolate (ou l'énolisation elle-même) a lieu entre -115 et -40°C. Nous n'avons pas déterminé la meilleure température et le délai optimal pour accomplir l'alkylation, ainsi la température de -40°C est choisie empiriquement. Il est évident que ce type de réaction exige d'optimiser les conditions pour chaque substrat.

Avant d'appliquer une telle réaction sur la nonactine **8a**, le modèle  $\alpha$ -méthylé **275** doit aussi être étudié. En effet, **275** possède la même chaîne latérale que **8a**, et il est plus difficile de créer un centre quaternaire. La réaction d'alkylation de -115°C à -40°C est tentée avec **275** dans les mêmes conditions avec le MeI comme électrophile. Mais seul **275** est récupéré, l'absence de forme acrylique nous laisse penser que même la déprotonation par le NaHMDS n'a pas eu lieu sur **275** à -115°C.

#### 14.2. Travail avec NaHMDS à la température de -78°C

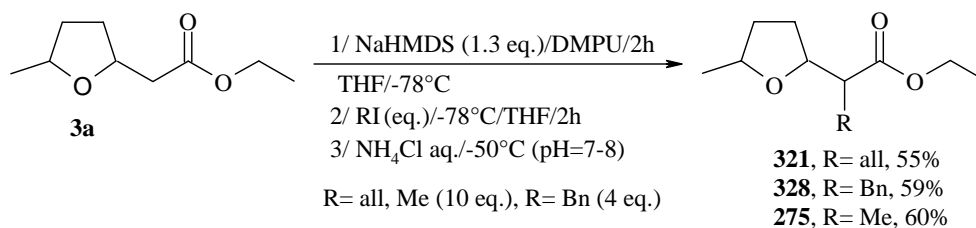
Avant de poursuivre nos recherches sur **275**, il est décidé d'optimiser les rendements et conversions à partir de **271**. Pour cela, la réaction entre **271** et l'iodure d'allyle est effectuée à -78°C. Le 2-MeTHF n'est plus nécessaire comme cosolvant pour rendre la solution agitable. A notre satisfaction, le composé **321** est obtenu avec un rendement légèrement supérieur de 55% alors que la conversion est totale (Figure 123). On n'observe pas de forme acrylique **308** à cette température. Cependant, à cette température la diastéréosélectivité de la réaction est

diminuée. En effet, les deux couples d'énantiomères de **321** sont formés en proportion 55 : 45, contre 75 : 25 environ à  $-115^{\circ}\text{C}$ . Le bromure de benzyle (**326**), pourtant bon électrophile, est utilisé dans les mêmes conditions que l'iodure d'allyle, sans résultat. Pour vérifier que le manque de réactivité de **326** est responsable de la non-réactivité du produit de départ sous ces conditions, l'iodure de benzyle (**327**) doit être utilisé comme réactif. Le composé **327** n'étant pas commercialisé par nos fournisseurs habituels (Acros, Aldrich, Fluka), il est synthétisé par la réaction de Finkelstein (Figure 122). Le temps de réaction et la température ne sont pas optimisés. Certains auteurs génèrent **327** *in situ* avec de **326** et de  $\text{Bu}_4\text{NI}$ , par exemple pour la poly-*O*-Benzylation de sucres<sup>[222]</sup>.



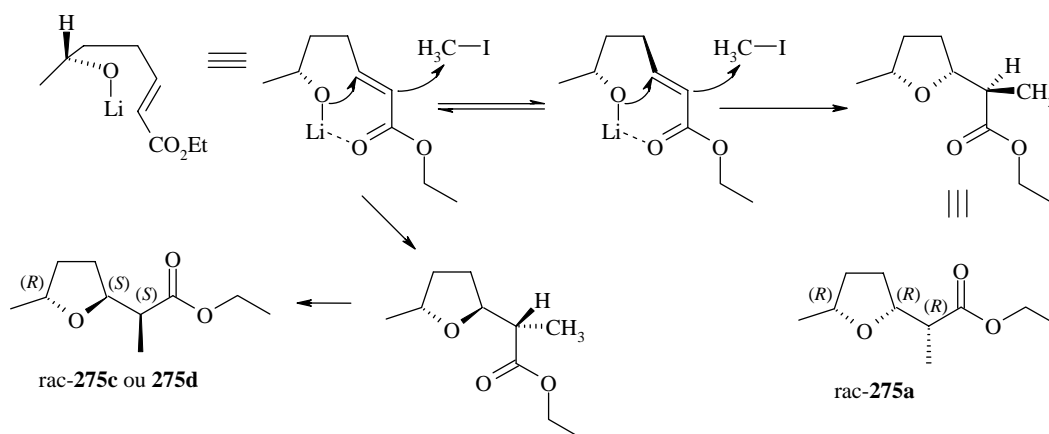
**Figure 122 : Synthèse de l'iodure de benzyle (327)**

Avec **327** comme électrophile, le composé **328** est synthétisé avec un rendement de 59% (Figure 123). Le bromure de benzyle (**326**) est plus fréquemment utilisé pour les *O*-alkylation alors que **327** plus mou selon Pearson<sup>[57, 223]</sup> doit être meilleur candidat pour la *C*-alkylation. Le composé **328** est présent sous forme de deux couples d'énantiomères (60 : 40). Avec le MeI utilisé comme électrophile à  $-78^{\circ}\text{C}$ , le rendement de 60% en **275** est du même ordre qu'avec l'iodure de benzyle.



**Figure 123 : Comparaison des alkylations de 271 à  $-78^{\circ}\text{C}$  avec le NaHMDS comme base**

L'ester **275** obtenu est saponifié, car les diastéréoisomères obtenus donnent des signaux bien distincts. D'après l'étude sur **275** du paragraphe 11.1 sur les hydrogénations, c'est l'isomère 2,5 *cis*-disubstitué 'anti' **275a** qui serait obtenu majoritairement. Le deuxième isomère formé est quant à lui 2,5-*trans*-disubstitué (**275c** ou **275d**). Connaissant la structure de l'isomère 2,5-*cis*-disubstitué **271b**, nous pouvons alors supposer que la structure de l'isomère 2,5-*trans*-disubstitué est rac-2-(*R*), 3(*S*), 6(*S*). L'alkylation par le MeI peut avoir en partie lieu *via* la forme acrylique après réaction de rétro-Michael, du côté opposé à l'alcoolate de lithium (Figure 124). Ce processus de cyclisation est appelé 5-*exo-trig*<sup>[224]</sup>.



**Figure 124 : Possible stéréochimie induite par réaction de rétro-Michael pour l'alkylation de 271 par le MeI à -78°C**

En l'absence de DMPU <sup>[215]</sup>, la conversion n'excède pas les 80%. Cette baisse de réactivité est logique dans la mesure où les cosolvants comme le HMPA ou la DMPU augmentent la réactivité des énolates en 'dépolymérisant' les agrégats d'énolates <sup>[160]</sup>.

L'ensemble des réactions d'alkylation de notre modèle **271** à l'aide du NaHMDS est reporté dans le Tableau 13. Il est important de noter que le NaHMDS utilisé est acheté 1 M dans du THF. Lorsque le NaHMDS solide est utilisé dans les mêmes conditions, les taux de conversions sont plus faibles. Ces réactions n'ont été faites qu'une seule fois et surtout les réactions se déroulant à -115°C sont difficiles à mettre en œuvre d'une manière reproductible.

**Tableau 13 : Résumé des alkylations de 271 avec le NaHMDS**

| T(°C) | R               | Composé-rendement (%) | dr <sup>a</sup>        |
|-------|-----------------|-----------------------|------------------------|
| -115  | Me              | <b>275-50</b>         | >75 : <25 <sup>b</sup> |
| -78   | Me              | <b>275-62</b>         | >75 : <25 <sup>b</sup> |
| -115  | all             | <b>321-38</b>         | 75 : 25                |
| -78   | all             | <b>321-55</b>         | 55 : 45                |
| -115  | <i>n</i> Pr-all | <b>325-41</b>         | 60 : 40                |
| -78   | Bn              | <b>328-59</b>         | 60 : 40                |

<sup>a</sup> dr : rapport des isomères, déterminé par RMN <sup>1</sup>H

<sup>b</sup> mauvaise intégration du spectre RMN <sup>1</sup>H

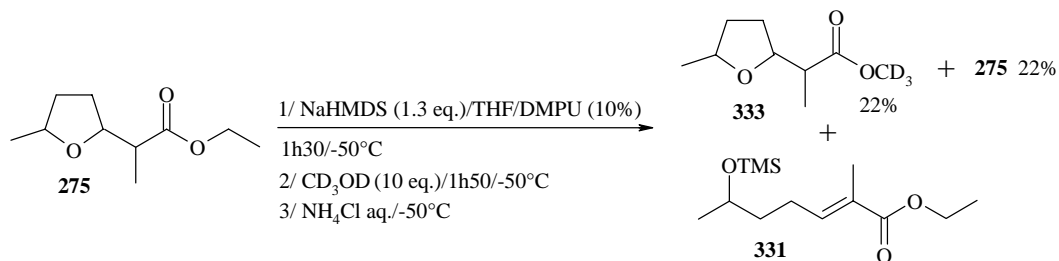
Nous ne sommes pas arrivés à mettre en œuvre l'alkylation de l'analogue  $\alpha$ -méthylé **275** à -115°C, par contre l'alkylation à -78°C sous nos conditions a été possible. Les rendements en **329** sont faibles (Tableau 14). Dans le meilleur des cas, **329** est obtenu avec un rendement de 10% environ, et les acrylates **330-332** issus de la réaction de rétro-Michael intramoléculaire sont formés.

Tableau 14 : Alkylation de **275** par l'iodure d'allyle avec le NaHMDS comme base

| T <sub>1</sub> (°C) ;<br>t <sub>1</sub> (h) | T <sub>2</sub> (°C) ;<br>t <sub>2</sub> (h) | <b>275</b> (%) | <b>330</b> ,<br>R=H<br>(%) <sup>a</sup> | <b>331</b> ,<br>R=TMS<br>(%) <sup>a</sup> | <b>332</b> ,<br>R=allyl<br>(%) <sup>a</sup> | <b>329</b><br>formé<br>(%) <sup>a</sup> |
|---|---|----------------|---|---|---|---|
| -78°C ;<br>2h                               | -78 à -<br>50°C ;<br>1h30                   | >80            | traces                                  | 0   | 0   | 0                                       |
| -78°C ;<br>1h40                             | -78°C à -<br>20°C ;<br>7h                   | ≈40            | -                                       | 0   | ≈8  | ≈9                                      |
| -78°C ;<br>1h                               | -78°C à -<br>20°C ;<br>1h                   | 50             | ≈7                                      | ≈7  | 0   | ≈10                                     |
| -78°C ;<br>1h20                             | -78°C à<br>20°C ;<br>20h                    | 40             | ≈4                                      | ≈4  | 0   | 7                                       |
| -20°C,<br>35 min.                           | -20 à<br>0°C, 35<br>min.                    | 0              | 0                                       | 0   | traces                                      | traces                                  |

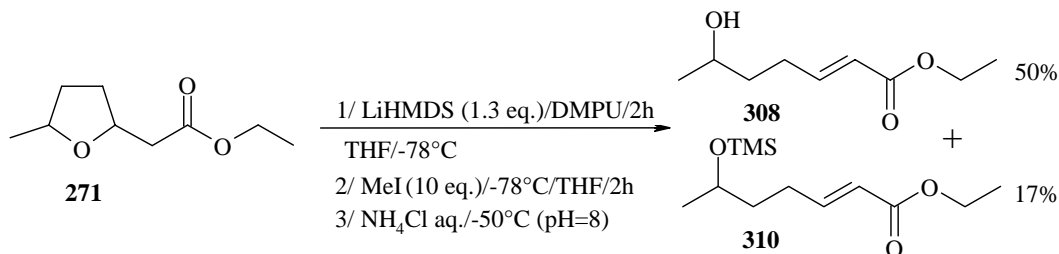
<sup>a</sup> rendement isolé par chromatographie sur gel de silice

Une réaction avec du méthanol deutéré comme électrophile est effectuée. Le composé **333** issu d'une transestérification avec CD<sub>3</sub>OD est isolé avec un rendement de 22%, mais le proton en α du carbonyle est toujours présent d'après la RMN <sup>1</sup>H (Figure 125). Une petite quantité d'acrylate *O*-silylé **331** est aussi isolée, ainsi que 22% de produit de départ **275**. Nous avons donc pu mettre en évidence la déprotonation de **275** par le NaHMDS, mais les rendements sont insuffisants.


 Figure 125 : Tentative de deutération en α du carbonyle de **275**

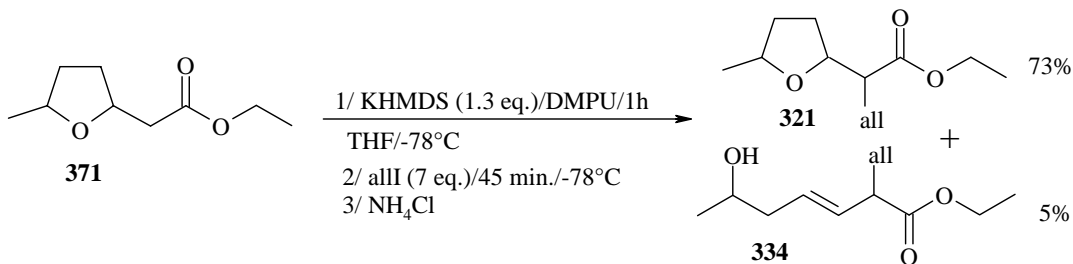
## 14.3. Etude de l'influence du métal de l'amidure

Afin de vérifier que les résultats dépendent du contre ion de l'amidure utilisé, le LiHMDS est utilisé dans les mêmes conditions qu'avec le NaHMDS sur **271** avec le MeI comme électrophile (Figure 126). Les résultats avec cette base lithiée ressemblent à ceux obtenus avec le LDA, l'alkylation de **271** n'a pas lieu, et la réaction de type rétro-Michael intramoléculaire produit l'acrylate **308**. Toutefois, la migration de la double liaison de **308** menant à **309** avec le LDA n'est pas observée. Aussi, tout comme avec le NaHMDS, une partie de **308** est *O*-silylée, on isole 17% de **310** en plus des 50% de **308**.



**Figure 126 : Tentative d'alkylation de 271 à -78°C par le MeI avec la base LiHMDS**

Le NaHMDS est alors la seule base permettant l'alkylation du modèle **271**, mais ces conditions ne sont pas assez performantes pour arriver à alkyler le modèle  $\alpha$ -méthylé **275**. Avec ces observations, il s'avère que plus l'énolate a un caractère ionique, plus est 'alkylable'. Le KHMDS est utilisé dans les mêmes conditions que le NaHMDS sur **271** avec l'iodure d'allyle (Figure 127). Cette base est encore plus forte et conduit à un énolate à caractère plus ionique. Le rendement à partir de **271** et l'iodure d'allyle est amélioré. En effet, **321** est obtenu avec 73% de rendement alors que le rendement était de 55% avec le NaHMDS. De plus, le temps de réaction est plus court avec le KHMDS. Cependant, il faut noter que la stéréosélectivité semble être plus faible qu'avec le NaHMDS. En effet, les déplacements chimiques et la nature des signaux des couples d'énantiomères obtenus avec le NaHMDS et le KHMDS ne sont pas les mêmes. Avec le NaHMDS, deux couples d'énantiomères sont formés alors qu'avec le KHMDS, les quatre couples d'énantiomères possibles sont formés. Aussi, il faut noter la présence du sous produit **334**, avec le KHMDS, la totalité de la double liaison acrylique induite par la réaction de rétro-Michael migre.



**Figure 127 : Alkylation de 271 à -78°C par l'iodure d'allyle avec la base KHMDS**

14.4. Travail avec KHMDS sur des modèles  $\alpha$ -méthylés

La base KHMDS est utilisée sur **275** avec l'iodure d'allyle comme électrophile. Les premiers résultats sont encourageants puisque le composé alkylé est obtenu avec un rendement de 16% (Tableau 15). Un temps de réaction de 30 minutes est suffisant pour déprotonner **275**. Pour des températures de  $-87^{\circ}\text{C}$  et moins, le 2-Me-THF doit être employé comme cosolvant. A des plus basses températures de  $-90$  à  $-100^{\circ}\text{C}$ , la formation de **335** et l'acrylate **330** ne peut être empêchée. Il est difficile d'éviter la formation du composé **335** en proportion équimolaire avec **329**. Le meilleur rendement en **329** est de 43% sans DMPU. Les expériences présentées ont été faites pour caractériser la réactivité de nos composés dans le but d'acquérir un maximum de connaissances avec un minimum d'expériences. Ces essais sont effectués sur 250 à 500 mg de **275**.

Les réactions sont parfois effectuées en présence de toluène comme cosolvant car le KHMDS est vendu soit en solution dans le toluène, soit sous forme de sel. Sous forme de sel, le KHMDS est sensible à l'humidité alors qu'en présence de benzène (ou de toluène), le KHMDS et ses dérivés sont stabilisés <sup>[225]</sup>. Pour utiliser du KHMDS fraîchement préparé, ce dernier peut être synthétisé en deux étapes. En effet, les amidures de potassium sont générés à partir de l'amine correspondante et d'une base, le benzylure de potassium <sup>[226]</sup>. Dans une première étape, il faut synthétiser le benzylure de potassium, à partir de toluène, de *n*-butyllithium et de *tert*-BuOK. Dans une deuxième étape, le benzylure de potassium préparé est couplé à l'HMDS, pour former le KHMDS. Mais ce KHMDS fraîchement préparé n'apporte pas de meilleurs rendements. Plus tard, nous trouvons dans la littérature une façon plus simple de préparer le KHMDS, le KH est apparemment suffisamment basique pour déprotonner l'HMDS <sup>[71]</sup>.

**Tableau 15 : Alkylation de notre modèle 275 par l'iodure d'allyle avec le KHMDS**

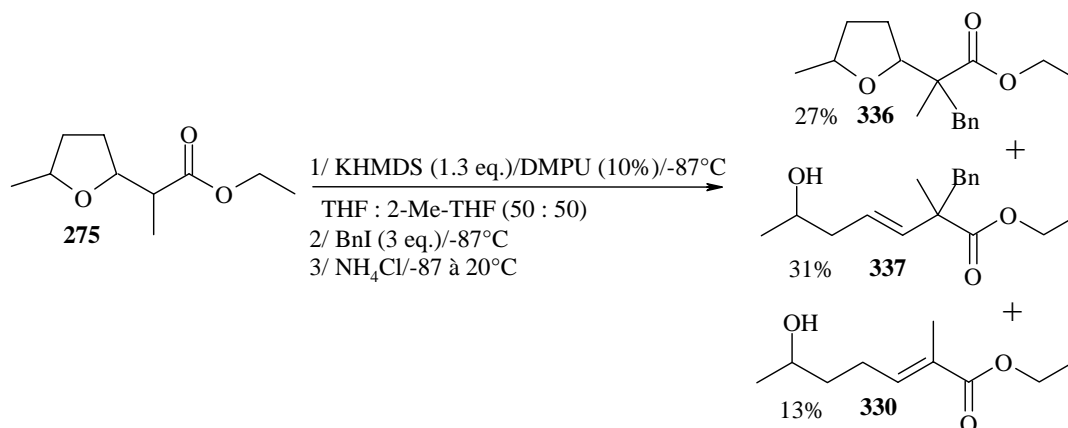
| $T_1$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) ; $t_1$ (h) | Solvants                                | 10% DMPU | $T_2$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) ; $t_2$ (h) | <b>329</b> (%) | <b>335</b> (%) | <b>330</b> (%) |
|--|---|----------|--|----------------|----------------|----------------|
| $-78^{\circ}\text{C}$ ; 1h               | toluène : THF (40 : 60)                 | oui      | $-78$ à $-20^{\circ}\text{C}$ ; 1h30     | 16             | 44             | <4             |
| $-80^{\circ}\text{C}$ ; 30 min.          | toluène : THF (40 : 60)                 | oui      | $-78$ à $-70^{\circ}\text{C}$ ; 35 min.  | 33             | 20             | 4              |
| $-87^{\circ}\text{C}$ ; 30 min.          | toluène : THF : 2-Me-THF (40 : 30 : 30) | non      | $-87$ à $20^{\circ}\text{C}$ ; 40 min.   | 43             | 37             | <4             |
| $-87^{\circ}\text{C}$ ; 45min.           | THF : 2-Me-THF (50 : 50)                | oui      | $-78^{\circ}\text{C}$ ; 45 min.          | 21             | 11             | 30             |
| $-87^{\circ}\text{C}$ ; 30 min.          | THF : 2-Me-THF (50 : 50)                | oui      | $-87^{\circ}\text{C}$ ; 30 min.          | 26             | $\approx 32$   | <4             |

|                  |                          |     |                 |    |    |    |
|------------------|--------------------------|-----|-----------------|----|----|----|
| -100°C ; 30 min. | THF : 2-Me-THF (50 : 50) | oui | -100°C; 30 min. | 16 | 18 | 18 |
| -90°C ; 25 min.  | THF : 2-Me-THF (50 : 50) | oui | -90°C; 30 min.  | 26 | 30 | 6  |

En conclusion, l'alkylation de **275** en une étape *via* l'énolate est possible, avec le KHMDS comme base. Cependant, la chimiosélectivité et la stéréosélectivité ne sont pas suffisantes pour envisager l'application de cette méthode à la nonactine **8a**.

Théoriquement, le composé **335** est un précurseur de **329** *via* une cyclisation 5-endo-*trig* <sup>[227]</sup>, bien que ce type de cyclisation soit défavorisé selon les règles de Baldwin <sup>[224, 228, 229]</sup>. Il existe quelques exemples d'iodocyclisations formant des cycles tétrahydrofuranes, souvent par un processus 5-*exo-trig* (I<sub>2</sub>, MeCN, 0°C) <sup>[103, 230]</sup>, parfois par un processus 5-endo-*trig* (I<sub>2</sub>, MeCN-H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, 0°C) <sup>[227]</sup>. Ces conditions sont appliquées à notre composé **335**, mais la conversion est presque nulle.

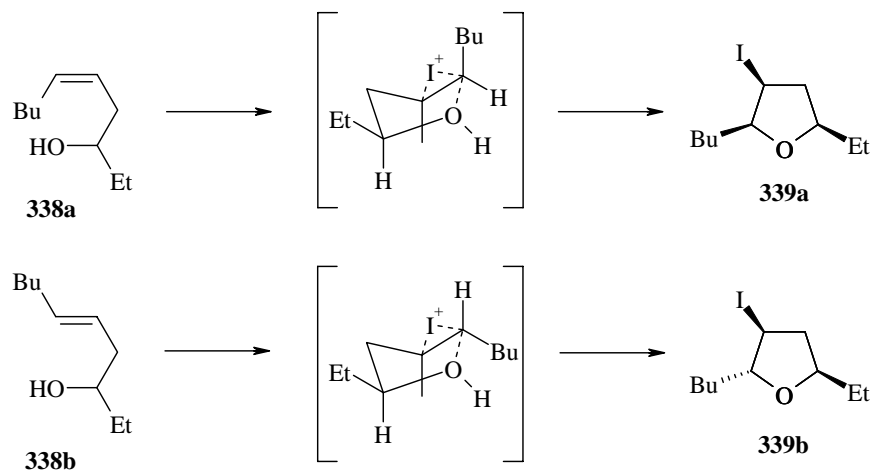
Le composé **336** peut également être synthétisé à partir de **275**, pour cela, l'iodure d'allyle est remplacé par le BnI (Figure 128). La proportion, la nature et les rendements des différents produits **336**, **337**, et **330** isolés sont du même ordre de grandeur de ceux obtenus avec l'iodure l'allyle.



**Figure 128 : Alkylation de 275 par le BnI avec le KHMDS comme base**

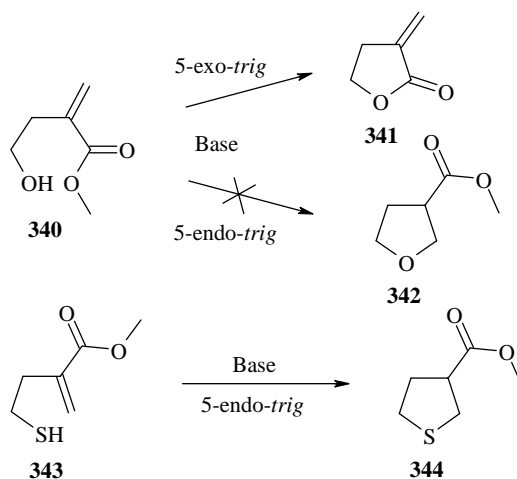
Lors d'une tentative de cyclisation 5-endo de **337**, le produit souhaité n'est pas isolé. Peu d'essais de cyclisation sur **337** ont été effectués car ce composé est difficile à isoler seul, sans **330** qui possède une polarité proche. Toutefois en se basant sur les résultats rapportés dans la littérature, il devrait être possible d'effectuer en même temps une cyclisation 5-endo sur **337** et une cyclisation 5-*exo-trig* sur **330**. Les iodocyclisations 5-endo sur des oléfines (*E*) (de type **337**) mènent à des tétrahydrofuranes 2,5-*trans* disubstitués <sup>[227]</sup>. Pour avoir un 2,5-*cis* disubstitué, il faudrait une oléfine (*Z*) sur **337**. La stéréosélectivité de la cyclisation est expliquée par les états de transitions présentés dans la Figure 129 où le groupe éthyle se trouve de préférence en position équatoriale. Cette stéréosélectivité pour les cyclisations 5-endo-*trig* supérieure aux 5-*exo-trig* est attribuée au fait que des processus moins favorables requièrent un état de transition à géométrie plus stricte. Pour les auteurs <sup>[227]</sup>, cette cyclisation n'est finalement pas une exception aux règles de Baldwin, car elle est dirigée par le pouvoir électrophile d'un pont iodonium, et non le pouvoir nucléophile de l'alcool. La proposition faite par les auteurs met en évidence le caractère heuristique des règles de Baldwin. On peut

aussi se demander, si on ne devrait pas parler d'un processus 5-endo-*tet* ( $S_N2$  sur le pont iodonium) et non d'un processus 5-endo-*trig* pour caractériser cette réaction.



**Figure 129 : Stéréochimie pour la cyclisation 5-endo-*trig***

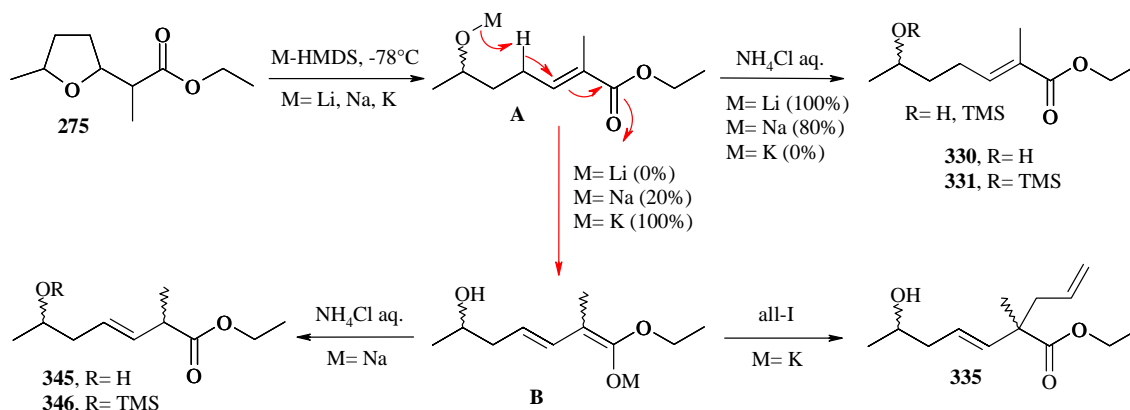
L'exemple typique des limites des règles de Baldwin est montré Figure 130 <sup>[228]</sup>. Dans le cas des réactions de cyclisations à partir de l'alcool **340**, le processus 5-*exo-trig* est favorisé en suivant les règles de Baldwin. Mais dans le cas du thiol **343** la cyclisation 5-*endo-trig* est observée et le produit **344** est formé. Différentes explications ont été évoquées (présence des orbitales  $3d$  sur le soufre, changement de mécanisme) sans pouvoir apporter de preuves convaincantes.



**Figure 130 : Limites des règles de Baldwin**

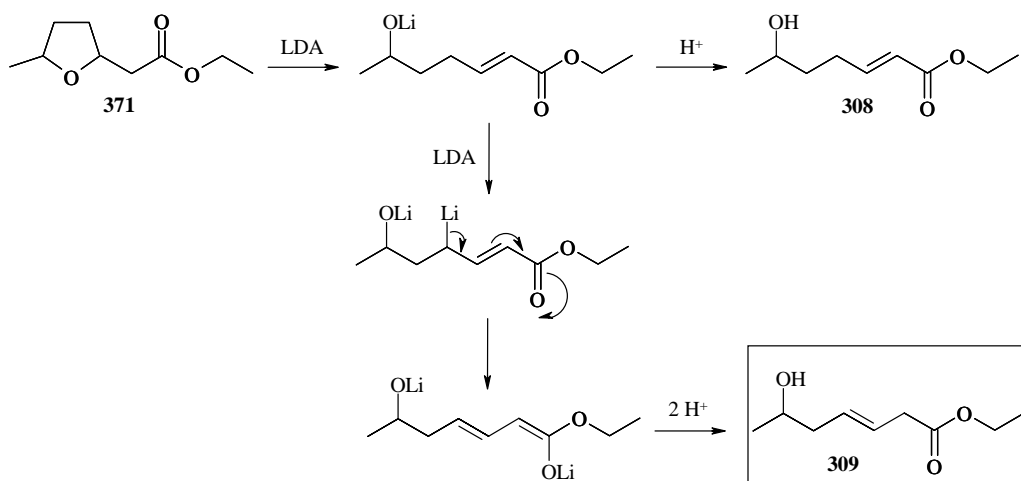
Enfin, nous nous intéressons aux aspects mécanistiques de la formation des sous produits acycliques. Ces produits résultent probablement de la migration de la double liaison de l'acrylate **330**, suivie d'une alkylation 1,2 pour **335** (Figure 131). En effet, il est possible d'émettre des hypothèses en regroupant les composés issus de la réaction de rétro-Michael avec les bases LiHMDS, NaHMDS et KHMDS. Comme pour tout alcoolate, la basicité des alcoolates acryliques **A** augmente avec la taille du métal alcalin. Ceci peut expliquer que la

déprotonation intramoléculaire (prototropie) en position allylique (Figure 131, de **A** vers **B**) n'ait pas lieu pour  $M = \text{Li}$ , peu pour  $M = \text{Na}$ , et entièrement pour  $M = \text{K}$ . L'alkylation de l'énolate **B** par l'iodure d'allyle a lieu pour  $M = \text{K}$  (Figure 131, de **B** vers **335**), mais pas pour  $M = \text{Na}$  (Figure 131, de **B** vers **345** et **346**). Cela peut être expliqué par le fait que le potassium rend l'énolate **B** trop mou pour qu'il puisse réagir avec l'électrophile iodé, lui aussi mou selon le concept de Pearson <sup>[57, 223]</sup>. Les résultats sont résumés pour des essais à la température fixe de  $-78^\circ\text{C}$ .



**Figure 131 : Schéma récapitulatif pour la formation des produits acycliques à partir de 275 par les amidures M-HMDS**

Pour confirmer cette hypothèse, le composé **275** est mis en présence de *tert*-BuOK à  $-50^\circ\text{C}$  dans du THF. Le *tert*-BuOK est une base potassique, mais plus faible que les amidures. Dans ce cas, on observe la formation de **309**, mais pas de **308**. Ceci pourrait montrer que la migration de la double liaison dépend du contre ion et non uniquement de la force de la base. Les résultats obtenus avec les bases fortes telles que le LDA peuvent être expliqués en évoquant la présence d'un dianion (Figure 132). La séquence de la déprotonation de ce dianion ainsi que la régiosélectivité de la protonation vont être différentes de celles obtenues à partir des mono-anions.



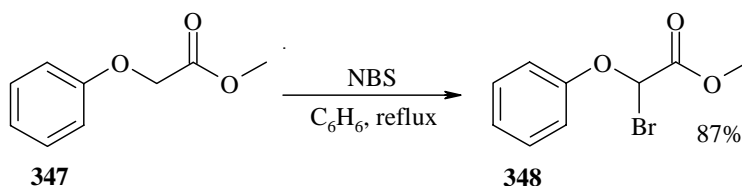
**Figure 132 : Formation possible de 309 avec le LDA via un dianion**

## 15. Bromation des analogues simples

### 15.1. Bromation *via* l'ester

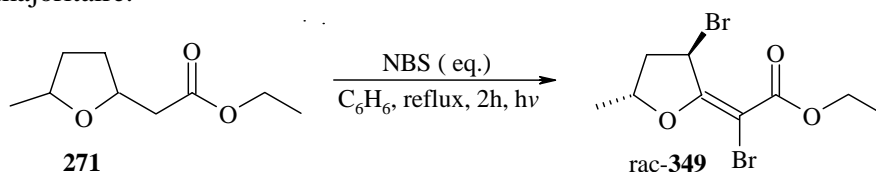
L'énolisation des esters, n'étant pas facile, nous pensons en guise d'alternative à l'introduction d'un atome de brome en  $\alpha$  des fonctions esters de **271** et **275**. En effet, le brome est un bon groupe fonctionnel pouvant être substitué par des nucléophiles <sup>[179]</sup>, des radicaux <sup>[231]</sup>, ou *via* les énolates de type Reformatsky <sup>[194-197]</sup>.

Nous n'avons pas été capables d'empêcher la réaction du type rétro-Michael intramoléculaire sur nos modèles **271** et **275** en milieux basique. Par contre, la bromation peut aussi avoir lieu dans des conditions radicalaires. Le passage par un radical en  $\alpha$  de la fonction ester pourrait éviter l'élimination de type rétro-Michael intramoléculaire observée avec les anions de **271** et **275**. La bromation peut avoir lieu dans le benzène <sup>[232]</sup>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  <sup>[233]</sup>,  $\text{CHCl}_3$  <sup>[234]</sup> ou  $\text{CCl}_4$  <sup>[235]</sup> à reflux et/ou sous irradiation ( $h\nu$ ). Les sources de brome utilisées sont le brome ou la NBS. Par exemple, la bromation de **347** par la NBS dans du benzène, permet la synthèse du 2-bromo-2-phénoxyacétate de méthyle (**348**) avec 87% de rendement après distillation <sup>[232]</sup> (Figure 133).



**Figure 133 : Exemple de bromation en  $\alpha$  d'ester dans la littérature** <sup>[232]</sup>

Dans les mêmes conditions sur **271**, le produit majoritaire est **349**, isolé sous la forme d'une huile jaune après chromatographie. D'après la RMN  $^1\text{H}$ , un seul isomère est très majoritairement formé (voir paragraphe 22.16). Ce composé **349** est le résultat de trois bromations et d'une élimination (Figure 134). Quand la source de brome (NBS) n'est introduite qu'en léger excès, le rendement en **349** n'excède pas les 10% et 45% du produit de départ **271** sont récupérés par chromatographie. Quand 3.6 équivalents de NBS sont mis en réaction dans les mêmes conditions, le rendement en **349** est de 26% alors que la conversion est totale. Dans les deux cas, il se forme d'autres composés non caractérisés, mais **349** est le composé majoritaire.



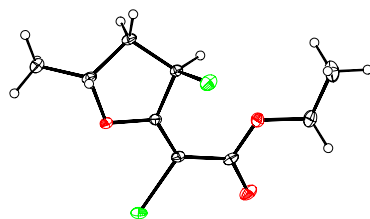
| eq. de NBS | Rendement en <b>349</b> | <b>271</b> récupéré <sup>a</sup> |
|------------|-------------------------|----------------------------------|
| 1.2        | 10%                     | 45%                              |
| 3.6        | 26%                     | 0%                               |

<sup>a</sup> par colonne chromatographique

**Figure 134 : Bromation de 271 dans des conditions radicalaires**

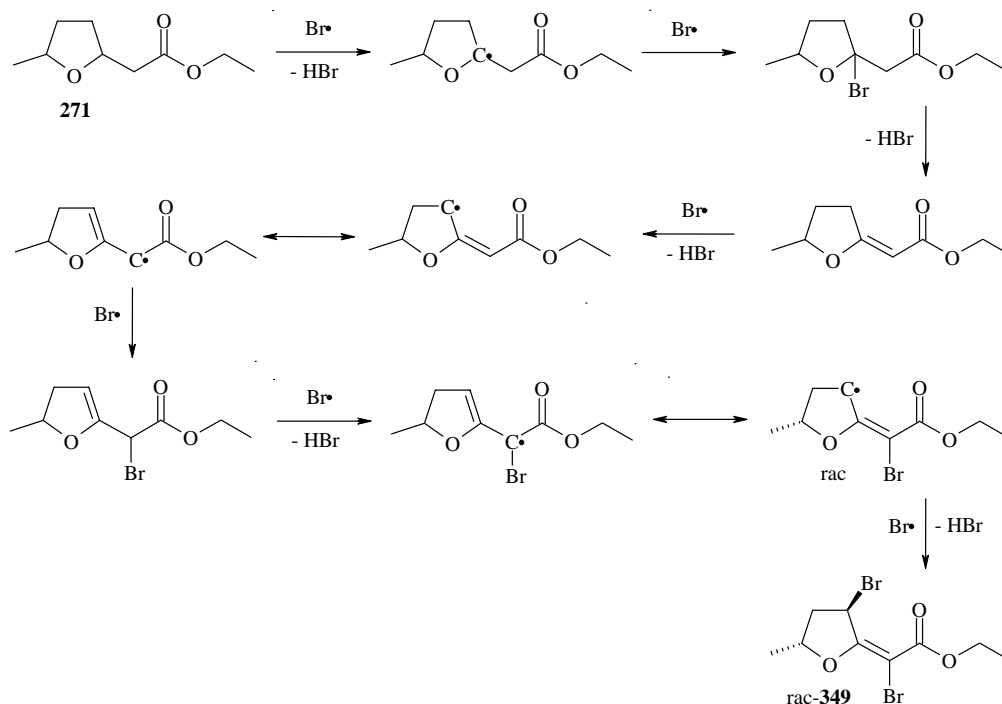
Le composé **349** a pu être cristallisé dans l'hexane. Les cristaux obtenus permettent de déterminer la structure à l'aide des RX. La configuration relative (*Z*) de la double liaison a pu être déterminée. Les spectres RMN n'avaient pas permis d'attribuer la configuration relative

de la double liaison parce que la double liaison est tétra-substituée et par conséquent on ne peut pas observer les couplages caractéristiques qui sont normalement utilisés pour déterminer la configuration relative des doubles liaisons. La structure aux rayons X permet aussi de déterminer la configuration relative *anti* du groupe méthyle et du brome portés par le cycle à 5. La configuration relative *anti* est probablement due à la formation de la liaison C-Br du côté le moins encombré de ce cycle (Figure 135).



**Figure 135 : Structure RX de 349**

Nous proposons un mécanisme simple pour la formation de **349**. Ce mécanisme s'appuie sur la stabilité relative des radicaux intermédiaires <sup>[236]</sup>. Toutefois, l'ordre dans lequel les radicaux se forment ainsi que l'élimination de HBr n'est pas prouvé (Figure 136).



**Figure 136 : Mécanisme possible pour la formation de 349**

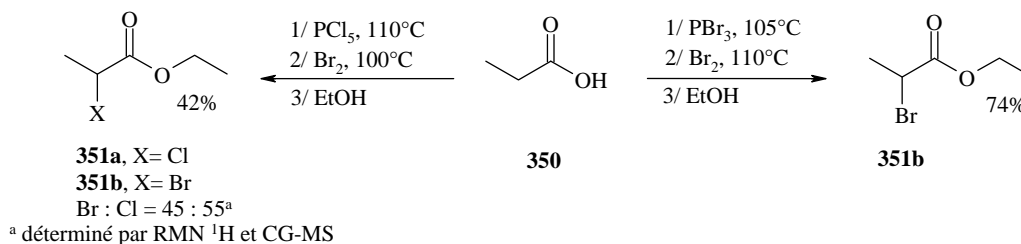
L'étape suivante à partir de **349** serait la réduction stéréosélective de la double liaison de **349** (stéréosélective pour retrouver la jonction de cycle *cis*), puis la substitution des bromes par des ramifications hydrophobes. Nous décidons de trouver une méthode en moins d'étapes pour ne pas nous écarter du sujet. Nous avons tenté d'appliquer les conditions de bromation sur le composé **275**, mais sans succès.

## 15.2. Réaction de Hell-Volhard-Zelinsky

### 15.2.1. Réaction l'acide propanoïque

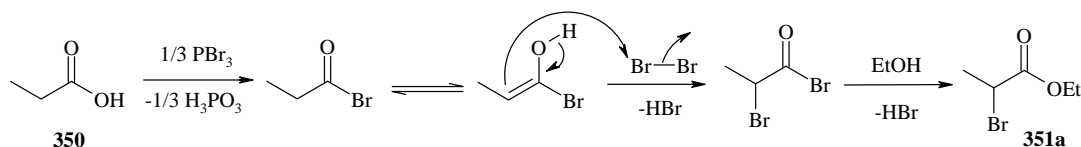
D'un point de vue purement synthétique, la synthèse d'un ester d'éthyle  $\alpha$ -bromé est plus facile *via* l'acide carboxylique correspondant, par une réaction de Hell-Volhard-Zelinsky (H-V-Z) suivie d'un 'quench' par l'éthanol <sup>[237]</sup>. Les résultats de bromation des esters **271** et **275** n'ayant pas donné nos molécules cibles, la bromation *via* les acides carboxyliques correspondants est envisagée.

Dans les cas les plus récents, la réaction de H-V-Z s'effectue en présence un agent d'acylation,  $\text{SOCl}_2$  ou un réactif halogénophosphoré (trivalent comme  $\text{PBr}_3$  ou  $\text{PCl}_3$ , pentavalent comme  $\text{PBr}_5$  ou  $\text{PCl}_5$ ) servant également de solvant, ainsi que du chlore ou du brome. Le chlore étant un gaz, le brome lui est préféré. Afin de se familiariser avec la réaction de H-V-Z, celle-ci est tentée sur des acides carboxyliques simples comme l'acide propanoïque (**350**) (Figure 137). Avec le  $\text{PCl}_5$  <sup>[238]</sup> qui est plus doux que son analogue bromé, on obtient un mélange d'esters  $\alpha$ -chloré et  $\alpha$ -bromé **351a** et **351b**. Le  $\text{PBr}_5$  n'est pas commercial et est formé par réaction entre le  $\text{PBr}_3$  et le brome, au dessus de  $100^\circ\text{C}$ , le  $\text{PBr}_5$  redonne du  $\text{PBr}_3$  et du brome. C'est le  $\text{PBr}_3$  en présence de brome qui donne les meilleurs résultats <sup>[239]</sup>. Après optimisation des nombres d'équivalents, temps de réaction et températures, le 2-bromopropanoate d'éthyle (**351b**) est obtenu avec un rendement de 74%.



**Figure 137 : Réaction de H-V-Z sur 350**

Du point de vue mécanistique,  $\text{PBr}_3$  permet la formation du bromure d'acide qui est l'intermédiaire réactionnel. La forme énol du bromure d'acide réagit avec le brome comme électrophile (Figure 138). Pour finir, le bromure d'acide  $\alpha$ -bromé réagit facilement avec l'éthanol pour former **351b**. Dans sa version originale, la réaction de H-V-Z permet la formation d'acides, par une hydrolyse ( $\text{H}_2\text{O}$  au lieu d'EtOH).



**Figure 138 : Mécanisme pour la réaction de H-V-Z**

### 15.2.2. Réaction sur les analogues simples

Pour appliquer cette réaction de H-V-Z avec  $\text{PBr}_3/\text{Br}_2$  <sup>[239]</sup> à nos modèles réactionnels, **271** et **275** sont saponifiés en les acides carboxyliques **274** et **277**, par KOH à reflux d'un mélange THF: $\text{H}_2\text{O}$  <sup>[191]</sup> (paragraphe 11.1). Pendant l'addition du  $\text{PBr}_3$  sur **274** ou **277**, une forte prise

en masse, qui n'est pas observée dans le cas de l'acide propanoïque (**350**), se produit. Après analyse, il s'avère qu'en présence du couple  $\text{PBr}_3/\text{Br}_2$ , le cycle tétrahydrofurane subit une ouverture par dibromation. Une fois que le cycle est clivé, les composés tribromés **352** et **353** sont obtenus (Tableau 16). Les conditions de la réaction sont variées dans l'espoir de pouvoir obtenir les produits souhaités **356** et **357** (voir annexe 23.1).

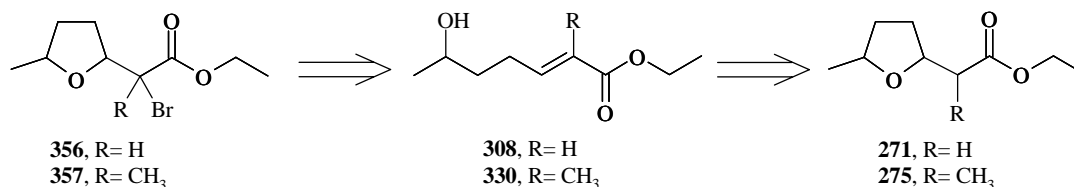
La prise en masse rend impossible la réaction sur plusieurs grammes. En effet, lorsque 0.2 gramme de **274** sont mis en réaction, le rendement en **352** est de 38%, il n'est plus que de 20% sur 0.58 gramme, et chute à environ 3% avec trois grammes de **274**. A partir de l'acide **277**, les résultats sont du même ordre de grandeur puisque 30% de **353** sont obtenus. Augmenter le temps de réaction entre **353** et le  $\text{PBr}_3$  n'apporte pas d'amélioration. Pour tenter d'améliorer les résultats, le  $\text{PBr}_3$  et **274** sont mélangés à 20°C, sans chauffage. Le temps de réaction en présence de brome est varié de deux à 12 heures, le rendement en **352** est plus élevé avec deux heures (26% contre 12%). Ce rendement plus faible peut être attribué à une dégradation des produits formés pendant un temps de réaction trop long. En effet, les composés polybromés **352** et **353** ne sont pas très stables. Lorsque l'ajout d'EtOH n'est pas exothermique, le mélange est porté au reflux. Faire réagir le brome à 45°C au lieu de 75°C n'apporte pas de meilleur rendement, avec 10.4% de **352**. Parfois, le produit, **354** est isolé, il s'agit de l'ouverture du cycle de **274** par dibromation, sans réaction de H-V-Z. Les composés **352**, **353** et **354** sont isolés sous forme de deux couples d'énantiomères, dont l'un est majoritaire. Avec du  $\text{PCl}_5$ , plus doux, il se forme un mélange complexe de composés bromés et chlorés, ces essais avec le  $\text{PCl}_5$  ne sont pas reportés.

Tableau 16 : Réaction de H-V-Z sur les acides 274 et 277

| <p> <math>\text{274, R=H}</math><br/> <math>\text{277, R=CH}_3</math> </p> <p> <math>\text{352, R=H}</math><br/> <math>\text{353, R=CH}_3</math> </p> <p> <math>\text{354, R=H}</math><br/> <math>\text{355, R=CH}_3</math> </p> <p> <math>\text{356, R=H}</math><br/> <math>\text{357, R=CH}_3</math> </p> <p>composés désirés</p> |                        |                 |        |               |                          |                         |
|---|------------------------|-----------------|--------|---------------|--------------------------|-------------------------|
| R   | PBr <sub>3</sub>       | Br <sub>2</sub> | EtOH   | Masse engagée | Rendement en 352 out 353 | Rendement en 354 ou 355 |
| H   | 0.4 eq., 30 min., 90°C | 80 à 90°C, 2h   | 20°C   | 0.2 g         | 352, 38%                 | -                       |
| H   | 0.4 eq., 30 min., 90°C | 90°C, 2h30      | 20°C   | 0.58 g        | 352, 20%                 | -                       |
| H   | 0.5 eq., 40 min., 90°C | 90°C, 3h        | 20°C   | 3 g           | 352, 3%                  | -                       |
| CH <sub>3</sub>   | 0.5 eq., 40 min., 90°C | 90°C, 3h        | 20°C   | 0.2 g         | 353, 30%                 | -                       |
| CH <sub>3</sub>   | 0.5 eq., 1h30, 90°C    | 90°C, 2h        | 20°C   | 0.2 g         | 353, ≈30%                | -                       |
| H   | 1.4 eq., 1h, 20°C      | 75°C, 12h       | reflux | 1 g           | 352, 12%                 | 354, 24.4%              |
| H   | 1.4 eq., 1h, 20°C      | 75°C, 2h        | 20°C   | 1 g           | 352, 26%                 | -                       |
| H   | 1.2 eq., 1h, 20°C      | 40°C, 2h        | 20°C   | 1.16 g        | 352, 10.4%               | 354, 19%                |

## 16. Alkylation *via* une réaction de rétro-Michael intramoléculaire

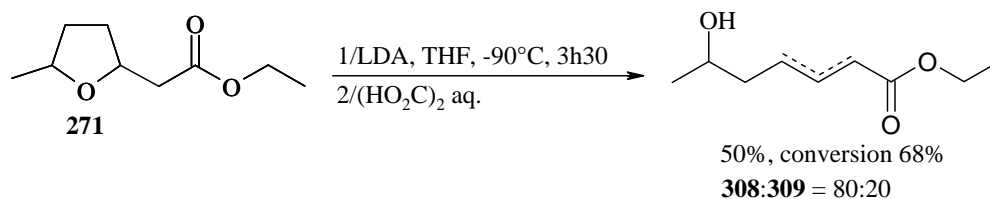
Pour introduire l'atome de brome, une autre méthode est envisagée (Figure 139). L'approche rétrosynthétique fait intervenir la réaction de rétro-Michael intramoléculaire, puis une bromocyclisation 5-*exo-trig* [224, 240].



**Figure 139 : Analyse rétrosynthétique pour la bromation en  $\alpha$  de l'ester**

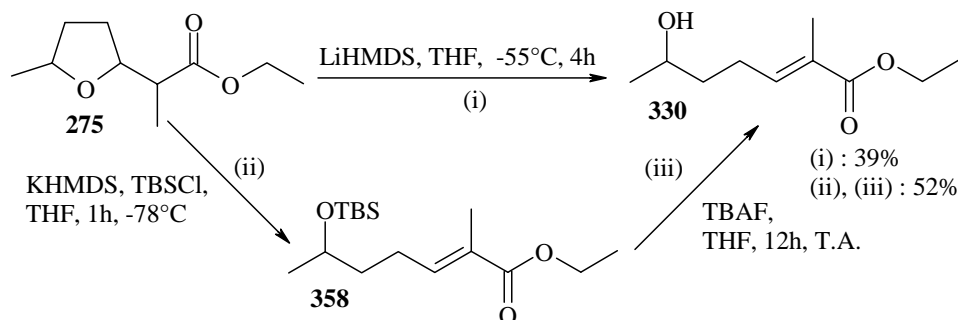
### 16.1. Synthèse d'acrylates *via* une réaction de rétro-Michael intramoléculaire

Dans une première étape, nous étudions la synthèse de **308** et **330** par la réaction de type rétro-Michael intramoléculaire, que nous n'arrivions jusqu'alors pas à empêcher. Pour cela, il faut trouver une base permettant un bon taux de conversion, sans pour autant que la double liaison acrylique ne migre. D'abord, nous avons utilisé le LDA dans du THF, comme lors de nos premiers essais de génération de l'énolate (paragraphe 13). A partir de **271** et avec le LDA, rendements et conversions n'excèdent pas les 50 et 68%, et le principal problème est la formation de **309** (Figure 140). Faire varier la température et le temps de réaction affecte un peu le rendement et la conversion, mais n'empêche pas la formation de **309**.



**Figure 140 : Rappel de la réaction entre 271 et le LDA**

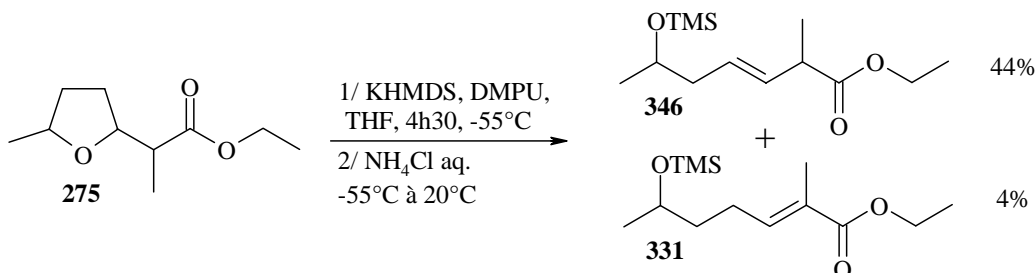
Les composés **309** et **345** ne pouvant être facilement séparés, par chromatographie, des acrylates correspondants **308** et **330**, une base plus sélective que le LDA doit être identifiée. Sur **275**, le LiHMDS permet d'éviter la formation du composé issu de la migration de la double liaison **345**, le rendement et la conversion en l'acrylate **330** sont de 39% (Figure 141). Les composés **275** et **330** sont facilement séparables par chromatographie. Pour augmenter rendement et conversion, une autre méthode, comprenant deux étapes, est mise au point. L'idée est d'utiliser le KHMDS comme base forte afin d'augmenter la conversion, et de piéger l'acrylate *O*-Silylé **358** avec le TBSCl par la méthode du *quench* interne [210]. Cette *O*-Silylation évite la migration de la double liaison de **330**. La séquence rétro-Michael/*O*-Silylation avec KHMDS/TBSCl donne ainsi une conversion totale en une heure à -78°C. Dans une seconde étape, la déprotection de **358** est étudiée. L'éther silylé **358** ne peut être déprotégé par un simple traitement acide (HCl 2M), la déprotection est alors effectuée à l'aide de TBAF (Figure 141). Le rendement sur deux étapes est de 52%.



**Figure 141 : Réaction de rétro-Michael pour la synthèse de 330 par les deux méthodes**

Le rendement obtenu à l'aide de la deuxième méthode utilisant le KHMDS comme base est donc légèrement supérieur (52% contre 39%). Cependant, la méthode avec le LiHMDS est plus douce, car rendement et conversion sont tous deux de 39%. En vue d'essais sur la nonactine, une conversion totale n'est pas obligatoire. Par contre, avec le KHMDS, le rendement sur les deux étapes est de 52% alors que la conversion est totale, cela signifie que près de la moitié du produit de départ est perdu.

L'expérience Figure 142 prouve qu'avec le KHMDS et sans TBSCl comme agent de *quench* interne, la majeure partie de la double liaison de l'acrylate migre. En effet, seulement 4% d'acrylate **331** sont isolés, contre 44% d'oléfine **346**. Le rendement global est de 48% et la conversion est totale, le KHMDS 'détruit' donc effectivement la moitié de **275**. La *O*-silylation des fonctions alcool par les dérivés du TMS partiellement observée Figure 112 (paragraphe 14.1) est totale dans ce cas. Aucune explication crédible ne peut être apportée pour le moment.

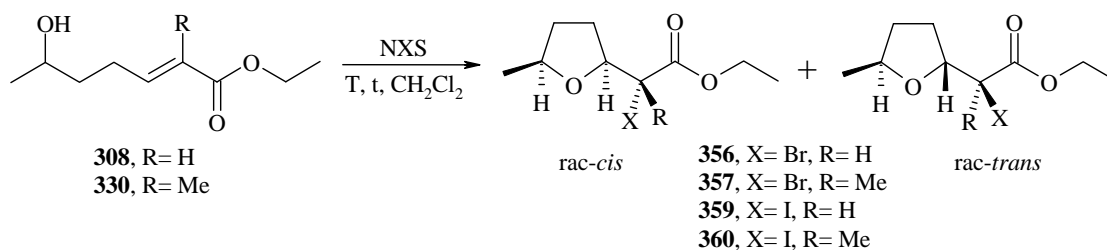


**Figure 142 : Réaction rétro-Michael avec le KHMDS, sans agent de *quench* interne**

## 16.2. Introduction d'un halogène par un procédé 5-exo-*trig*

Dans une deuxième étape, il faut étudier la cyclohalogénéation oxydative 5-exo-*trig* des acrylates **308** et **330**. Cette réaction est décrite avec du  $\text{I}_2$  [103] ou du  $\text{IBr}$  [230], dans du MeCN ou MeCN- $\text{H}_2\text{O}$ , et du  $\text{NaHCO}_3$  (probablement pour piéger le HI formé), à des températures de  $-20$  à  $5^\circ\text{C}$ . Une autre méthode est l'utilisation de la NBS comme source d'ion bromonium, dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à température ambiante [240, 241]. Cette deuxième méthode est plus facile à mettre en œuvre, elle est donc appliquée aux acrylates **308** et **330**. Dans le but d'obtenir également des dérivés iodés, qui s'avèreront plus réactifs dans l'étape suivante, nous avons montré que la NIS peut être employée dans les mêmes conditions que celles décrites avec la NBS (Figure 143).

Du point de vue chronologique, les synthèses de **356**, **357** et **359** sont effectuées à partir des acrylates **308** et **330** contaminés par **309** et **345**, car préparés par réaction de rétro-Michael de **271** et **275** avec le LDA comme base (Figure 140). En effet à ce moment là, les méthodes sélectives de préparation de **308** et **330**, avec le LiHMDS ou KHMDS/TBSCl (Figure 141), n'avaient pas encore été mises au point. Les rendements en **356**, **357** et **359** sont respectivement de 47% et 34% et 40%. Ces composés  $\alpha$ -halogénés sont peu stables à l'air et la lumière, et une partie se dégrade probablement pendant la chromatographie. Toutefois, la sensibilité des composés  $\alpha$ -halogénés n'est pas suffisante pour expliquer la faiblesse des rendements. A ce stade, la structure des produits minoritaires **309** et **345** présents avec les acrylates de départ **308** et **330** n'est pas connue. Le suivi réactionnel par CCM montre à priori que la conversion en acrylate de départ n'est pas totale. C'est pourquoi, dans le but d'augmenter la conversion, un excès de NBS (1.8 eq.) et une température de 36°C sont employés pour la synthèse de **357**. Après traitement, la conversion en **308** et **330** est pourtant totale d'après la RMN  $^1\text{H}$ , mais les signaux des 'impuretés' **309** et **345** sont toujours visibles. Pour la synthèse de **360**, la chromatographie *flash* est poursuivie avec un éluant polaire afin de récupérer 'l'impureté' de départ **309** ayant le même  $R_f$  que **308**. Ainsi le produit **309**, issu d'une isomérisation de l'acrylate **308** par migration de la double liaison, est isolé et caractérisé (Figure 144). Plus tard, **360** est préparé à partir de **330** pur, préparé par réaction de rétro-Michael de **275** avec le LiHMDS (Figure 141), malgré sa sensibilité **360** est isolé avec 74% de rendement (Figure 143). Pour obtenir un tel rendement, le milieu réactionnel est placé à l'abri de la lumière, et la chromatographie *flash* doit être rapide (par définition !).



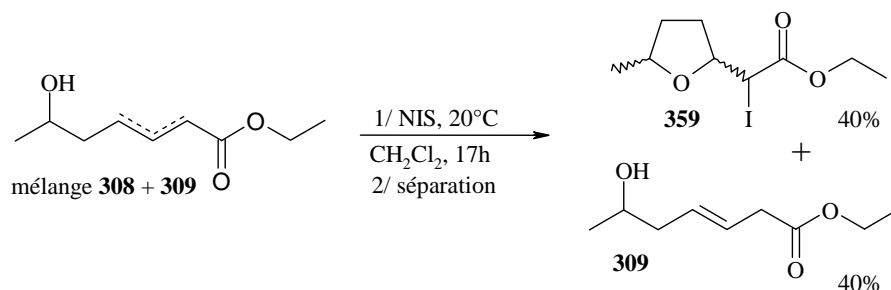
| R  | NXS, eq.     | T, t         | Rendement <sup>a</sup>        | rd <sup>b</sup> |
|----|--------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| H  | NBS, 1.1 eq. | 20°C, 24h    | <b>356</b> , 47% <sup>c</sup> | 65 : 35         |
| Me | NBS, 1.8 eq. | 36°C, 15h    | <b>357</b> , 34% <sup>c</sup> | 70 : 35         |
| H  | NIS, 1.2 eq. | 20°C, 17h    | <b>359</b> , 40% <sup>c</sup> | 65 : 35         |
| Me | NIS, 1.2 eq. | 20-30°C, 20h | <b>360</b> , 74%              | 55 : 45         |

<sup>a</sup> isolé par chromatographie *flash*

<sup>b</sup> rapport des isomères *cis* et *trans*, d'après la RMN  $^1\text{H}$

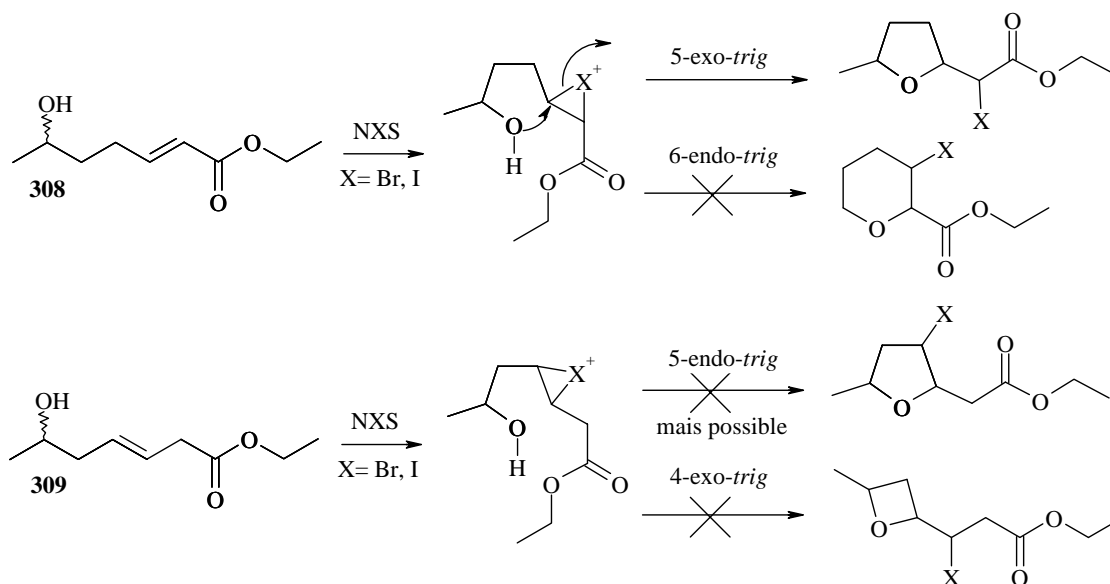
<sup>c</sup> produits de départ **308** et **330** préparés avec le LDA, contaminés par **309** et **345**

**Figure 143 : Cyclohalogénéation 5-exo-*trig* de **308** et **330** par la NIS et la NBS**



**Figure 144 : Isolation de 309 par transformation de 308 en 356. Sélectivité 5-*exo-trig* par rapport à la sélectivité 5-*endo-trig* en accord avec les règles de Baldwin**

Les règles de Baldwin <sup>[224, 228]</sup> permettent de rationaliser le fait que **308** réagisse et que **309** ne réagisse pas (Figure 144). Le composé **308** peut suivre une réaction du type 5-*exo-trig* permise selon Baldwin. Tandis qu'aucune des réactions de cyclisation possibles à partir du composé **309** n'est permise en suivant les règles initiales de Baldwin (Figure 145). A partir de **308**, le processus 5-*exo-trig* est favorable par rapport à la sélectivité 6-*endo-trig*. A partir de **309**, le processus 5-*endo-trig* n'est pas observé, bien qu'il fasse partie de quelques exceptions (voir remarque paragraphe 14.4, Figure 129). La cyclisation 4-*exo-trig* n'est pas favorable non plus, car la formation de cycles à quatre chaînons n'est pas favorable <sup>[242]</sup>.

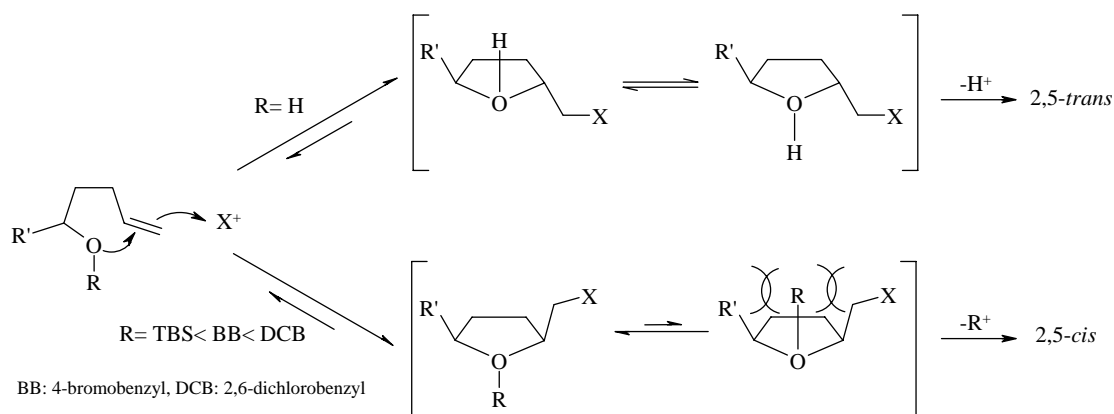


**Figure 145 : Sélectivité de la cyclisation en accord avec les règles de Baldwin**

Il faut noter que les composés halogénés **356**, **357**, **359** et **360** sont obtenus sous la forme de deux couples d'énantiomères, dont l'un est majoritaire (Figure 143). La configuration relative des deux isomères postulée est basée sur les arguments suivants. D'abord, la configuration relative '*syn/anti*' des carbones en  $\alpha$  et  $\beta$  de la fonction ester est déduite par des considérations mécanistiques, et une analogie avec les travaux de Bartlett <sup>[103]</sup>. Ensuite, la configuration '*cis/trans*' de la jonction de cycle est déduite de l'étude paragraphe 18. En effet d'après la littérature, l'isomère majoritaire doit être le *trans* <sup>[107]</sup>, non souhaité en vue d'application à la nonactine **8a**. En effet, la fonction alcool libre n'apporte pas

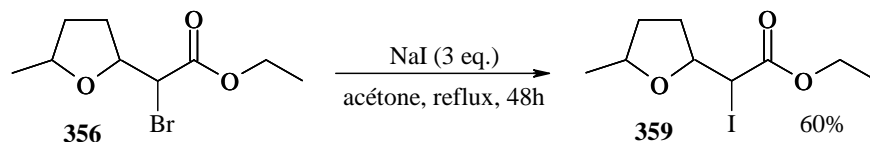
d'encombrement stérique dans l'intermédiaire oxonium, et la jonction de cycle est majoritairement *trans* (Figure 146, R=H). Toutefois, les cyclisations à partir d'alcools libres (R=H) étant plus faciles, l'essentiel de nos efforts s'est porté jusqu'à présent sur la cyclisation de **308** et **330**, dans le seul but de vérifier la faisabilité de la méthode.

Il faut donc maintenant étudier la cyclisation d'éther (Figure 146, R≠H), dont l'encombrement stérique de R dans l'intermédiaire oxonium devrait favoriser la jonction de cycle *cis*<sup>[103]</sup>. Un essai est effectué à partir de l'éther silylé **358** préparé Figure 141, avec la NIS à 25°C dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mais la conversion est nulle et 70% de **358** sont récupérés par chromatographie. Cette optimisation de la stéréosélectivité reste donc à étudier. Nous décidons de nous assurer d'abord de la faisabilité de la prochaine étape de cette méthode, à savoir la substitution de l'halogène par un groupement hydrophobe.



**Figure 146 : Explication de la stéréosélectivité de la cyclisation 5-*exo-tet*, par analogie avec Bartlett**<sup>[103, 107]</sup>

En remarque, nous aimerions mentionner que dans une première approche, la synthèse des composés  $\alpha$ -iodés **359** et **360** a été effectuée par une réaction de Finkelstein à partir des composés  $\alpha$ -bromés **356** et **357**. Cependant, à partir de **356**, un excès de NaI et un temps de réaction de 48 heures sont nécessaires pour obtenir une conversion totale (Figure 147). Etant donné la fragilité de ces composés halogénés, le rendement en **359** n'est que de 60%, ceci n'est pas acceptable pour une réaction de Finkelstein. Dans les mêmes conditions à partir de **357**, la conversion n'est pas totale, le carbone tertiaire en  $\alpha$  doit rendre la S<sub>N</sub>2 encore plus difficile.



**Figure 147 : Synthèse de 359 à partir de 356**

### 16.3. Substitution de l'halogène

#### 16.3.1. Substitution nucléophile

Il nous faut définir quelle méthode utiliser pour substituer les atomes d'halogènes greffés. D'abord, l'idée d'introduire un halogène en  $\alpha$  a été imaginée dans un contexte où l'alkylation *via* des énolates était notre but. Les énolates de type Reformatsky ont la réputation d'être efficaces pour l'alkylation d'esters <sup>[195, 196]</sup>. Depuis son invention <sup>[194]</sup>, la réaction de Reformatsky a été étudiée et modernisée <sup>[197]</sup>. Les énolates de type Reformatsky sont générés *in situ* à partir de composés  $\alpha$ -bromocarbonylés et de zinc activé. L'insertion du zinc dans la liaison C-Br de **356** pourrait se faire de façon suffisamment covalente pour que la réaction de type rétro-Michael intramoléculaire n'ait pas lieu.

Cela dit, dès lors qu'un halogène est introduit, beaucoup de nucléophiles sont potentiellement candidats. Dans une première approche, nous allons tester différentes substitutions nucléophiles sur les modèles  $\alpha$ -halogénés mais non  $\alpha$ -méthylés, soient **351b**, **361**, **356** et **359**. En se basant sur la littérature, un vaste choix de nucléophiles peut être envisagé (alcoolates <sup>[243]</sup>, thiolates <sup>[244]</sup>, indoles <sup>[245]</sup>, acétates, thioacétates ect.).

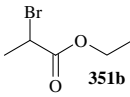
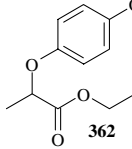
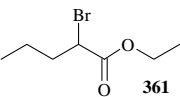
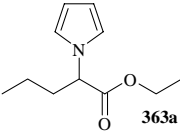
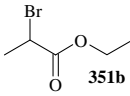
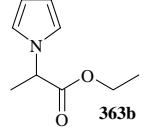
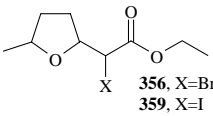
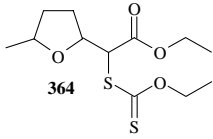
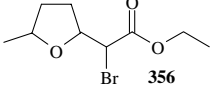
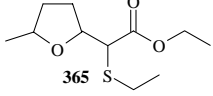
Le premier nucléophile testé est le *p*-méthoxyphénolate sur **351b** <sup>[246]</sup> (Tableau 18). Même si la conversion n'est pas totale, le rendement en **362** est de 60%. Notre modèle bromé **356** est alors mis en réaction dans les mêmes conditions, mais sans raison apparente, **356** ne réagit pas avec le *p*-méthoxyphénolate. L'utilisation du DMF au lieu du THF comme solvant, dans le but d'exalter la réactivité de l'anion, donne une très faible conversion en **356**. Nous choisissons de tenter la réaction avec d'autres nucléophiles. L'anion du pyrrole est mis en réaction avec **361** et **351b**, comme décrit dans la littérature avec l'anion de dérivés de l'indole <sup>[245]</sup>. Les rendements en **363a** et **363b** ne sont que de 30 et 40%, ce résultat est trop faible pour que le mode opératoire soit appliqué à notre modèle bromé **356**. L'*O*-éthylthiocarbonate de potassium (**265**) est étudié comme électrophile, puisque nous l'avons déjà utilisé pour substituer un halogène en  $\alpha$  d'ester <sup>[182]</sup> (paragraphe 10.3). Les conditions réactionnelles du paragraphe 10.3 sont appliquées à **356** et **359** avec succès. La  $S_N2$  avec **265** comme nucléophile est plus aisée avec le dérivé iodé **359**. En effet, la conversion en **359** est totale et le composé **364** est isolé par simple extraction avec 88% de rendement, même si des traces de dérivés du xanthate **265** sont présentes. Par contre, à partir de **356**, le rendement en **364** est de 44% et la conversion de 80%. La conversion totale est d'autant plus importante que **364** à un *Rf* très proche de ces deux précurseurs halogénés (séparation difficile par chromatographie). D'une façon générale, le soufre est plus nucléophile que l'oxygène, les thiolates étant d'excellents nucléophiles. Un thiolate est pourtant plus stable qu'un alcoolate puisque la liaison S-H est plus faible que O-H, un thiol est donc plus acide qu'un alcool (Tableau 17).

**Tableau 17 : Comparaison des pKas des composés organo-soufrés et oxygénés**

| Composés | EtSH / EtOH | H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> SH / H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> OH | H <sub>3</sub> CC(O)SH / H <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H |
|----------|-------------|---|--|
| pka      | 10.5 / 16   | 6.5 / 10  | 3.3 / 4.7  |

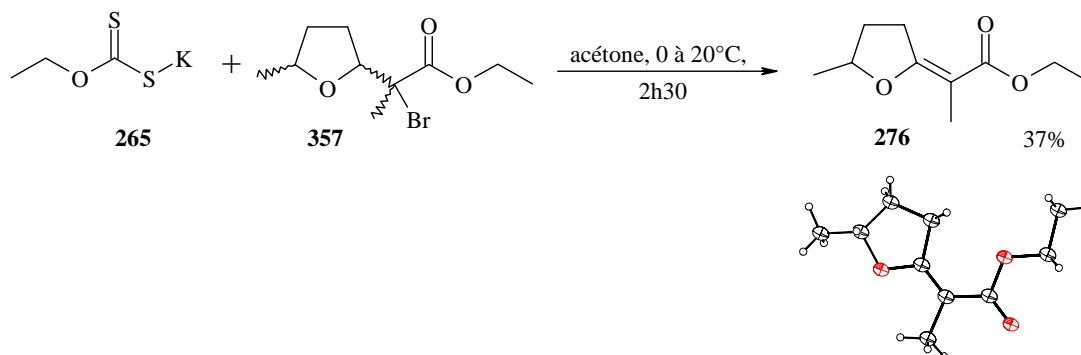
En suivant cette logique, l'éthanethiolate est utilisé comme nucléophile, dans des conditions opératoires et avec des substrats quelque peu différents de la littérature <sup>[247]</sup>. En dépit de l'odeur nauséabonde de son précurseur éthanethiol, l'éthanethiolate est un très bon nucléophile. Avec ce nucléophile mis en réaction avec **356**, le composé **365** est isolé après une simple extraction avec un rendement de 88% et une conversion totale (Tableau 18).

**Tableau 18 : Substitution des  $\alpha$ -halogénoesters par divers nucléophiles**

| $\alpha$ -halogénoester  | Conditions   | Produit   | Rendement et conversion  |
|--|--|---|--|
|   | 1/ NaH (1 eq.), <i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH (1 eq.), THF, 40 min., 20°C<br>2/ Hex <sub>4</sub> Ni (0.2 eq.), THF, 5h, 20°C |   | 60%, conversion en <i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH 77% |
|   | NaH (1.1 eq.), pyrrol (0.9 eq.), DMF   |   | 30%, conversion en pyrrol 55%  |
|   | NaH (1.1 eq.), pyrrol (1.0 eq.), DMF   |   | 40%, conversion en pyrrol 71%  |
|   | EtOC(S)SK <b>265</b> , acétone, 0 à 20°C, 2h30   |   | X=Br : 44%, conversion 80%<br>X=I : 88%, conversion 100%                           |
|  | EtSH, THF, 0 à 20°C, 4h  |  | 88%, conversion 100%   |

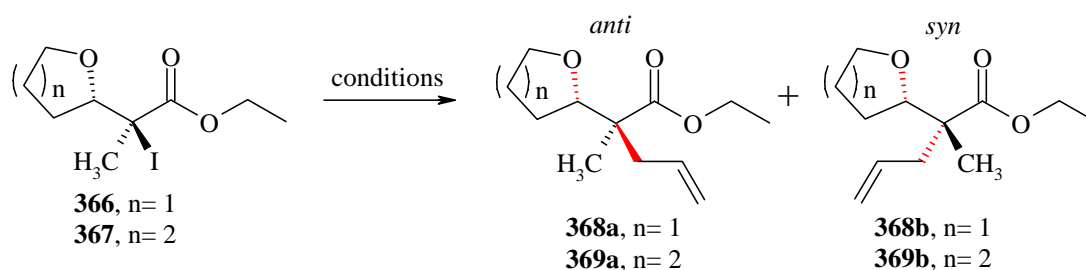
Il faut désormais étudier la substitution sur nos modèles  $\alpha$ -méthylés **357** ou **360**. L'*o*-éthylthiocarbonate de potassium (**265**) est utilisé comme nucléophile car il a donné de bons résultats, avec une procédure facile à mettre en oeuvre. Au lieu de la substitution souhaitée, le produit d'élimination **276** est formé (Figure 148), probablement car le carbone portant le brome de **357** est tertiaire<sup>[248]</sup>. Pour le moment, aucune procédure n'a été trouvée pour éviter l'élimination. Cette élimination du brome suit probablement un mécanisme mixte.

Le produit d'élimination **276** a pu être cristallisé. Bien que les cristaux ne soient pas de qualité optimale, nous avons pu déterminer la configuration relative (*E*) de la double liaison. Les déplacements chimiques et constantes de couplages en RMN <sup>1</sup>H sont les mêmes que ceux observés quand ce composé **276** est formé par réduction du précurseur furanique **246**. Par analogie, l'impureté d'hydrogénation **276** (paragraphe 11.1) est probablement l'oléfine (*E*) également.


**Figure 148 : Elimination lors de la tentative de substitution du brome de **357****

## 16.3.2. Substitution radicalaire

Ne pouvant pas éviter l'élimination sur les modèles  $\alpha$ -méthylés, la voie radicalaire est envisagée. En effet, une substitution radicalaire est décrite sur **366**, qui est assez proche de **360** <sup>[231]</sup> (Figure 149). Pour substituer l'iode par une ramification allylique, l'allyltributylstannane ( $\text{Bu}_3\text{Snall}$ ) est utilisé en présence d'AIBN comme amorceur radicalaire, à reflux de l'hexane. A partir de **366**, il semble difficile d'obtenir majoritairement le composé *anti* **368a** (liaisons en rouge en position antipériplanaire, '*anti*'). Pourtant, avec le composé pyranique **367**, la présence ou non d'acides de Lewis favorise franchement un des deux isomères. En effet, les substrats possédant un cycle tétrahydrofurane donnent les moins bons résultats de toute l'étude. Cette sélectivité *syn/anti* entre les carbones de  $\alpha$  et  $\beta$  de la fonction ester n'est pas un obstacle majeur dans le cadre du but que nous poursuivons dans nos études.

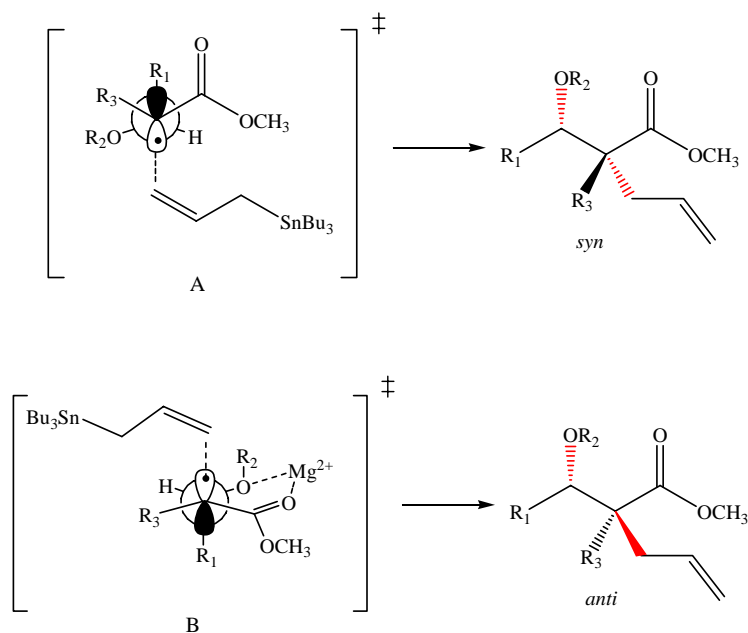


| n | Conditions <sup>a</sup> | <i>anti</i> : <i>syn</i> | Rendement (%) |
|---|-------------------------|--------------------------|---------------|
| 1 | I                       | 1 : 1                    | 82            |
| 1 | II                      | 1 : 10                   | 81            |
| 2 | I                       | 27 : 1                   | 54            |
| 2 | II                      | 1 : 18                   | 77            |

<sup>a</sup> I : 2.0 eq. de  $\text{allSnBu}_3$ , 3.0 eq. de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , 0.2 eq. de  $\text{BEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$   
 II : 2.0 eq. de  $\text{allSnBu}_3$ , 0.2 eq. d'AIBN, hexane, reflux

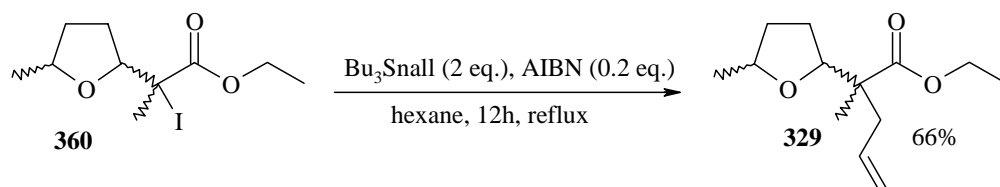
**Figure 149 : Stéréosélectivité de la réaction radicalaire avec ou sans acides de Lewis**

Les deux acides de Lewis ( $\text{MgBr}_2$  et  $\text{BEt}_3$ ) ne sont donc pas nécessaires au bon déroulement de la réaction, mais donnent une sélectivité pour le composé *anti*. Pour les auteurs, un radical en  $\alpha$  d'une fonction ester doit ressembler à un énolate (Z). La stéréosélectivité de cette réaction d'allylation radicalaire en absence d'acide de Lewis est rationalisée en proposant l'état de transition A (Figure 150). Cette état de transition prend en compte des facteurs électroniques (répulsion dipole-dipole et stabilisation par hyper conjugaison) ainsi que les interactions 1,3-diaxiales. Dans ce cas, le composé majoritaire est le *syn*. Dans les mêmes conditions avec ajout des acides de Lewis, c'est le composé *anti* qui est majoritaire. La sélectivité avec les acides de Lewis peut être expliquée par l'état de transition B, par complexation du magnésium avec les atomes d'oxygène.



**Figure 150 : Etats de transition sans (A) et avec (B) acides de Lewis**

La littérature indique que cette réaction peut être appliquée avec succès avec des produits de départ de type  $\alpha$ -iodures,  $\alpha$ -bromures ou  $\alpha$ -sélénures secondaires et les  $\alpha$ -iodures tertiaires. La procédure sans acide de Lewis est utilisée à partir de **360**. Le composé **329** est isolé par chromatographie avec 66% de rendement (Figure 151). Deux couples d'énantiomères sont obtenus, dans des proportions de l'ordre de 55 : 45 d'après la RMN  $^1\text{H}$  (57 : 43 d'après la GC). Ce rendement acceptable et la non divergence du rapport isomérique entre **360** et **329** amènent à une conclusion importante. Le radical en  $\alpha$  de la fonction ester ne s'élimine pas dans ces conditions de réaction, alors que l'anion s'élimine par réaction de rétro-Michael intramoléculaire, même à basse température (paragraphe 13 et 14) ! Ceci n'était pas évident au départ, dans la mesure où **366** (Figure 149) est monosubstitué (le passage *via* la réaction de rétro-Michael intramoléculaire peut conduire à une variation du rapport *cis* : *trans* de la jonction de cycle).



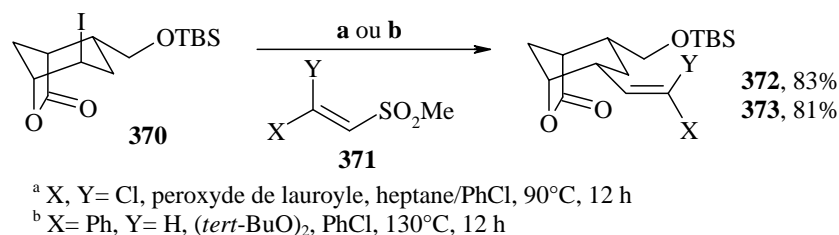
**Figure 151 : Réaction radicalaire avec 360 et l'allyltributylétain en présence d'AIBN**

Après purification par chromatographie sur silice, **329** est isolé avec des traces de dérivés du tributylétain. Ce problème est connu avec les composés organostannés, et des méthodes ont été développées pour éliminer ces dérivés. Par exemple, il est possible de faire précipiter du  $\text{Bu}_3\text{SnF}$ , une purification en phase inverse, ou encore de faire extraction avec hexane/MeCN. Une méthode prometteuse fait précipiter du  $\text{SnS}_2$ , beaucoup moins toxique pour l'environnement <sup>[249]</sup>. Aussi, bien que commercial, l'allyltributylstannane est relativement

cher, il peut être préparé (lui ou des analogues plus hydrophobes) à partir du chlorure de tributylétain ou de l'hydruure de tributylétain (paragraphe 19.1).

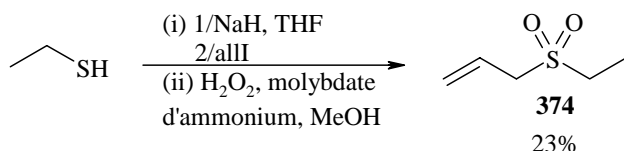
### 16.3.3. Tentative de substitution radicalaire sans étain

Les réactions radicalaires sans métaux lourds ont un potentiel synthétique fort intéressant pour l'industrie. Depuis quelques années, certains groupes cherchent à remplacer les composés organostannés par des réactifs moins polluants. Par exemple, les réactions radicalaires avec des xanthates sont développées par Zard (paragraphe 10.3) <sup>[250, 251]</sup>. D'après les auteurs, la réaction d'allylation avec l'éthylallylsulfone (3-éthanesulfonyl-propène) par une chaîne radicalaire n'utilisant pas de métaux lourds est assez généralisée et un large éventail de groupes fonctionnels est toléré. La configuration relative des produits obtenus est gouvernée par des facteurs stériques inhérents aux radicaux intermédiaires. Par analogie, la réaction de vinylation radicalaire a été également mise au point sur un concept similaire en utilisant des 3-alkylsulfonyl-propènes. Dans l'exemple Figure 152 <sup>[252]</sup>, l'excès diastéréoisomérique est de 80% pour les épimères **372** et **373** possédant le groupe vinyle en position équatoriale.



**Figure 152 : Substitution radicalaire de l'iode sans étain**

Dans le but d'effectuer la réaction radicalaire sans étain, une allylsulfone, la 3-éthanesulfonyl-propène (**374**) est préparée. Pour cela, une méthode assez récente en une étape fait intervenir le chlorure d'éthylsulfonyle, le bromure d'allyle et le zinc <sup>[253]</sup>. Aucun détail n'est donné, notamment quant à l'activation du zinc. Malgré de nombreuses tentatives et différentes activations du zinc, nous ne sommes pas en mesure de reproduire ce résultat. Nous nous tournons alors vers une méthode plus ancienne, en deux étapes <sup>[254]</sup>. Dans une première étape, il faut coupler l'éthanethiol avec un halogénure d'allyle. Pour cela, le NaH est utilisé comme base dans du THF (dans la littérature le MeONa est utilisé au lieu du NaH). Dans une seconde étape, le 3-éthanesulfanyl-propène ainsi obtenu est oxydé avec deux oxydants, le peroxyde d'hydrogène et le molybdate d'ammonium <sup>[255]</sup>. La faiblesse du rendement est attribuée au fait que la distillation n'ayant pas donné une pureté suffisante, une purification sur gel de silice a été ensuite effectuée sur une partie du distillat (Figure 153).

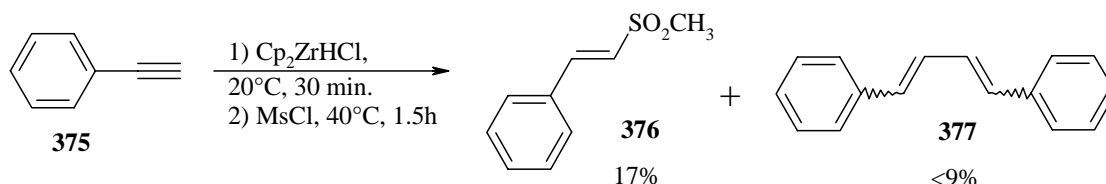


**Figure 153 : Synthèse de 374**

Le composé **360** est mis en réaction avec trois équivalents de l'allylsulfone dans les conditions développées par Zard <sup>[256]</sup>. Les solvants testés sont soit l'heptane seul, soit un mélange heptane : chlorobenzène (1 : 1) portés au reflux, et les amorceurs radicalaires sont

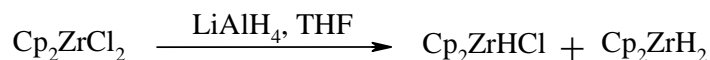
soit l'AIBN, soit le peroxyde de *tert*-butyle. Dans tous les cas, nous n'arrivons pas à substituer l'iode par un groupe allyle. Les produits formés n'ont pas été obtenus dans des conditions de pureté suffisantes pour être caractérisés, mais aucun ne possède la chaîne allylique souhaitée. Un des produits formés semble pourtant être un 6-alkylesulfonyloxy-2-méthyl-hept-2-énoate d'éthyle, soit un acrylate. La présence de ce squelette acrylique, bien connu dans le cadre de ce travail de thèse, prouve *a priori* que dans les conditions de réaction testées, le radical formé s'élimine.

Une vinylsulfone, le ((*E*)-2-Méthanesulfonyl-vinyl)-benzène (**376**) est préparée, nous espérons qu'un groupe vinyle pourra substituer l'iode de **360**. Pour synthétiser **376**, le réactif de Schwartz ( $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$ ) est utilisé<sup>[257]</sup>. Le réactif de Schwartz est connu pour s'additionner facilement sur des doubles ou triples liaisons<sup>[258]</sup>. A partir de **375**, les rendements sont faibles et n'excèdent pas 17% en **376**. De plus, un sous-produit, le 1,4-diphényl-buta-1,3-diène (**377**), est toujours isolé, en présence d'autres impuretés (Figure 154).



**Figure 154 : Synthèse de 376 à l'aide du réactif de Schwartz**

L'efficacité du réactif de Schwartz n'étant plus à prouver<sup>[258]</sup>, nous tentons de trouver une explication à ces mauvais rendements, outre notre manque d'expérience dans la chimie du zirconium. La pureté du réactif de Schwartz n'est que de 90% d'après le fournisseur Fluka, qui ne précise pas quelles sont les impuretés formant les 10% restants. D'après la littérature<sup>[259]</sup>, le réactif de Schwartz est préparé par réaction entre un hydruure et le  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ . Si la source d'hydruure utilisée est le  $\text{LiAlH}_4$ , réactif puissant et commercial, alors la totalité des deux atomes de chlore peuvent être substitués par deux hydruures et dans ce cas, le  $\text{Cp}_2\text{ZrH}_2$  est en partie formé (Figure 155). Justement, la présence de  $\text{Cp}_2\text{ZrH}_2$  avec le réactif de Schwartz peut expliquer la formation du produit secondaire **377**. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que les sources d'hydruures utilisées pour éviter la formation de  $\text{Cp}_2\text{ZrH}_2$  sont coûteuses et donc probablement pas utilisées par les fournisseurs. Il s'agit de composés de type Red-Al plus encombrés comme le  $\text{LiAl}(\text{O-}i\text{-tert-Bu})_3\text{H}$  ou le  $\text{Na}(\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2)$ . Toutefois,  $\text{Cp}_2\text{ZrH}_2$  peut être transformé en  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$  par ajout de chloroforme.



**Figure 155 : Synthèse du réactif de Schwartz avec  $\text{LiAlH}_4$**

Lorsque la vinylsulfone **376** est mise en réaction avec **360**, le couplage escompté n'a pas lieu non plus. Les produits formés ressemblent à ceux formés lorsque l'allylsulfone est utilisée, ils ne sont pas caractérisés mais n'ont pas le squelette du produit souhaité.

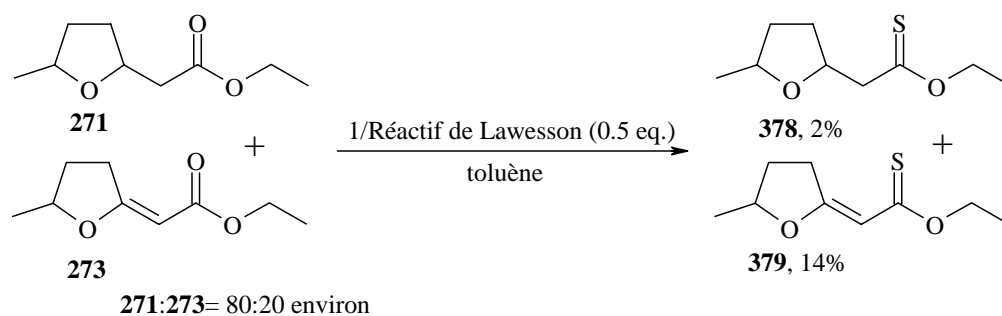
En conclusion, une seule méthode efficace a été trouvée pour substituer l'iode de **360** par une ramification allylique, il s'agit de la réaction radicalaire avec  $\text{Bu}_3\text{SnAl}$  en présence d'AIBN.

## 17. Alkylation *via* des thione-esters

Les méthodes d'alkylation de **275** en une étape avec le KHMDS comme base, ainsi que l'alternative *via* l'iodocyclisation 5-exo n'ont pas donné de chimiosélectivité et/ou diastéréosélectivité suffisantes. L'alkylation '*pseudo* directe' *via* un énolate de thionyle (aussi appelé ènethiolate ou thioénolate) doit être étudiée comme méthode alternative. Notre hypothèse est que les thioénolates pourraient être moins sensibles que les énolates à l'élimination par réaction de rétro-Michael intramoléculaire.

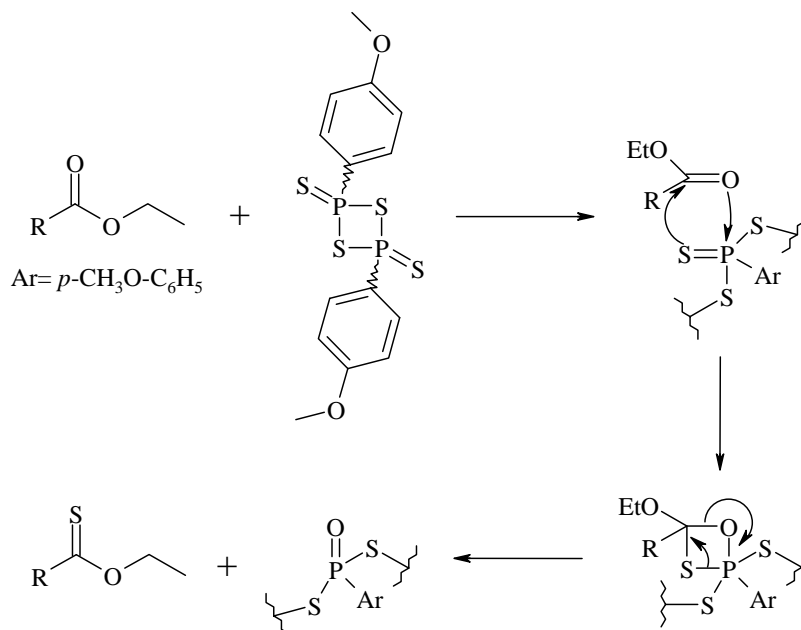
### 17.1. Thionation des esters

Il faut donc préalablement transformer la fonction ester en thione-ester de *O*-alkyle, par une réaction de thionation. Le modèle **271** est mis en réaction avec 1 équivalent de réactif de Lawesson<sup>[260, 261]</sup> à reflux de l'*o*-xylène pendant 16 heures. Avant la réaction, l'*o*-xylène est séché avec distillation au reflux connecté à un appareil de Dean-Stark pour éviter la présence d'eau. L'analyse par RMN <sup>1</sup>H indique que la conversion est faible. Le thione-ester de *O*-éthyle **378** est isolé avec un rendement n'excédant pas 10% après chromatographie sur silice. Le produit **378** ne s'avère malheureusement pas très stable. La haute température nécessaire pour la réaction peut donc dégrader le produit au fur et à mesure de sa formation. Aussi, la chromatographie nécessaire pour éliminer le réactif de Lawesson et ses dérivés est longue, ce qui peut également causer une perte de produit. La réaction est donc effectuée dans du toluène, avec le minimum théorique de réactif de Lawesson nécessaire, soit 0.5 équivalent (Figure 156). Le rendement en **378** n'est que de l'ordre de 2%.



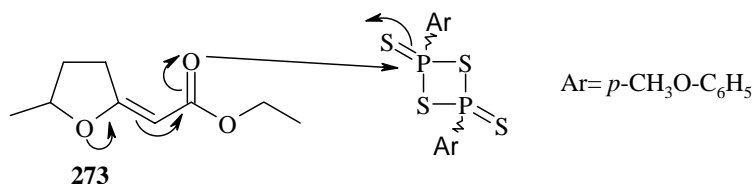
**Figure 156 : Thionation du mélange de 271 et 273**

Sur le mélange de **271** et **273**, nous observons que **273** est bien plus réactif puisque le rendement en **379** est presque quantitatif. Ce résultat confirme l'hypothèse mécanistique acceptée pour le réactif de Lawesson (Figure 157).



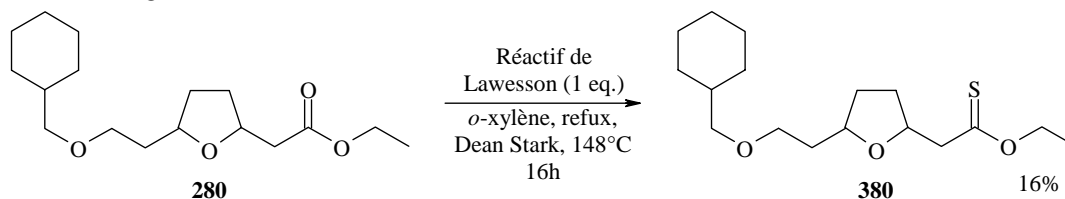
**Figure 157 : Mécanisme proposé pour la thionation d'esters par le réactif de Lawesson, *via* une oxathiaphosphétane**

En effet, la première étape est probablement une attaque nucléophile du carbonyle sur le réactif de Lawesson. Cette première attaque est plus facile pour le composé **273** grâce à la conjugaison de l'ester avec la double liaison. Grâce à cette conjugaison, l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **273** est un meilleur nucléophile que **271**. Pour que la nucléophilie puisse jouer un rôle sur la transformation, cette première étape du mécanisme doit *a priori* être l'étape déterminante (Figure 158).



**Figure 158 : Première étape postulée pour la réaction de thionation de 273**

Les faibles rendements peuvent aussi être dus à la volatilité des produits, une partie peut donc être perdue pendant l'évaporation du solvant. Le modèle **280**, moins volatil que **271**, est utilisé dans les conditions ayant mené au thione-ester **378** avec un rendement de 10%. Dans ces conditions, le rendement en **380** est de 16%, ce qui est mieux mais encore largement insuffisant (Figure 159).



**Figure 159 : Thionation de 280**

L'autre réactif connu pour les réactions de thionation est le  $P_2S_5$  (en fait le  $P_4S_{10}$ )<sup>[262]</sup>. Ce réactif est parfois utilisé à reflux du THF, dont le point d'ébullition est plus bas que ceux des solvants aromatiques dans lesquels le réactif de Lawesson est employé<sup>[263]</sup>. Toutefois, cet ancien réactif de thionation produit en général des rendements plus faibles que le réactif de Lawesson. Cependant, une étude récente<sup>[264]</sup> a prouvé que le  $P_4S_{10}$ , couplé à un excès d'hexaméthylidisiloxane (HMDO), peut conduire à des rendements supérieurs au réactif de Lawesson (Tableau 19). Aussi, les gammes de solvants et de températures utilisées sont larges (reflux du xylène, toluène, benzène, MeCN,  $CHCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ; HMPA à 80 ou 110°C;  $CH_2Cl_2$  à T.A.). La méthode développée a pour avantage que les produits secondaires dérivant du système  $P_4S_{10}$ /HMDO peuvent être éliminés par un traitement aqueux ou par une filtration, alors que le réactif de Lawesson requière une purification sur gel de silice.

**Tableau 19 : Illustration de l'efficacité du système  $P_4S_{10}$ /HMDO<sup>[264]</sup>**

|   |           |
|---|-----------|
|   |           |
| Conditions                                | Rendement |
| $P_4S_{10}$ (0.25 eq.)/HMDO (1.7 eq.), 4h | 87%       |
| $P_4S_{10}$ (0.25 eq.), 4h                | 76%       |
| Réactif de Lawesson (0.5 eq.), 8h         | 35%       |

Après étude de divers composés carbonylés, les auteurs ont conclu que 0.25 à 0.33 équivalents de  $P_4S_{10}$  et trois à quatre équivalents de HMDO par rapport à l'ester doivent être utilisés. L'excès nécessaire de HMDO peut être attribué à sa relative volatilité au reflux des aromatiques (xylène, toluène). Aussi, les esters d'éthyle semblent moins réactifs que leurs analogues de méthyle et d'isopropyle, sans raison précise. Le traitement aqueux doit être tamponné par une base à cause des dérivés de l'acide phosphorique générés. Le mécanisme réactionnel n'est quant à lui pas clairement élucidé.

Le système  $P_4S_{10}$ /HMDO est utilisé sur **271** et **275** (Tableau 20). Etant donné la sensibilité et la volatilité des thione-esters formés, le toluène et l'*o*-xylène sont éliminés après traitement par distillation à 40°C sous 30 à 50 mmHg. Les rendements sont toujours faibles, mais ils sont améliorés et fournissent assez de thione-ester pour les tester dans l'étape suivante. Les meilleurs résultats sont obtenus dans du toluène comme solvant, **378** et **383** sont respectivement isolés avec 42% et 34% de rendement. La conversion n'est pas totale, mais elle est plus du double du rendement, c'est donc pendant la chromatographie que les thione-esters sont perdues. En suivant le traitement avec  $K_2CO_3$ /acétone/ $H_2O$  décrit par les auteurs, l'analyse de l'huile résiduelle montre uniquement la présence de **383** et de **275** n'ayant pas réagi dans un rapport 70:30. Il n'y a pas d'impureté sinon des traces de toluène, et surtout, il n'y a pas de perte massique. En vue d'essais sur la nonactine **8a**, il n'y aura probablement pas besoin de purification sur gel de silice pour cette étape. Par chromatographie en phase gazeuse ainsi qu'en RMN  $^1H$ , on observe que le rapport entre les isomères est inchangé pendant cette réaction.

**Tableau 20 : Thionation des modèles 271 et 275 par P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>/HMDO**

| <b>271</b> , R=H<br><b>275</b> , R=CH <sub>3</sub> |                  | <b>378</b> , R=H<br><b>383</b> , R=CH <sub>3</sub> |                         |                                |
|--|------------------|--|-------------------------|--------------------------------|
| R  | Solvant          | Temps  | Conversion <sup>a</sup> | Rendement                      |
| H  | toluène          | 16h  | -                       | <b>378</b> , 42% <sup>b</sup>  |
| CH <sub>3</sub>                                    | toluène          | 16h  | 70%                     | <b>383</b> , 30% <sup>b</sup>  |
| CH <sub>3</sub>                                    | toluène          | 16h  | 70%                     | <b>383</b> , 100% <sup>c</sup> |
| CH <sub>3</sub>                                    | toluène          | 20h  | 75%                     | <b>383</b> , 34% <sup>b</sup>  |
| CH <sub>3</sub>                                    | <i>o</i> -xylène | 17h  | 60%                     | <b>383</b> , 27% <sup>b</sup>  |
| CH <sub>3</sub>                                    | MeCN             | 20h  | 15%                     | -                              |

<sup>a</sup> déterminée par RMN <sup>1</sup>H

<sup>b</sup> isolé par chromatographie

<sup>c</sup> d'après la masse obtenue après traitement

La réaction de thionation est tentée sur le dimère **306**. Lorsque **306** est porté à reflux 22 heures en présence de 0.37 équivalent de P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> et quatre équivalents de HMDO, l'analyse RMN <sup>1</sup>H après traitement indique une conversion quasi nulle. Dans une deuxième tentative, les proportions de P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> et de HMDO sont doublées, la conversion d'au moins une des deux fonctions ester en thione-ester est de l'ordre de 15%, d'après la RMN <sup>1</sup>H. La thionation semble donc encore plus difficile sur le dimère **306** que sur **271** et **275**.

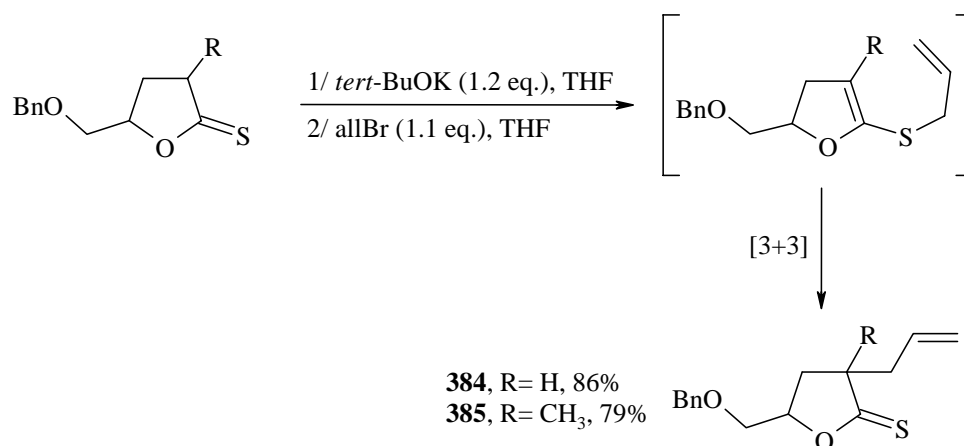
## 17.2. Alkylation *via* des thione-énolates

Une étude reportée dans la littérature montre que les thioénolates sont à l'origine de C-alkylations sélectives 1,4 (couplages de type Michael) avec la cyclopenténone [265], ceci est important car avec les énones il est donc possible d'éviter la S-alkylation. D'après les auteurs, les énethiolates de thione-esters, thione-esters et thioamides sont de bons nucléophiles vis-à-vis des énones puisqu'ils réagissent rapidement à -78°C. Par contre, les énethiolates de dithioesters requièrent des températures supérieures. Dans la plupart des cas, la régiosélectivité est celle énoncée dans le Tableau 21.

**Tableau 21 : Régiosélectivité pour les réactions de thioénolates avec des énones** [265]

|            |                             |              |
|------------|-----------------------------|--------------|
|            | addition 1,4                | addition 1,2 |
| C-addition | Dithioesters, Thione-esters | Thioamides   |
| S-addition | Thiocétones                 |              |

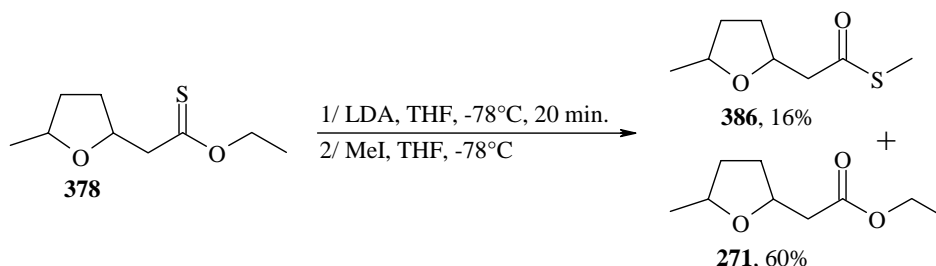
Avec des halogénures d'allyle iodés et bromés, nous selon Pearson [57], la S-alkylation prime sur la C-alkylation, mais un réarrangement de Claisen [3+3] donne indirectement la C-alkylation voulue (Figure 160) [266]. L'étude proposée par les auteurs est limitée aux lactones.



**Figure 160 : Séquence thio-énolisation/[3+3] sur des thione-lactones** <sup>[266]</sup>

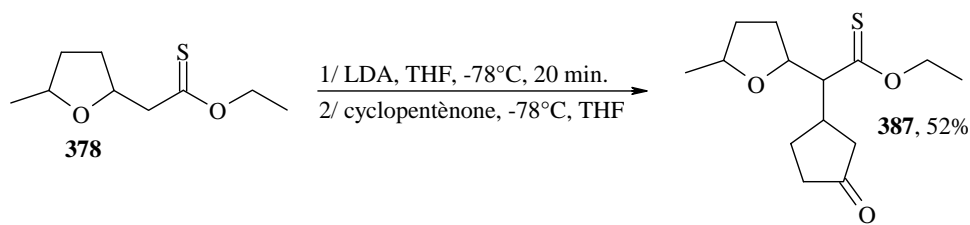
Par analogie avec les énolisations effectuées sur nos modèles, le contre cation de la base utilisée peut influencer le comportement des énolates générés. Dans le but de ne générer que des thioénolates, il vaut mieux utiliser une base qui soit suffisamment forte pour générer un thioénolate, mais qui soit relativement inerte vis-à-vis des esters.

D'abord, le thione-ester **378** est mis en réaction avec du LDA généré *in situ* et du MeI pour tenter de piéger et mettre en évidence le thioénolate, par une *S*-alkylation (Figure 161). Le MeI fournit effectivement une *S*-alkylation, mais le thioénolate de *S*-méthyle se réarrange en composé **386**, qui est isolé avec 16% de rendement. Aussi, le thione-ester n'ayant pas réagi s'hydrolyse pour redonner 60% de l'ester **271**. La formation de **386** est assez surprenante et la reproductibilité de cette réaction n'est pas vérifiée.



**Figure 161 : Réactivité de 378 avec le LDA et le MeI**

Ensuite, **378** est mis en réaction dans les conditions décrites dans la littérature <sup>[265]</sup>, la base est le LDA généré *in situ*, l'électrophile la cyclopentènone (Figure 162). Le composé **387** est isolé avec un rendement acceptable de 52%, sous la forme de deux couples d'énantiomères majoritaires ( $\approx 75 : 25$ ) d'après la RMN <sup>1</sup>H. Toutefois, la conversion n'est pas totale, et le changement de proportion *cis* : *trans* prouve que la réaction de rétro-Michael intramoléculaire a au moins partiellement lieu. Une petite quantité de **378** est récupérée pendant la chromatographie, le rapport *cis* : *trans* de l'ordre de 90 : 10 avant réaction passé à 70 : 30. Nous ne pouvons alors pas parler de produit de départ n'ayant pas réagi puisque la déprotonation a lieu. Une manière d'expliquer le changement de la proportion entre les deux diastéréoisomères du produit de départ est d'évoquer une séquence ouverture du cycle suivie d'une refermeture du cycle (ou rétro Michael suivi de Michael). Par contre nos données ne permettent pas d'exclure d'autres explications.



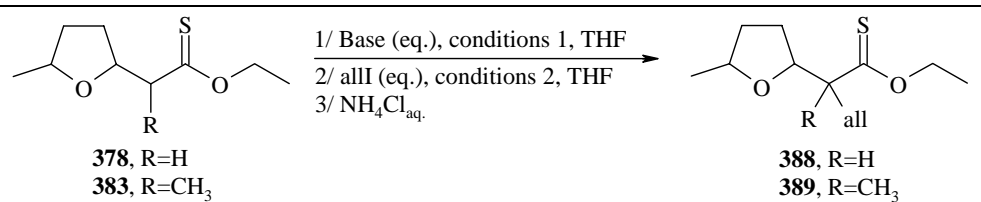
**Figure 162 : Alkylation de 378 avec le LDA et la cyclopentènone**

Dans les mêmes conditions, l'iodure d'allyle est utilisé comme électrophile, on obtient 62% de rendement en **388**, et 25% de **378** sont récupérés (Tableau 22). Les rapports isomériques n'ont pas été déterminés pour cette expérience. Avec le LDA comme base, les pertes massiques sont donc minimales, même après colonne chromatographique.

La base *tert*-BuOK est ensuite utilisée dans les conditions de la littérature <sup>[266]</sup> Le thioénolate est généré à  $-78^{\circ}\text{C}$ , la température remonte à  $-10^{\circ}\text{C}$ , puis est redescendue à  $-78^{\circ}\text{C}$  avant l'ajout de l'électrophile. La conversion est totale (Tableau 22), il n'est donc pas nécessaire d'essayer le KHMDS qui est aussi une base potassique encore plus forte. Toutefois, les pertes massiques sont un peu plus importantes qu'avec le LDA. Deux fois deux couples d'énantiomères de **388** sont isolés (56 et 3%) par chromatographie. Les quatre isomères de **388** possibles sont donc formés dans ces conditions, dont deux sont majoritaires. Si la réaction de rétro-Michael intramoléculaire a lieu, alors l'équilibre entre le thioénolate (forme cyclique) et la forme acrylique est *a priori* déplacé dans le sens du thioénolate. Le thione-ester  $\alpha$ -méthylé **383** est lui aussi mis en réaction, les rendements sont du même ordre de grandeur, voire même supérieurs (66 et 20%). Les quatre isomères possibles sont aussi formés. Contrairement au cas des esters, il est donc tout aussi facile d'alkyler un thione-ester  $\alpha$ -méthylé, cette méthode permet donc créer le centre quaternaire que nous voulons introduire dans la nonactine **8a**.

Pour augmenter la diastéréosélectivité, le thioénolate de **383** est maintenu à  $-78^{\circ}\text{C}$ , sans remonter la température. La conversion est toujours totale. Ces conditions plus douces permettent une augmentation du rendement et de la diastéréosélectivité. Le rendement de 85% est reproductible. En plus, seulement deux couples d'énantiomères sont formés en proportion 90 : 10, d'après la RMN  $^1\text{H}$  (87 : 13 d'après la CG, voir paragraphe 22.24.2). D'après la GC, le rapport initial du mélange de **383** employé était de 94 : 6 en faveur des isomères *cis*. L'étude de la diastéréosélectivité (paragraphe 18) révélera que l'isomère **389** majoritaire est *cis* comme souhaité ! En maintenant la température d'énolisation à  $-78^{\circ}\text{C}$ , la principale impureté à enlever lors de la chromatographie est l'excès d'iodure d'allyle. Par évaporation plus poussée, **389** peut être obtenu avec un rendement quantitatif sans chromatographie (Tableau 22). La réaction de type rétro-Michael ne produit donc qu'un faible enrichissement en isomères *trans*, l'alkylation *via* des thione-esters peut être en principe applicable à la nonactine **8a**.

**Tableau 22 : Alkylation de 378 et 383 avec le *tert*-BuOK et l'iodure d'allyle**

|  |                         |                      |                   |  |                      |
|--|-------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|
| R  | Base (eq.)              | Conditions 1         | Conditions 2      | Rendement (%-ratio <sup>a</sup> )      | Réactif récupéré (%) |
| H  | LDA (1.2)               | -78°C, 30 min.       | -78 à -10°C, 2 h  | 62 (-) <sup>b</sup>                    | 25 <sup>b</sup>      |
| H  | <i>tert</i> -BuOK (1.3) | -78 à -10°C, 30 min. | -78 à -10°C, 1h30 | 56 (70:30)<br>3 (65:35)                | 0                    |
| CH <sub>3</sub>  | <i>tert</i> -BuOK (1.3) | -78 à 7°C, 30 min.   | -78 à 10°C, 1h20  | 66 (65:35)<br>env. 20 (-) <sup>c</sup> | 0                    |
| CH <sub>3</sub>  | <i>tert</i> -BuOK (1.6) | -78°C, 30 min.       | -78 à 0°C, 1h20   | 85 <sup>d</sup> (90:10)                | 0                    |

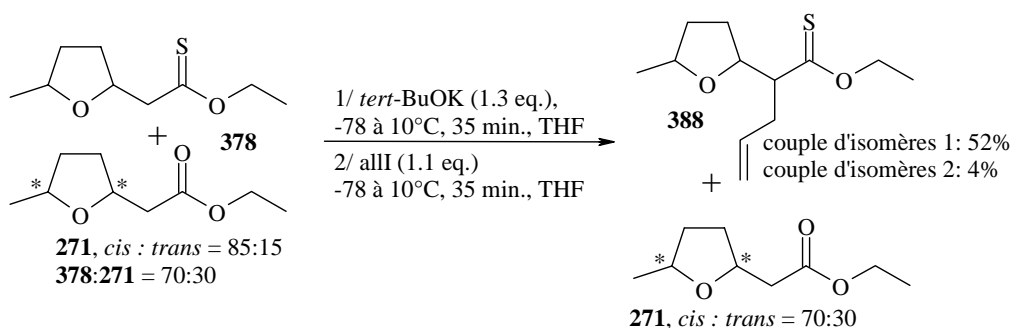
<sup>a</sup> rapport entre les deux couples d'énantiomères, d'après la RMN <sup>1</sup>H

<sup>b</sup> rapport *cis* : *trans* non déterminé

<sup>c</sup> fraction contenant quelques impuretés, rapport isomérique non déterminé pour cette fraction

<sup>d</sup> quantitatif si isolé sans chromatographie

Des réactions bien connues tels que la condensation de Claisen prouve qu'un alcoolate peut également déprotonner en  $\alpha$  d'une fonction ester. En effet, en vue d'essais sur la nonactine **8a**, le dernier problème est que l'étape précédente de thionation n'est pas effectuée avec conversion totale. Toutefois, une quantité de *tert*-BuOK égal au nombre de fonctions thione-ester pourrait apporter la sélectivité souhaitée vis-à-vis des fonctions ester encore présentes. Dans cette optique, la réaction d'alkylation avec du *tert*-BuOK de -78 à 10°C est testée sur un mélange thione-ester **378** et l'ester **271** respectivement en proportions 70 : 30, non purifié par chromatographie (Figure 163). La réaction de type rétro-Michael intramoléculaire sur **271** n'est pas évitée dans ces conditions. En effet, une partie de l'ester **271** n'est pas récupéré et on observe un enrichissement en l'isomère *trans* (de 10 à 30%). Aussi, on identifie des traces de l'acrylate **308**, et surtout du composé **309**.


**Figure 163 : Alkylation sur un mélange 70 : 30 de 378 et 271**

Plus tard, la réaction d'alkylation avec le *tert*-BuOK en maintenant la température à -78°C est testée sur un mélange de **383** et **275** (50 : 50). Utilisant 1.05 équivalents de *tert*-BuOK, l'acrylate **330** est formé en petite quantité, 7.4% du mélange. Il reste aussi 12.3% de thione-ester **383** n'ayant pas réagi. Lorsqu'une quantité sous-stoechiométrique de base est utilisée

(0.85 équivalent *tert*-BuOK), la quantité d'ester **275** affectée est un peu plus faible puisque l'acrylate **330** représente 4.6% du mélange. Cependant, la conversion en thione-ester **383** est également plus faible (Tableau 23). Globalement, les rapports *cis* : *trans* des produits **275**, **383** et **389** restent de l'ordre de 90 : 10.

**Tableau 23 : Alkylation sur un mélange 50 : 50 de **383** et **275****

| eq. de <i>tert</i> -BuOK | <b>275</b> : <b>383</b> : <b>330</b> : <b>389</b> <sup>a</sup> |
|--------------------------|--|
| 1.05                     | 46 : 12.3 : 7.4 : 34.3   |
| 0.85                     | 32.3 : 32.6 : 4.6 : 30.5                                       |

<sup>a</sup> rapport déterminé par GC

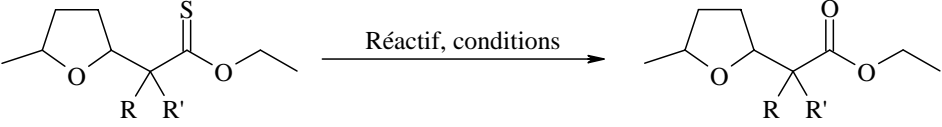
### 17.3. Régénération de la fonction ester

Une fois la ramification allylique greffée sur les thione-esters, il faut régénérer la fonction ester. Plusieurs méthodes sont proposées dans la littérature. En 1998, Corsaro et Pistara<sup>[267]</sup> reportent toutes les méthodes connues à cette date pour la conversion de groupes thiocarbonyles en groupes carbonyles. Les méthodes les plus courantes sont des méthodes oxydatives, les plus anciennes par des réactifs inorganiques, les plus récentes par des réactifs moins agressifs, comme le *m*-CPBA. Nos modèles possédant une double liaison, le *m*-CPBA est à priori à proscrire. Pourtant, un exemple sur un substrat possédant une double liaison est décrit. D'autres méthodes utilisent des réactifs susceptibles de réagir avec la double liaison greffée, comme le HCl, Br<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub> ou l'oxone. Les méthodes décrites pouvant ne pas interagir avec la double liaison sont par exemple le P(OMe)<sub>3</sub> ou le Fe(CO)<sub>5</sub>, et l'hydrazine.

Dans un premier temps, le P(OMe)<sub>3</sub> et le Fe(CO)<sub>5</sub> sont testés<sup>[268]</sup>. Lorsque **378** est chauffé à 105°C dans du P(OMe)<sub>3</sub> comme solvant, l'analyse du milieu réactionnel révèle l'hydrolyse de la fonction ester. Dans un second essai, **378** est chauffé à 105°C dans du toluène en présence de 1.5 équivalents de Fe(CO)<sub>5</sub>, l'analyse du milieu réactionnel montre qu'après seize heures, la conversion stagne à 70%. Avec du *m*-CPBA<sup>[269]</sup> dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 25°C, la conversion est totale en deux heures. Puisque le *m*-CPBA donne les meilleurs résultats, ce réactif est utilisé sur le substrat possédant la double liaison **388**, avec succès mais un rendement insuffisant de 28% en **321** est obtenu. La transformation de **389** exige un temps de réaction plus long pour obtenir un résultat semblable, avec 29% en **329** en 22 heures. Avec le *m*-CPBA, une élution de la colonne chromatographique avec un mélange AcOEt/MeOH montre la présence d'impuretés très polaires sans double liaison, le *m*-CPBA n'est donc pas inerte vis-à-vis de la double liaison de **388** et **389**. Pour tenter d'améliorer les rendements, une méthode plus récente, avec l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) est effectuée sur **383**, mais bien que la réaction soit exothermique au début, la conversion n'est que de 35%. Des dérivés de l'étain, le (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>O et le Bu<sub>2</sub>SnO, sont testés à reflux du dioxane<sup>[270]</sup>. Avec du (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>O, la réaction est suivie par CCM et RMN <sup>1</sup>H de prélèvements du milieu réactionnel. Plusieurs ajouts successifs permettent une conversion totale en **378** tout comme en **389**, mais la purification par colonne chromatographique est délicate et il reste des dérivés du tributylétain. Après une rapide optimisation, le rendement en **329** est de 64% en 48 heures. Avec du Bu<sub>2</sub>SnO utilisé sur **389** dans du dioxane, le milieu est hétérogène. Après un certain temps, la réaction n'évolue plus, même si des quantités supplémentaires de Bu<sub>2</sub>SnO sont ajoutées. Par contre, le mélange de **389** et **329** peut être purifié par simple filtration sur quelques grammes d'un mélange célite/silice. De ce fait, la réaction peut être effectuée deux fois assez facilement, pour atteindre une conversion de plus de 95%, et 50% de rendement en **329**. Ce rendement de 48% est un rendement global sur deux étapes avec l'étape précédente d'alkylation du thione-

ester. Tous ces essais sont résumés dans le Tableau 24. La régénération de la fonction ester de nos modèles peut donc être effectuée avec des réactifs inertes vis-à-vis de la double liaison, même s'il est difficile d'avoir une conversion totale. Cette conversion des thione-esters en esters n'affecte pas la configuration relative de la jonction de cycle.

**Tableau 24 : Conversion des thione-esters en esters**

|    |                 |                                     |  |                             |                            |
|--|-----------------|-------------------------------------|--|-----------------------------|----------------------------|
| <p> <b>378</b>, R= R'= H<br/> <b>383</b>, R= H, R'= CH<sub>3</sub><br/> <b>388</b>, R= H, R'= all<br/> <b>389</b>, R= CH<sub>3</sub>, R'= all                 </p> |                 |                                     |  |                             |                            |
| <p> <b>271</b>, R= R'= H<br/> <b>275</b>, R= H, R'= CH<sub>3</sub><br/> <b>321</b>, R= H, R'= all<br/> <b>329</b>, R= CH<sub>3</sub>, R'= all                 </p> |                 |                                     |  |                             |                            |
| R  | R'              | Réactif                             | Conditions                                   | Conversion <sup>a</sup> (%) | Rendement <sup>b</sup> (%) |
| H  | H               | P(OMe) <sub>3</sub>                 | 105°C  | 100                         | 0                          |
| H  | H               | Fe(CO) <sub>5</sub>                 | toluène, 105°C, 16h                          | 70                          | -                          |
| H  | H               | <i>m</i> -CPBA                      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C, 2h   | 100                         | 55                         |
| H  | all             | <i>m</i> -CPBA                      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C, 4h30 | ≈95                         | 28                         |
| CH <sub>3</sub>  | all             | <i>m</i> -CPBA                      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> à 20°C, 22h  | 90                          | 29                         |
| H  | CH <sub>3</sub> | TFAA                                | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C, 4h   | ≈35                         | -                          |
| H  | H               | (Bu <sub>3</sub> Sn) <sub>2</sub> O | dioxane à reflux, 15h                        | 100                         | 43                         |
| CH <sub>3</sub>  | all             | (Bu <sub>3</sub> Sn) <sub>2</sub> O | dioxane, reflux, 48h                         | 100                         | 64                         |
| CH <sub>3</sub>  | all             | Bu <sub>2</sub> SnO                 | dioxane, reflux, 8 jours <sup>c</sup>        | >95                         | 48 (2 étapes)              |

<sup>a</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> isolé par colonne chromatographique

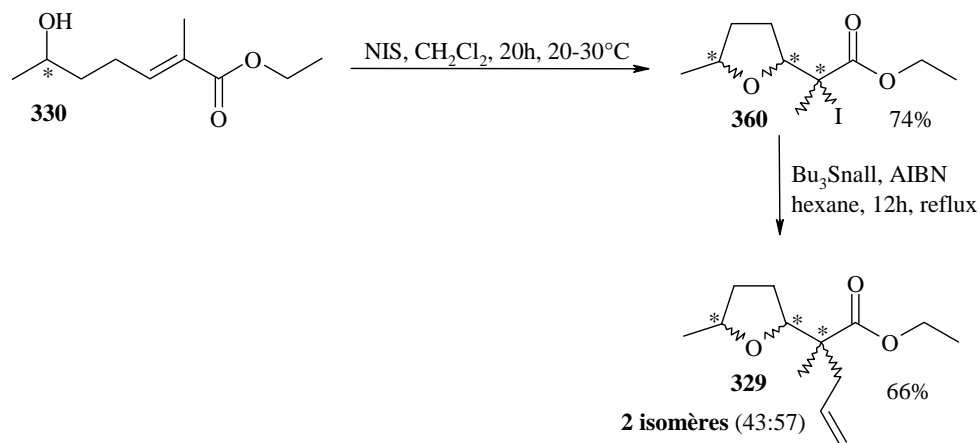
<sup>c</sup> temps total pour les deux réactions successives nécessaires

## 18. Etude de la diastéréosélectivité

Trois méthodes ont été développées pour introduire une ramification allylique en  $\alpha$  de nos modèles (paragraphe 14, 16 et 17). Le modèle alkylé **329** peut exister sous la forme de quatre couples d'énantiomères, puisqu'il comporte trois centres asymétriques. Parmi ces quatre couples d'énantiomères, deux sont 2,5-*cis*-disubstitués (*cis*) au niveau de la jonction de cycle du tétrahydrofurane, et les deux autres sont 2,5-*trans*-disubstitués (*trans*). Pour chacune des trois méthodes, seulement deux des quatre couples de diastéréoisomères sont obtenus. En vue d'application d'une des trois méthodes sur la nonactine **8a**, ce sont les isomères *cis* qui sont nos cibles. Nous avons développé des méthodes afin de déterminer la nature de la jonction de cycle des deux couples d'énantiomères obtenus pour chacune des trois méthodes.

### 18.1. Diastéréosélectivité de la méthode d'alkylation *via* une réaction de rétro-Michael intramoléculaire

Rappelons que la synthèse de **329** paragraphe 16.2, à partir de l'acrylate **330** donne deux couples d'énantiomères de **329** dans un rapport de 57:43 d'après la CG, soit environ 55:45, (Figure 164). D'après le mécanisme proposé<sup>[103]</sup>, cette méthode mène à un isomère *cis* et à un isomère *trans*. Les deux isomères que nous avons obtenus ne sont pas séparables par chromatographie dans les éluants testés. Les deux protons liés au groupe méthine du cycle ayant des déplacements chimiques très proches pour les deux isomères, nous ne sommes pas capables de déterminer la nature de la jonction de cycle par une expérience NOESY. Ces molécules étant des huiles, il n'est pas possible de déterminer la configuration relative par diffraction des rayons X. **329** n'est pas connu dans la littérature. Nous ne pouvons pas déterminer la configuration relative en comparant nos spectres avec des données de la littérature comme cela était fait auparavant pour la détermination des structures de la nonactate de méthyle<sup>[106]</sup> (paragraphe 5.1).

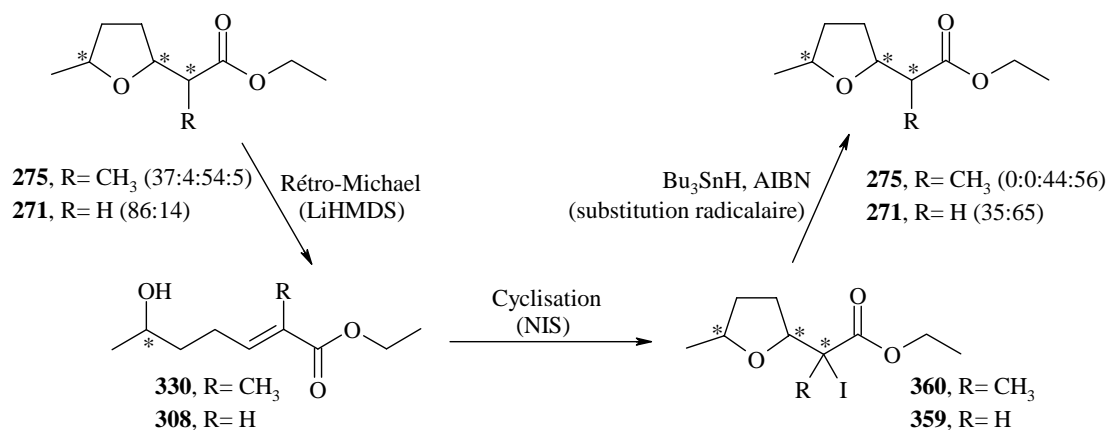


**Figure 164 : Rappel de la synthèse de 329 en deux étapes à partir de 330**

Les expériences suivantes permettent d'obtenir des informations qui elles mêmes permettent d'attribuer d'une manière provisoire la configuration relative des jonctions de cycles. Le produit de départ **275** est présent sous la forme de quatre couples d'énantiomères, le rapport relatif des quatre diastéréoisomères est : 37:4:54:5. La séquence des quatre diastéréoisomère correspond aux temps de rétentions croissants en CG (Figure 165). Sachant que **275** a été

synthétisé par hydrogénation catalytique du furane **246**, les deux isomères majoritaires sont très probablement *cis* (soient le premier, *cis1*, à 37% et le troisième, *cis2*, à 54%). Aussi, les deux isomères minoritaires sont très probablement *trans* (soient le deuxième, *trans1*, à 4% et le quatrième, *trans2*, à 5%). Le rapport global *cis:trans* est donc de 91:9. La substitution radicalaire sur le dérivé iodé **360** est effectuée avec l'hydrure de tributylétain ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) à la place de  $\text{Bu}_3\text{SnAl}$  (Figure 165). Le produit **275** final lui, est présent sous forme de deux isomères seulement, de rapports respectifs 0:0:44:56, par temps de rétentions croissants. Les deux temps de rétention sont semblables à *cis2* (le troisième à 44%) et à *trans2* (le quatrième à 56%) du produit de départ **275**. On obtient ainsi un rapport total *cis:trans* de 44:56, qui est du même ordre que pour **329** (43:57).

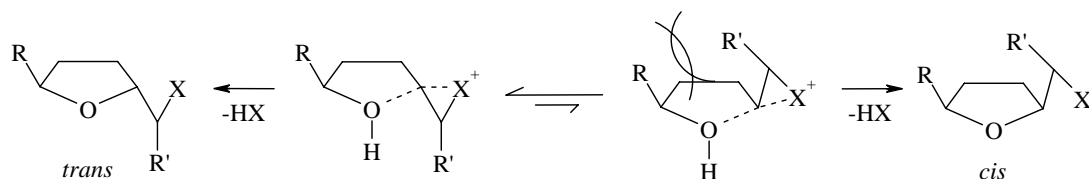
La même stratégie est employée sur **271**, dont les carbones de la jonction de cycle présentent les deux seuls centres asymétriques. Après réduction de **359** par  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , le rapport initial *cis:trans* de 85:15 de **271** passe à 35:65 (Figure 165), soit un enrichissement en isomère *trans*.



**Figure 165 : Chemin réactionnel permettant de comparer la diastéréosélectivité à partir de **271** et **275****

Dans le cas de **271**, la diastéréosélectivité peut également être déterminée avec précision par RMN  $^1\text{H}$ . Le signal du HC en  $\beta$  de la fonction ester de l'isomère *trans* **271** est plus déblindé celui de l'isomère *cis* **271** (4.40 contre 4.21 ppm). Ainsi les rapports *cis:trans* de 85:15 au départ 35:65 et au final sont confirmés.

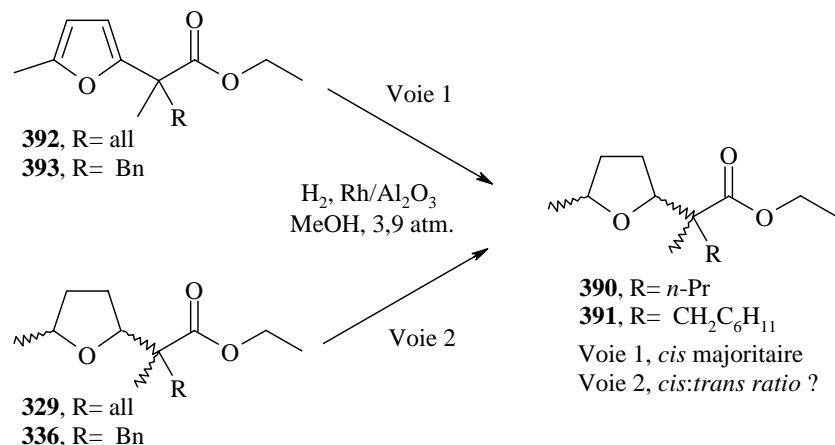
L'isomère *trans*, le plus stable thermodynamiquement<sup>[91]</sup>, est majoritaire dans les deux cas. D'une façon générale, plus l'encombrement stérique provoqué par les deux chaînes latérales est important, plus la jonction de cycle *trans* est favorisée<sup>[107]</sup> (Figure 166).



**Figure 166 : Schéma général pour la stéréosélectivité de la cyclisation**

18.2. Synthèse sélective d'analogues 2,5-*cis* disubstitués

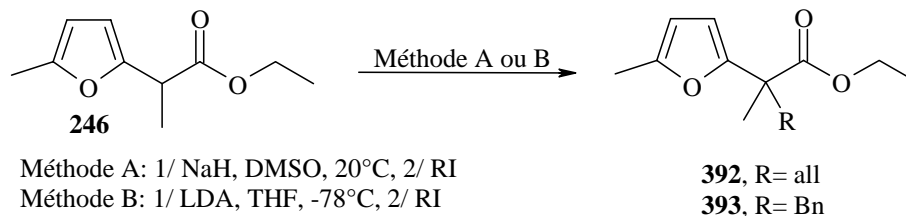
Pour déterminer la configuration relative de la jonction de cycle des différents isomères obtenus, nous nous basons sur une méthode de corrélation par voie chimique. Les composés **390** et **391** synthétisés par hydrogénation catalytique de leurs précurseurs furaniques **392** et **393**, doivent être majoritairement *cis* (Figure 167, Voie 1). Il suffit alors de synthétiser **390** et **391** par réduction de la double liaison ou du noyau aromatique des composés **329** et **336**, et de comparer les données analytiques (CG, RMN) des produits obtenus pour les différentes méthodes (Figure 167, Voie 2).



**Figure 167** : Méthode générale pour déterminer la jonction de cycle des isomères de **329** et **336** obtenus par les différentes méthodes

 18.2.1. Synthèse sélective d'analogues 2,5-*cis* disubstitués

Il faut dans un premier temps synthétiser **392** et **393**. Pour cela, **246** est traité en milieu basique afin de générer l'énolate correspondant, puis l'iodure d'allyle ou l'iodure de benzyle sont utilisés comme électrophiles. La réaction est assez facile du fait de l'acidité du proton de **246** en  $\alpha$  de la fonction ester et du furane. Deux méthodes sont trouvées, la première, facile à mettre en œuvre, utilise comme base le NaH dans du DMSO à 20°C (Figure 168, méthode A). La deuxième utilise comme base le LDA généré *in situ* dans du THF à -78°C (Figure 168, méthode B). Avec l'iodure d'allyle ou l'iodure de benzyle comme électrophiles, les produits **392** et **393** sont synthétisés par les deux méthodes. Toutefois par la méthode A, les produits **392** et **393** sont isolés en présence de quelques impuretés avec seulement 56% et 60% de rendement après purification par chromatographie. Par contre par la méthode B, les produits sont parfaitement purs, et les rendements sont de 93% et 88%.



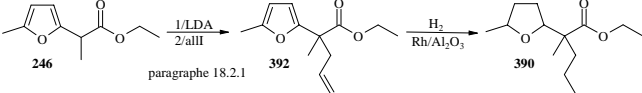
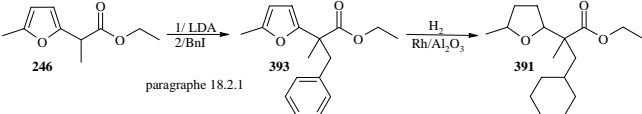
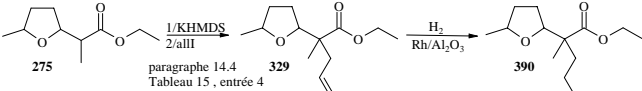
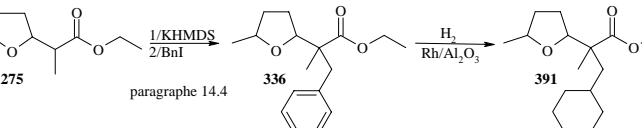
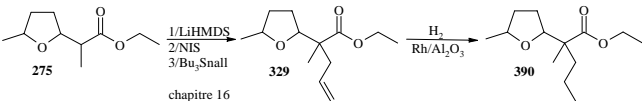
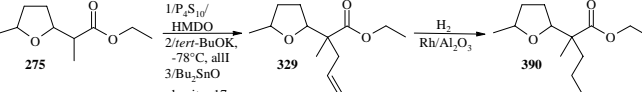
| R   | Méthode | Rendement |
|-----|---------|-----------|
| all | A       | 56%       |
| all | B       | 93%       |
| Bn  | A       | 60%       |
| Bn  | B       | 88%       |

**Figure 168 : Synthèse de 392 et 393 dans deux conditions différentes**

### 18.2.2. Hydrogénation des différents produits d'alkylation et comparaison des diastéréoisomères obtenus

En appliquant les résultats de nos travaux sur les hydrogénations rapportées dans le chapitre 11, le rhodium sur alumine dans du MeOH sous une pression de 3.9 atmosphères d'hydrogène est choisi pour réduire toutes les insaturations présentes dans les molécules **392**, **393**, **329** et **336**. La réduction des produits **392** et **393** préparés en appliquant la méthode A ne donne aucun produit. La présence d'impuretés empoisonne probablement le catalyseur. Par contre, la réduction de **392** et **393** préparés avec méthode B, ainsi que les réductions de **329** et de **336** préparés par les différentes méthodes (Tableau 25) est un succès. Les composés **390** et **391** ainsi obtenus sont analysés en CG. La dénomination '1' et '2' des isomères *cis* et *trans* est arbitrairement attribuée par ordre croissant des temps de rétention.

**Tableau 25 : Méthode générale pour déterminer la jonction de cycle des isomères de 329 et 336 obtenus par les différentes méthodes**

|   | Méthode de synthèse  | Tr, rd <sup>a</sup>  |
|---|--|--|
| 1 |  <p>paragraphe 18.2.1</p>                        | 7.112 min, 54 %, <i>cis</i> 1<br>7.171 min, 1 %, <i>trans</i> 1<br>7.236 min, 44 %, <i>cis</i> 2<br>7.304 min, 1 %, <i>trans</i> 2 |
| 2 |  <p>paragraphe 18.2.1</p>                        | 11.346 min, 60%, <i>cis</i> 1<br>11.497 min, 40%, <i>cis</i> 2<br>(Rf différents) <sup>b</sup>                                     |
| 3 |  <p>paragraphe 14.4<br/>Tableau 15, entrée 4</p> | 7.235 min, 61 %, <i>cis</i> 2<br>7.306 min, 39 %, <i>trans</i> 2   |
| 4 |  <p>paragraphe 14.4</p>                          | 11.496, 60%, <i>cis</i> 2<br>11.561, 40%, <i>trans</i> 1 ou 2<br>(mêmes Rf) <sup>b</sup>   |
| 5 |  <p>chapitre 16</p>                              | 7.109 min, 43 %, <i>cis</i> 1<br>7.174 min, 57 %, <i>trans</i> 1   |
| 6 |  <p>chapitre 17</p>                              | 7.107 min, 85 %, <i>cis</i> 1<br>7.170 min, 15 %, <i>trans</i> 1   |

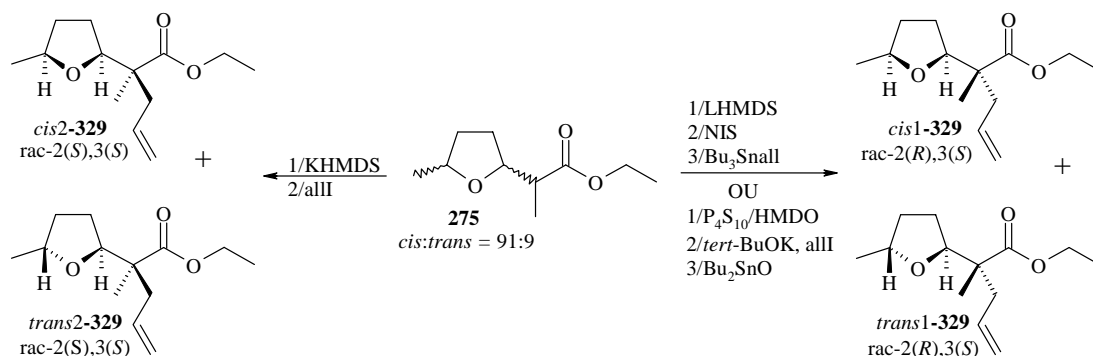
<sup>a</sup> Tr : temps de rétention, rd : rapport relatif entre les isomères, d'après la CG

<sup>b</sup> En CCM, les Rf des isomères *cis*1 et *trans*1 sont différents, ils ont été séparés par chromatographie. Par contre, *cis*2 a le même Rf qu'un des deux isomères *trans*

Les résultats montrent clairement que pour chacune des trois méthodes, un isomère *cis* et un *trans* sont formés. Les isomère *cis* et *trans* formés par les deux méthodes multi-étapes (Tableau 25, lignes 5 et 6) sont les mêmes, soient les *cis1* et *trans1*, la méthode directe *via* l'énolate avec le KHMDS (lignes 3 et 4) forme quant à elle les deux autres isomères, soit les *cis2* et *trans2*. Dans le cas de la méthode avec le KHMDS (lignes 3 et 4) et de la méthode *via* la réaction de rétro-Michael (ligne 5), l'isomère *trans* est majoritaire. Par contre, la méthode *via* l'alkylation du thione-ester à  $-78^{\circ}\text{C}$  (ligne 6) donne une sélectivité *cis:trans* de 85:15 en faveur du composé *cis* souhaité. Cette méthode semble être la seule qui soit suffisamment stéréosélective pour être applicable à la nonactine **8a**. Toutefois, le rapport global *cis:trans* du produit **275** de départ est de 91:9 et non de 85:15, il est donc probable que la réaction de rétro-Michael se produise au moins partiellement sur le thione-ester.

D'après la littérature <sup>[231]</sup> (paragraphe 16.3.2, Figure 149), la méthode utilisant la substitution radicalaire avec du  $\text{Bu}_3\text{SnI}$  et sans acide de Lewis (ligne 5) donne une configuration relative *rac-2(R),3(S)* sur les carbones en  $\alpha$  et  $\beta$  de la fonction ester. Par analogie, les isomères *cis1* et *trans1* sont probablement *rac-2(R),3(S)* également. Les isomères *cis2* et *trans2* obtenus avec le KHMDS (Tableau 25, lignes 3 et 4) sont probablement *rac-2(S),3(S)*. La configuration relative du produit *rac-2(S),3(S)* postulée est en accord avec la proposition de la Figure 124 (paragraphe 14.1), selon laquelle l'alkylation a lieu *via* la forme acrylique et un processus 5-*exo-trig*.

Les hypothèses que nous avons postulées pour décrire la stéréochimie des différentes transformations est en accord avec les structures des différents diastéréoisomères de **329** résumés dans la Figure 169.



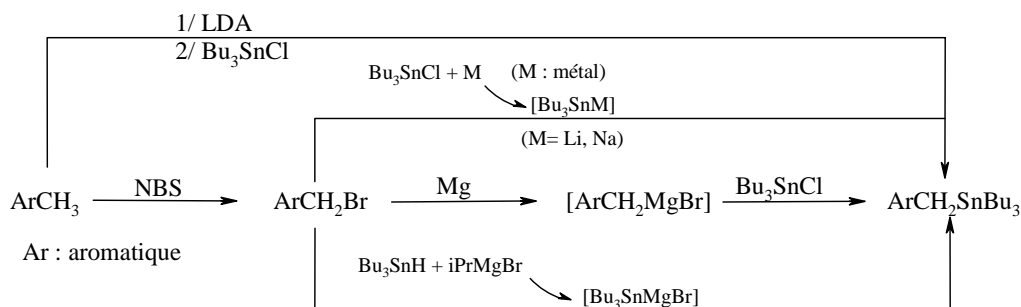
**Figure 169 :** Estimation de la configuration relative des isomères de **329** obtenus par les trois méthodes

## 19. Introduction de ramifications hydrophobes

Avant d'envisager des essais sur la nonactine **8a**, la dernière étape à vérifier sur nos modèles est l'introduction d'une ramification hydrophobe. Différentes méthodes sont étudiées dans ce chapitre.

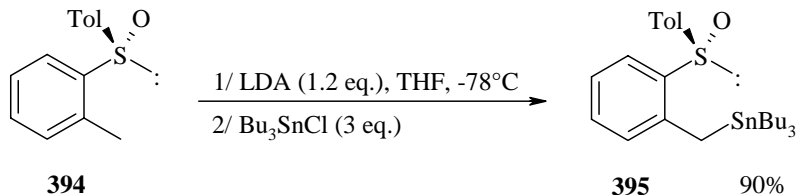
### 19.1. Tentatives de synthèse de dérivés hydrophobes de l'allyltributylétain

La première idée est d'utiliser sur nos modèles (puis sur **8a**) une synthèse la plus convergente possible, c'est-à-dire avec le moins d'étapes possible. Pour utiliser la synthèse multi-étapes développée à partir de la réaction de type rétro-Michael (chapitre 16) sans augmenter le nombre d'étapes sur nos modèles, il faut par exemple préparer des dérivés hydrophobes de type benzyltributylétain ( $\text{ArCH}_2\text{SnBu}_3$ ). Ce composé organométallique une fois préparé pourrait être mis en réaction avec notre modèle iodé **360**, afin de substituer l'iode par un groupe benzyle hydrophobe. L'ensemble des possibilités qui vont être discutées est réuni dans la Figure 170. De façon générale, soit l'étain électrophile (de type  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ ) réagit avec un carbone nucléophile (par exemple  $\text{ArCH}_2\text{MgBr}$ ), soit l'étain nucléophile (type  $\text{Bu}_3\text{SnM}$ ;  $\text{M}=\text{Li}, \text{Na}$ ) réagit avec un carbone électrophile (par exemple  $\text{ArCH}_2\text{Br}$ ).



**Figure 170** : Schéma général pour la synthèse de dérivés de type  $\text{ArCH}_2\text{SnBu}_3$

La première méthode tentée est le couplage entre le  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  et un dérivé hydrophobe du toluène traité par le LDA généré *in situ*, à  $-78^\circ\text{C}$ . Cette réaction est reportée dans la littérature à partir du sulfoxide chiral **394**, il s'agit de la déprotonation en position benzylique par le LDA, suivie d'une transmétallation par le  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  <sup>[271, 272]</sup>, le rendement en **395** est de 90% (Figure 171).



**Figure 171** : Synthèse d'un dérivé de l'étain par le LDA

En premier lieu, il faut synthétiser des dérivés hydrophobes du bromure de benzyle (de type  $\text{ArCH}_2\text{Br}$ ). Le produit **396** est préparé par condensation entre le *m*-crésol **397** et le bromooctane dans des conditions décrites pour des molécules semblables <sup>[273]</sup>, le rendement est de 86% (Figure 172). Lorsque **396** est traité avec le LDA, aucun changement de température ou de couleur n'est observé. Le  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  est tout de même ajouté et le mélange

remonte à 20°C, après traitement et analyses, il apparaît que le taux de conversion est nul. Probablement la déprotonation n'a pas eu lieu sous ces conditions.

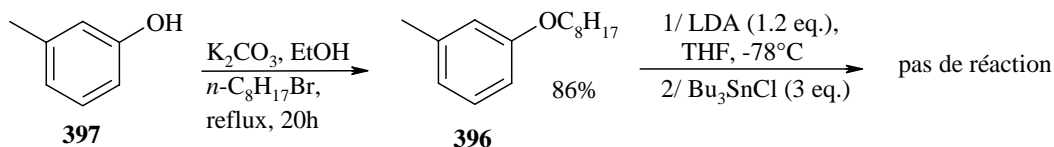


Figure 172 : Synthèse de **396** et tentative de réaction avec le LDA

Après cet échec, nous choisissons une autre méthode, utilisant des dérivés du type  $\text{ArCH}_2\text{Br}$ . Il faut d'abord effectuer la bromation de **396** en position benzylique. Pour cela, **396** est mis en réaction avec un équivalent de NBS et une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle à reflux du  $\text{CCl}_4$  [274]. La RMN  $^1\text{H}$  montre une conversion très faible en **396**. Nous changeons de substrat. L'ester hydrophobe **398** est préparé par estérification entre le chlorure de 4-méthylbenzoyle (**399**) et le dodécanol, avec un rendement de 86% (Figure 173).

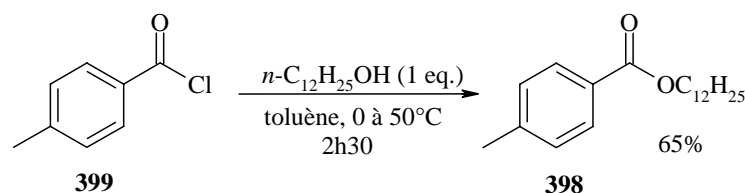
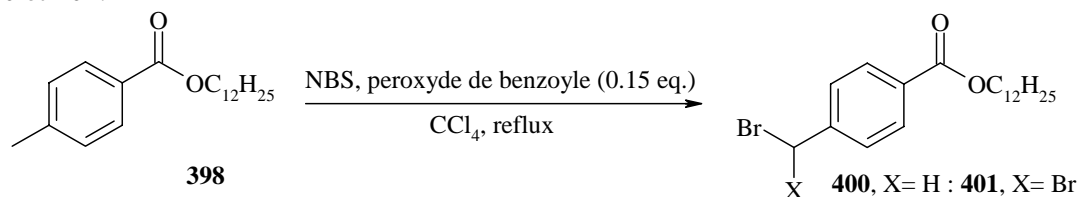


Figure 173 : Synthèse de l'ester **398**

Le composé **398** possédant un groupe ester électro attracteur en *para*, nous espérons que la position benzylique sera suffisamment réactive. La première méthode utilisant le LDA et le  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  est donc testée. La conversion en **398** est malheureusement très faible. Par contre, la synthèse de **400** par bromation radicalaire avec la NBS et une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle à reflux du  $\text{CCl}_4$  donne rapidement des résultats positifs (Figure 174). Lorsqu'un excès de **398** est mis en réaction, la formation du composé secondaire dibromé **401** peut être observée. Pour obtenir une conversion totale en **398**, 1.6 équivalents de NBS doivent être ajoutés. Dans ces conditions, le rapport des composés mono- et di-bromés **400** : **401** est de 80 : 20. Pour limiter la formation du composé dibromé **401** à moins de 5%, seulement 0.66 équivalent de NBS sont mis en réaction, la conversion en **398** est alors d'environ 57%. Aucune méthode n'est trouvée pour séparer facilement **398** des composés mono- et di-bromés **400** et **401**.

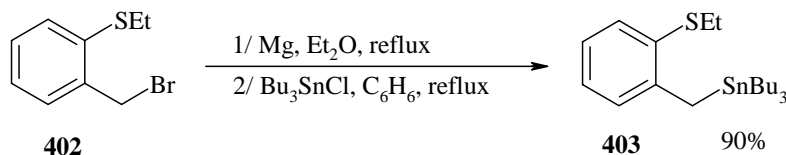


| conditions  | reflux | Mélange isolé <sup>a</sup>                               |
|---|--------|--|
| 1 eq. NBS, 1h30 puis 0.15 eq. NBS, 2h puis 0.45 eq. NBS, 1h30 | 1h30   | <b>400</b> (≈80%) + <b>401</b> (20%)                     |
| 0.66 eq. NBS, 15h   | 20h    | <b>398</b> (≈43%) + <b>400</b> (≈57%) + <b>401</b> (<5%) |

<sup>a</sup> proportion estimée par RMN  $^1\text{H}$

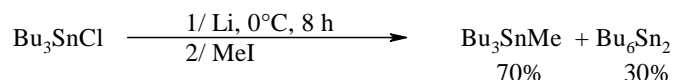
Figure 174 : Bromation radicalaire de **398**

Dans une seconde étape, il faut substituer le brome par le tributylétain. Une première méthode possible consiste en la synthèse *in situ* d'un organomagnésien de type Grignard, suivie une transmétallation par le  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  <sup>[275]</sup>. La synthèse de **403** à partir de **402** est un des rares exemples de la littérature où le Grignard benzylique est généré sans activation spécifique du magnésium <sup>[275]</sup> (Figure 175). En effet, les synthèses d'organomagnésiens benzyliques peuvent nécessiter une activation du magnésium. Les méthodes d'activation du magnésium sont largement reportées dans la littérature <sup>[276-278]</sup>.



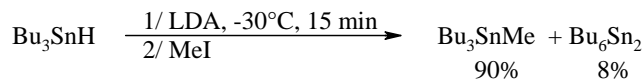
**Figure 175 : Synthèse du dérivé de l'étain 403 à partir de 402**

Comme alternative on peut créer un dérivé nucléophile du tributylétain et le coupler avec **400**. Pour appliquer cette méthode il faut créer un dérivé métallique de l'étain <sup>[279]</sup>. Le premier exemple de la littérature connu, d'après des travaux Russes <sup>[280]</sup>, utilise comme métal le lithium ou le sodium, qui s'échangent avec le chlore de  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (Figure 176). La génération de  $\text{Bu}_3\text{SnLi}$  *in situ* est mise en évidence par un *quench* avec du  $\text{MeI}$ . Cependant, il est difficile d'éviter totalement la formation d'hexabutyldistannane ( $\text{Bu}_6\text{Sn}_2$ ), par une réaction de type Wurtz.



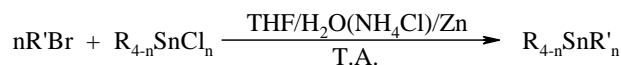
**Figure 176 : Première méthode pour générer du  $\text{Bu}_3\text{SnLi}$**

Le deuxième exemple, plus efficace, utilise la déprotonation de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  par le LDA, la production de  $\text{Bu}_6\text{Sn}_2$  est limitée à 8% <sup>[279]</sup> (Figure 177).



**Figure 177 : Deuxième méthode pour générer du  $\text{Bu}_3\text{SnLi}$**

La création d'un dérivé nucléophile du tributylétain peut aussi avoir lieu par un couplage réductif au zinc. Ce couplage étant plus précisément discuté pour les allylstannanes <sup>[281]</sup> ou benzylstannanes <sup>[282]</sup> qui sont nos cibles, il nous intéresse particulièrement (Figure 178).



R' = allyl, crotyl, allenyl, benzyl; n = 1, 2

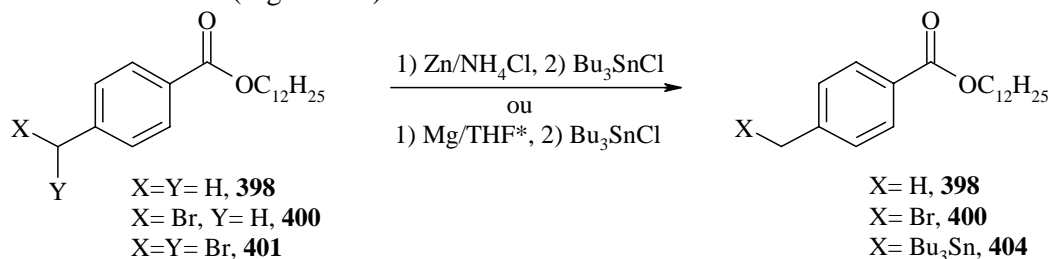
**Figure 178 : Schéma général pour le couplage réductif au zinc de type Wurtz**

D'après une étude récente <sup>[283]</sup>, il faut utiliser des halogénures primaires pour pouvoir appliquer cette réaction à des halogénures aliphatiques. Pour limiter la formation de  $\text{Bu}_6\text{Sn}_2$  il

faut utiliser des composés iodés. Les dérivés chlorés ou bromés ne donnent pas des résultats satisfaisants. Le  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$  peut être utilisé à la place du  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ .

A partir du produit **400** (sous forme de mélange), les essais suivants sont effectués (Figure 179). Avec  $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ , le meilleur résultat est obtenu avec un mélange 80 : 20 de **400** : **401** utilisé comme produit de départ. Dans ce cas, on obtient **398** : **404** dans un rapport de l'ordre de 50 : 50. Bien que **398** et **404** aient des  $R_f$  quasiment similaires en CCM, nous parvenons à isoler 40 mg de **408**, et sa structure est confirmée par SM (paragraphe 22.25.2). Avec **398** : **400** dans un de rapport de 43 : 56 comme produit de départ, le rapport **398** : **408** est seulement de l'ordre de 90 : 10. Dans les deux cas, la conversion en **400** est totale.

La méthode *via* le réactif de Grignard est également testée, le magnésium est activé par du 1,2-dibromoéthane<sup>[276]</sup>. La réaction se produit en partie, mais les résultats ne sont pas encourageants, la conversion en **400** n'est pas totale, et on isole un mélange **398** : **400** : **404** d'environ 26 : 55 : 19 (Figure 179).



| Mélange de départ  | Méthode                          | Mélange final <sup>a</sup>                          |
|--|----------------------------------|---|
| <b>400</b> (≈80%) + <b>401</b> (20%)                     | $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ | <b>398</b> : <b>404</b> ≈ 50 : 50                   |
| <b>398</b> (≈43%) + <b>400</b> (≈57%) + <b>401</b> (<5%) | $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ | <b>398</b> : <b>404</b> = 90 : 10                   |
| <b>398</b> (≈43%) + <b>400</b> (≈57%) + <b>401</b> (<5%) | $\text{Mg}/\text{THF}$           | <b>398</b> : <b>400</b> : <b>404</b> = 26 : 55 : 19 |

<sup>a</sup> proportion estimée par RMN <sup>1</sup>H

**Figure 179 : Substitution du brome de 400 par le tributylétain**

## 19.2. Réaction de Heck sur les produits d'alkylation

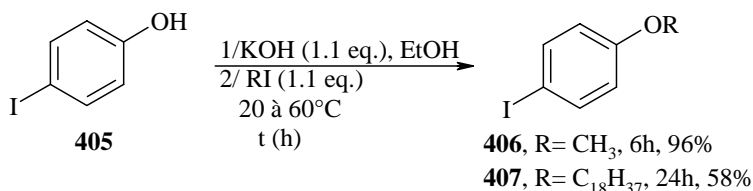
Une méthode d'introduction de chaîne hydrophobe, moins convergente, mais applicable aux trois méthodes développées, est une réaction de couplage organométallique entre un dérivé hydrophobe et les composés **321** et **329** possédant une double liaison terminale.

La réaction dite de Heck est une réaction de couplage d'oléfines avec des halogénures ou triflates des dérivés aromatiques, vinyliques ou tout autre dérivé oléfinique catalysé par du palladium (0) en présence de base. Cette réaction fut initialement reportée par Mizoroki en 1971<sup>[284]</sup>, à 120°C sous pression de MeOH. En 1972, Heck reporte des conditions plus facilement réalisables en laboratoire<sup>[285]</sup>.

### 19.2.1. Synthèse de dérivés hydrophobes du 4-iodophénol

Dans un premier temps, des dérivés de l'iodobenzène sont préparés, nous décidons de synthétiser des éthers à partir du 4-iodophénol (**405**). D'abord, le 1-iodo-4-méthoxybenzène (**406**) est synthétisé afin de mettre au point les conditions opératoires, puis le dérivé hydrophobe, le 1-iodo-4-octadécyloxybenzène (**407**), est préparé. La synthèse de **406** est reportée dans la littérature<sup>[286]</sup>. La base utilisée est le KOH au reflux de l'éthanol, le rendement en **406** est presque quantitatif. Il est plus difficile de former **407**, certainement pour des raisons de solubilité et de réactivité. Toutefois, bien que la synthèse de ce composé ne soit

pas reportée dans la littérature, un rendement de 58% est obtenu avec un temps de réaction de 24 heures, après purification par chromatographie (la conversion n'est pas totale).

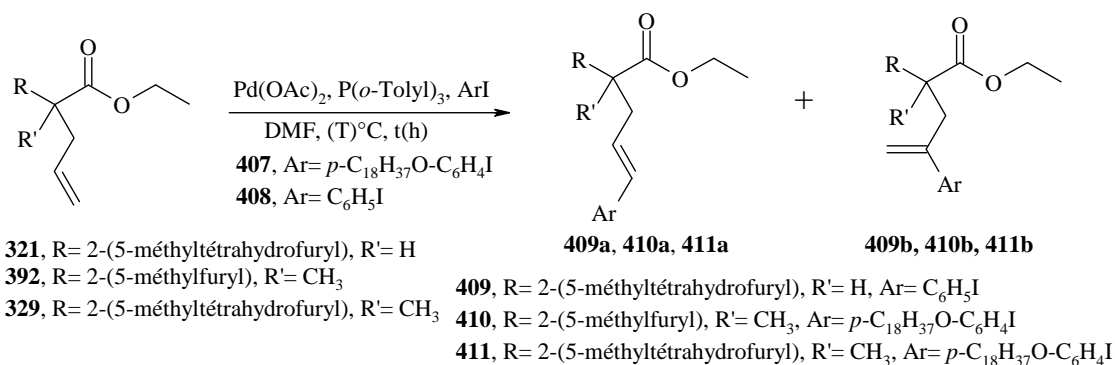


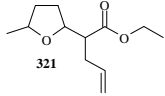
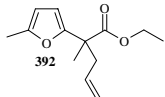
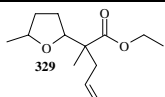
**Figure 180 : Synthèse de 406 et 407**

### 19.2.2. Couplages de Heck sur les produits d'alkylation

Un grand nombre de sources de palladium, phosphines, bases, halogénures et solvants sont reportés pour cette réaction. Nous nous tournons vers les conditions donnant de bons résultats dans la plupart des cas <sup>[263, 287]</sup>. L'halogénure d'aryle est utilisé en excès dans du DMF comme solvant à 80-90°C. Le ligand est la tri-*ortho*-tolylphosphine (P(*o*-tol)<sub>3</sub>), la base est la triéthylamine, et l'acétate palladium(II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>) la source de palladium.

Pour se familiariser avec la réaction de Heck, le premier couplage est effectué entre **321** et l'iodobenzène (**408**) (Figure 181). Par chromatographie, on isole un mélange du produit **409a** et du régioisomère minoritaire **409b** en proportion 88 : 12 environ d'après la RMN <sup>1</sup>H. Le rendement global en **409a** et **409b** est quantitatif en 16 heures de réaction à 80°C. La configuration relative de la double liaison du produit **409a** est (*E*) uniquement. Ensuite, l'iodure d'aryle hydrophobe **407** est employé. La régiosélectivité et la stéréosélectivité sont similaires à celles observées utilisant **408**. Le premier modèle testé est **392**, car il est plus facile d'accès que **329** et est présent sous la forme d'un seul isomère. La réaction est suivie par CCM et un temps de réaction de 48 heures semble nécessaire pour obtenir une conversion totale en **392**. Le rendement global en **410a** et **410b** est supérieur à 90%. Ce temps de réaction plus long peut être justifié par le fait que **407** possède un groupe donneur en position *para*. Ceci peut rendre l'addition oxydante du palladium plus difficile. Enfin, **392** est mis en réaction avec **407**, la réaction est suivie par RMN <sup>1</sup>H en prélevant des échantillons du milieu réactionnel. Un temps de réaction de 84 heures est nécessaire pour avoir une conversion totale en **392**, la conséquence de ce long temps de réaction est une chute du rendement qui est de 60% en **411a** et **411b**. Cette plus faible réactivité peut probablement être attribuée à des traces de (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>O résiduelles de la précédente transformation de la fonction thione-ester en ester.



| Réactif  | ArI        | T    | t   | Produits <sup>a</sup>       | Rendement <sup>b</sup> |
|--|------------|------|-----|-----------------------------|------------------------|
| <br>321 | <b>408</b> | 80°C | 16h | <b>409a:409b</b><br>≈ 88:12 | ≈100%                  |
| <br>392 | <b>407</b> | 90°C | 48h | <b>410a:410b</b><br>≈ 90:10 | >90%                   |
| <br>329 | <b>407</b> | 90°C | 84h | <b>411a:411b</b><br>≈ 90:10 | 60%                    |

<sup>a</sup> d'après la RMN <sup>1</sup>H

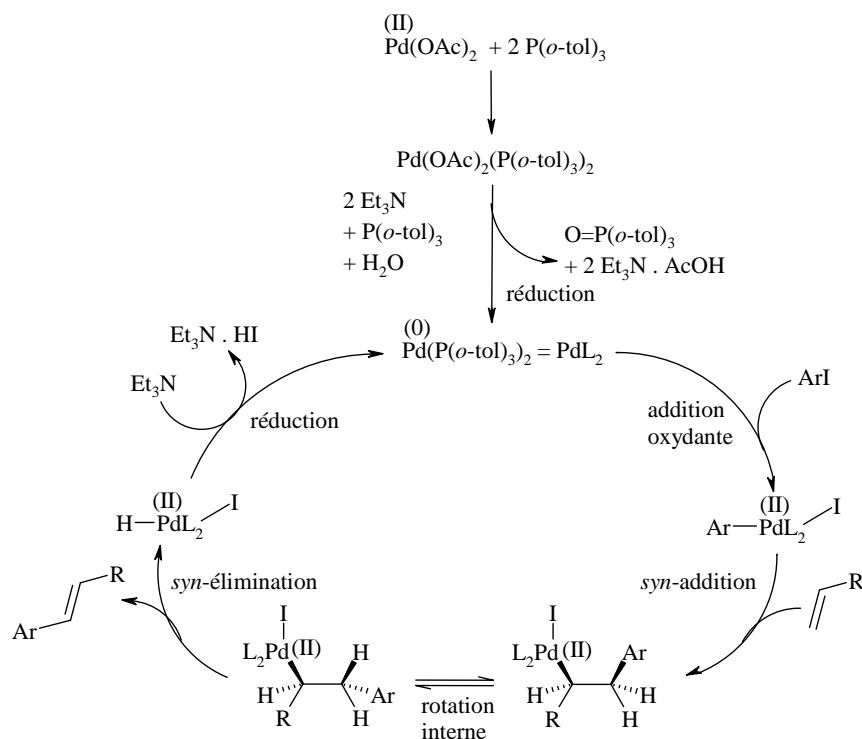
<sup>b</sup> isolé par chromatographie

### Figure 181 : Réactions de Heck

Le mécanisme possible de la réaction est décrit dans la Figure 182 <sup>[288]</sup>. Les quatre principales étapes du mécanisme sont :

- la génération du palladium (0) par réduction du palladium (II) grâce à la base, la phosphine, et des traces d'eau.
- l'addition oxydante du palladium (0) sur la liaison C-I.
- la *syn* addition sur l'oléfine (insertion migratoire).
- la *syn* élimination (β-élimination) réductrice.

La base sert aussi à neutraliser l'acide iodhydrique formé pendant la régénération du palladium (0) catalytique.



**Figure 182 : Mécanisme proposé pour la réaction de Heck**

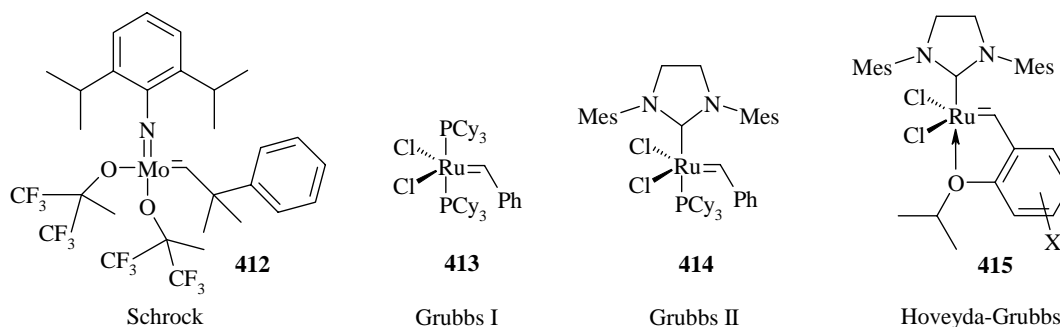
### 19.3. Métathèse croisée sur les produits d'alkylation

Un autre couplage organométallique applicable dans notre cas est la métathèse croisée.

#### 19.3.1. Brève introduction de la réaction de métathèse

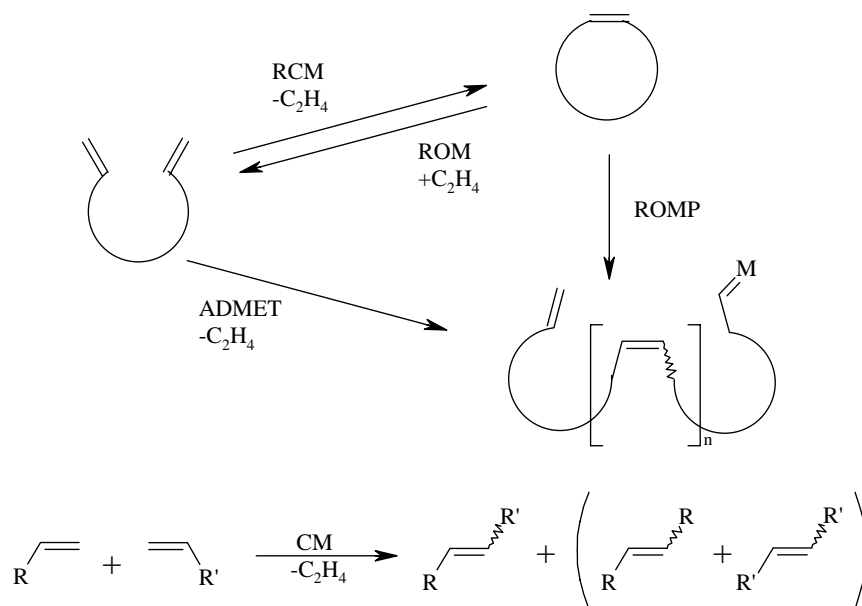
D'une façon générale, la métathèse des oléfines désigne une distribution du squelette carboné, dans laquelle des liaisons C-C insaturées sont réarrangées par des complexes de métaux isolobaux de carbènes. La réaction de métathèse a largement été étudiée ces dernières années <sup>[289]</sup>, et l'importance de ces travaux a été reconnue en attribuant le prix Nobel de chimie 2005 à trois chercheurs, qui ont contribué d'une manière importante à ces développements. A l'origine (années 1950 à 1980), cette réaction a été utilisée pour des réactions de polymérisation d'alcènes (chimie lourde). Les catalyseurs employés pour ces polymérisations sont de type Ziegler-Natta <sup>[290]</sup>. Typiquement, un dérivé de métal de transition est couplé à un acide de Lewis ( $\text{WCl}_6/\text{Bu}_4\text{Sn}$  ou  $\text{MeRuO}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Cependant, les conditions de température et de pression assez drastiques empêchent toute utilisation en chimie fine. La première application de la métathèse à des transformations en chimie fine date de 1979 avec les catalyseurs de Schrock, au molybdène. Les catalyseurs de Schrock, comme **412**, sont très réactifs, mais très oxophiles. Ce type de catalyseur doit donc être utilisé dans une boîte à gants réfrigérée, ce qui en limite l'intérêt <sup>[291]</sup>. En 1992, Grubbs reporte des catalyseurs au ruthénium appelés Grubbs I (1<sup>ère</sup> génération), tels que **413** <sup>[292]</sup>, tolérant vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels. Les catalyseurs Grubbs I sont disponibles par des fournisseurs commerciaux. Le problème de ces catalyseurs Grubbs I est leur tendance à se décomposer, il est possible de les stabiliser en effectuant les réactions sous une atmosphère d'éthylène. Les catalyseurs de type Grubbs II (2<sup>ème</sup> génération) <sup>[293]</sup> sont obtenus par remplacement d'un ligand phosphine par un carbène de 4,5-dihydroimidazol-2-ylidènes, puis d'imidazol-2-ylidene

(comme **414**). Ces derniers s'avèrent résistants à l'oxygène et à l'humidité, certains sont commerciaux ou peuvent être préparés à partir de Grubbs I. Enfin, les catalyseurs type Hoveyda-Grubbs <sup>[294]</sup> sont encore plus stables grâce à une complexation intramoléculaire. La plupart des catalyseurs de type Hoveyda-Grubbs ont le squelette de **415** (Figure 183).



**Figure 183 : Exemple de catalyseurs pour la métathèse pour chaque génération**

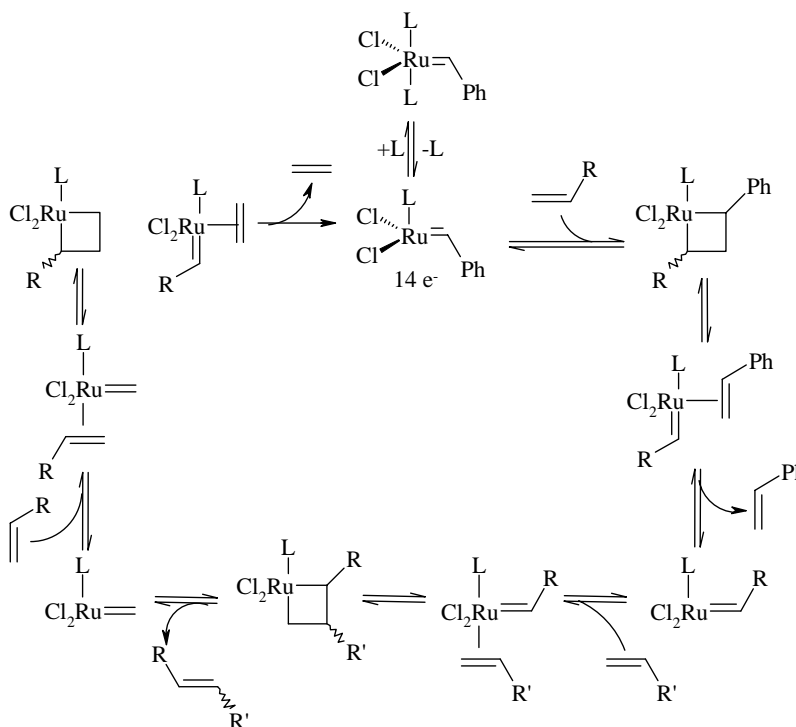
Il existe plusieurs types de métathèses, les abréviations suivantes dérivent de l'anglais. Il s'agit de la RCM (*ring closing metathesis*), ROM (*ring opening metathesis*), ROMP (*ring opening metathesis polymerization*), ADMET (*acyclic diene metathesis polymerization*) et enfin la CM (*cross coupling metathesis*) appelée métathèse croisée (MC) en français (Figure 184).



**Figure 184 : Les différents types de métathèse**

Le mécanisme réactionnel le plus souvent admis a été postulé en 1970 par Chauvin <sup>[289, 295]</sup>. Ce mécanisme repose sur une interconversion métalcarbène – oléfine, avec une suite altérée de cycloadditions [2+2] et de cycloréversions. Le passage par un intermédiaire métalcyclobutane étant réversible, la force motrice de la métathèse est le dégagement d'éthylène, qui lui est irréversible. Au début de la réaction, le catalyseur 'perd' un ligand afin

de former un complexe à 14 électrons qui est plus réactif (mécanisme dissociatif) (Figure 185).

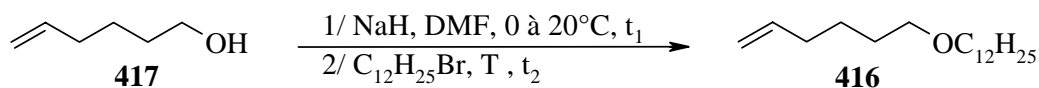


**Figure 185 : Mécanisme possible de la réaction de métathèse**

Un autre mécanisme moins connu a été proposé en 1983 <sup>[296, 297]</sup>. Ce mécanisme est basé sur une analogie isolobale entre un platinacyclobutane et le cation atypique  $C_4H_7^+$ . Le squelette du platinacyclobutane peut ainsi se réarranger par un réarrangement de type Puddephatt-Tipper, qui se produit *via* une élimination réductrice du platinacyclobutane en cyclopropane.

### 19.3.2. Réaction de métathèse sur les produits d'alkylation

L'oléfine hydrophobe que nous choisissons de greffer par MC est le 1-hex-5-ényloxydodécane (**416**), préparé en une étape par couplage entre l'hex-5-èn-1-ol (**417**) et le 1-bromododécane. Les conditions de réactions sont celles développées dans la littérature pour coupler l'hex-5-èn-1-ol et le bromononane <sup>[298]</sup>. Après optimisation, le temps de réaction nécessaire à la déprotonation par le NaH est de deux heures. Les temps et températures de réaction avec le 1-bromododécane restent quant à eux à optimiser (Figure 186).

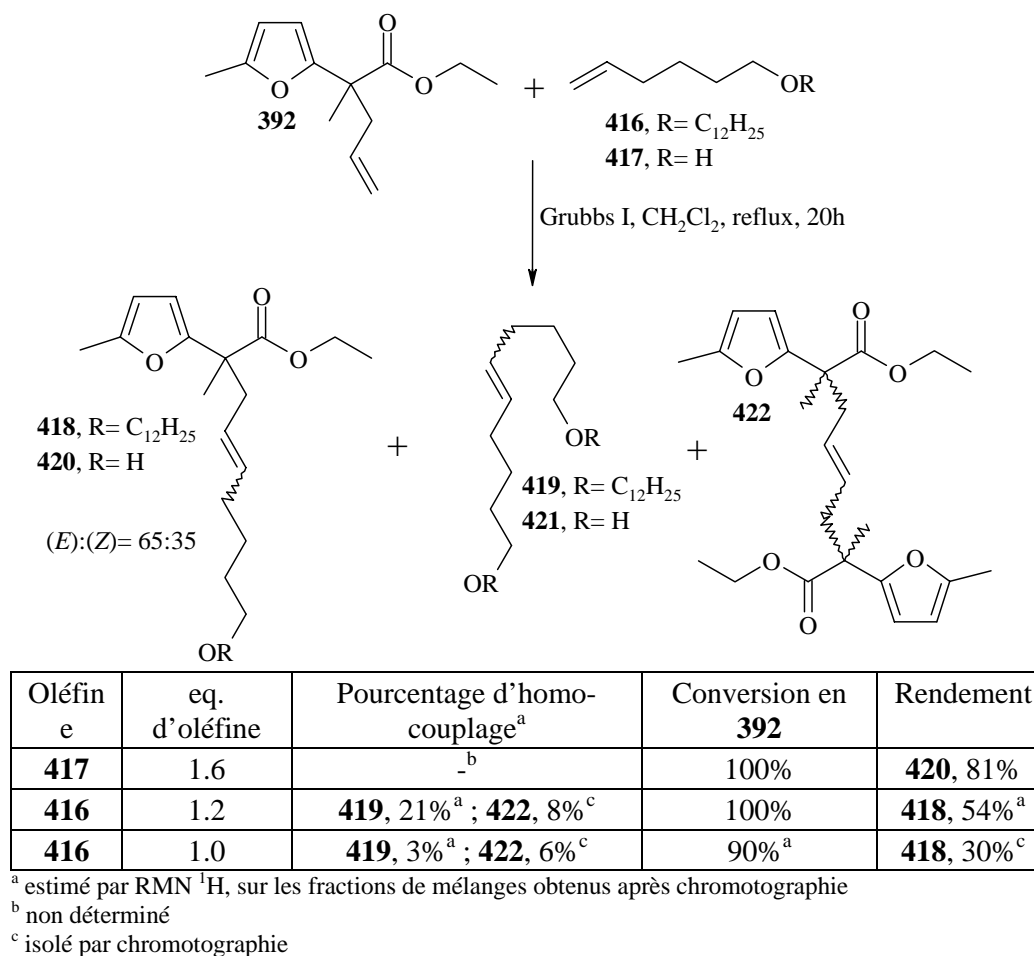


| T    | $t_1$   | $t_2$ | Rendement |
|------|---------|-------|-----------|
| 20°C | 15 min. | 20h   | 23%       |
| 20°C | 2h      | 3h30  | 40%       |
| 55°C | 2h      | 20h   | 47%       |

**Figure 186 : Synthèse du 1-hex-5-ényloxydodécane (416)**

Pour greffer une oléfine hydrophobe sur **329**, c'est la MC qui doit être étudiée. Pourtant, la MC est la réaction de métathèse la plus délicate à contrôler<sup>[299]</sup>. En effet, lorsque l'on désire coupler deux oléfines par MC, il est délicat d'éviter les homocouplages. En règle générale, plus les deux oléfines sont différentes, plus la MC est majoritaire devant les homocouplages. La configuration relative de l'oléfine obtenue par métathèse n'est pas fixée mais est majoritairement *trans*. Il existe des exemples de MC, parfois utilisant un catalyseur de type Grubbs I<sup>[300]</sup>, et plus souvent des catalyseurs Grubbs II<sup>[293]</sup> ou Grubbs-Hoveyda<sup>[301]</sup>.

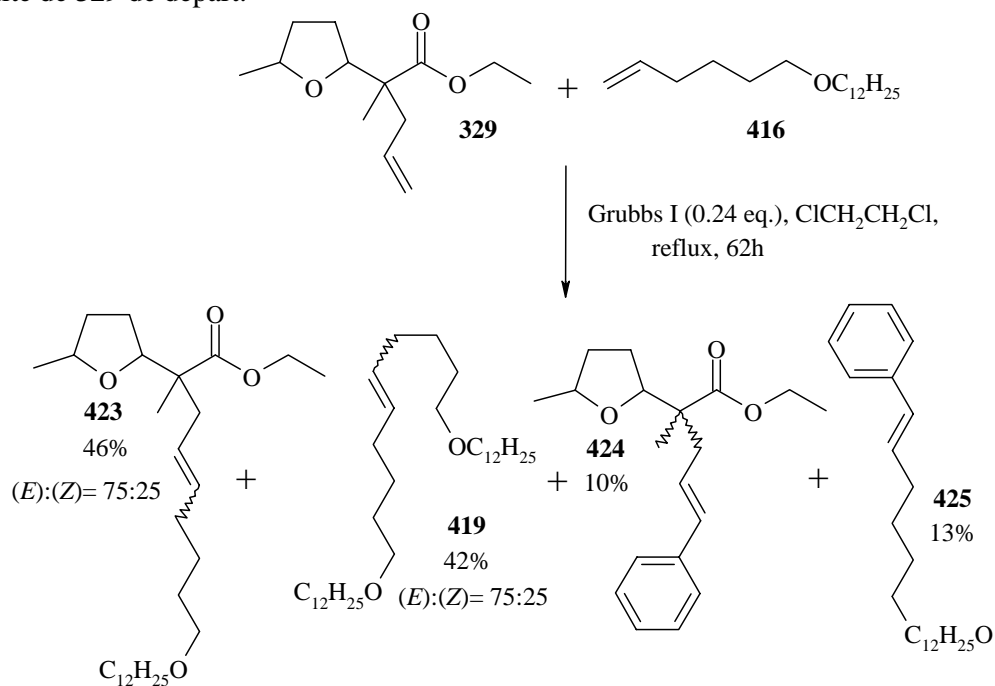
Dans notre cas, les réactions de MC sont effectuées avec un catalyseur de type Grubbs I. Les premiers essais sont effectués sur le furane **392** (Figure 187). La métathèse est d'abord effectuée avec **417**, car le produit attendu **420** est facile à détecter et analyser. Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> utilisé comme solvant de réaction est porté au reflux pour assurer un bon taux de conversion et, avec 1.6 équivalents de **417**, le produit **420** est isolé par chromatographie avec un bon rendement de 81%. Les éventuels produits d'homocouplages **421** et **422** ne sont pas récupérés. Ensuite, la métathèse entre l'oléfine hydrophobe **416** et le furane **392** est étudiée. En appliquant les conditions utilisées pour la synthèse de **420**, 1.6 équivalents de **416** sont utilisés. Dans ces conditions, l'analyse RMN des différentes fractions obtenues montre un fort pourcentage de **419**, et il n'est pas possible d'isoler **418**. L'excès de **416** est alors diminué à 1.2 équivalents, la conversion en **392** est totale et trois produits sont formés. Il s'agit du composé désiré **418** (54%), du produit **419** (21%) issu de l'homo couplage de l'oléfine **416** sur elle-même, et du produit **422** (8%) issu de l'homo couplage du furane **392** sur lui-même. Les deux composés **418** et **419** étant très difficiles à séparer par colonne chromatographique, 50 mg du mélange sont séparés sur une CCM préparative afin de permettre leur caractérisation. Dans le but d'empêcher la formation de **419**, les réactifs **392** et **416** sont mis en réaction en quantité équimolaire. Seulement 3% de **419** sont isolés, mais cette quantité équimolaire entre **392** et **416** ne permet pas à une conversion totale en **392** et la proportion de **422** formé est toujours de 8%. Nous parvenons tout de même à séparer les composés **418** et **419** par chromatographie, mais le large excès de silice nécessaire conduit à un rendement plus faible de 30% en **418**. Le rapport (*E*): (*Z*) est d'environ 65 : 35 pour les produits **418** et **420**, d'après la RMN <sup>1</sup>H.


**Figure 187 : Réaction de métathèse à partir du furane 392**

Enfin, pour synthétiser un dérivé hydrophobe de **329**, celui-ci est couplé avec 1.2 équivalents de **416**, dans les conditions opératoires ayant donné le meilleur résultat à partir de **392**. Pourtant, après 20 heures de réaction, la conversion n'est pas totale. Le rendement en **423** est tout de même de 14% après chromatographie. Tout comme dans le cas de la réaction de Heck, la réactivité plus faible de **329** par rapport à **392** peut probablement être attribuée à des traces de (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>O résiduelles de l'étape de précédente.

Pour augmenter la conversion et le rendement, la réaction est effectuée à reflux dans du 1,2-dichloroéthane qui possède un point d'ébullition plus élevé que le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le composé **329** est mis en réaction avec 1.2 équivalents de **416**, et 0.1 équivalent de Grubbs I. Après cinq heures de reflux, 0.04 équivalent de Grubbs I sont ajoutés au mélange qui est ensuite laissé à reflux pendant 15 heures. Une CCM révèle que la conversion en **329** n'est pas totale, 0.15 équivalent de **416** et 0.05 équivalent de Grubbs I sont ajoutés au mélange réactionnel. La solution est portée à reflux pendant encore 21 heures. La conversion en **329** n'étant toujours pas totale, 0.15 équivalent de **416** et 0.05 équivalent de Grubbs I sont de nouveau ajoutés et la solution est portée à reflux 21 heures. La conversion est enfin totale et quatre produits sont formés. Le rendement en **423**, le produit souhaité, est de 46%, **419** représente 42% des produits obtenus. Les deux autres produits sont formés à cause de la quantité de Grubbs I ajouté, il s'agit de 10% de **424**, produit de couplage entre **329** et le styrène, puis de 13% de **425**, produit de couplage entre **416** et le styrène (Figure 188). Le rapport (E): (Z) est de 75 : 25 pour les produits **423** et **419**, alors seule l'oléfine (E) de **425** est formée.

Il faut noter que pour **419** et **425**, le terme 'rendement' n'est pas approprié dans la mesure où ces 'rendement' sont calculés à partir de **329**, qui n'est pas un des réactifs pour la formation de ces deux produits. Les pourcentages de **419** et **425**, sont donc des proportions relatives à la quantité de **329** de départ.



**Figure 188 : Réaction de métathèse entre 329 et 416**

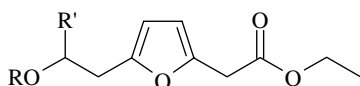
Finalement, la réaction de Heck semble la mieux adaptée au greffage d'une ramification hydrophobe sur nos composés.

## 20. Conclusions et perspectives

### 20.1. Conclusions

1/ La synthèse d'analogues simples de l'acide nonactique protégé, entreprise par notre groupe à partir de matériel peu coûteux, a été étendue. Plusieurs méthodes ont été mises au point pour introduire la chaîne latérale portant la fonction ester. Ainsi, les furanes **245-249**, **263** et **266-268** ont été préparés. L'hydrogénation des cycles a été effectuée sur quelques uns des furanes, avec du rhodium sur alumine comme catalyseur. Les tétrahydrofuranes 2,5-*cis*-disubstitués **271**, **275**, **280-281** et **287-288** ont été obtenus (Figure 189).

#### Baciocchi:



**249**, R= H, R'= H, 3 étapes, 58%<sup>1</sup> (29%<sup>2</sup>)

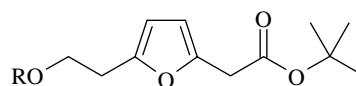
**248**, R= H, R'= Me, 2 étapes, 55% (28%)

**247**, R= Bn, R'= H, 4 étapes, 32% (16%)

<sup>1</sup> calculé à partir du furane

<sup>2</sup> calculé à partir de l'iodoacétate d'éthyle dans la dernière étape

#### Xanthate:

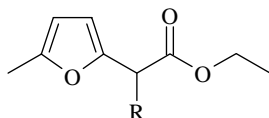


**266**, R= H, 3 étapes, 34%

**267**, R= TBS, 4 étapes, 23%

**268**, R= Me, 4 étapes, 47%

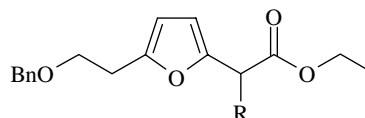
#### Baciocchi:



**245**, R= H, 1 étape, 65%

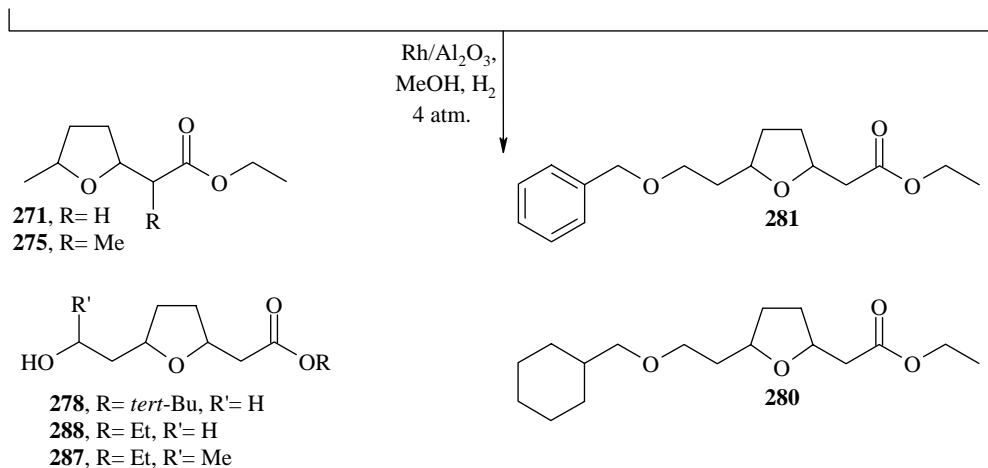
**246**, R= Me, 2 étapes, 51%

#### Malonisation/décarbéthoxylation:



**247**, R= H, 5 étapes, 40%

**263**, R= Me, 5 étapes, 49%



**Figure 189 : Furanes et tétrahydrofuranes 2,5-disubstitués synthétisés**

2/ Le dimère linéaire **306** a été synthétisé par une synthèse convergente de chacun des monomères **266** et **304**. Pour introduire une stéréosélectivité, les deux cycles furaniques ne sont pas hydrogénés au même pas de la synthèse.

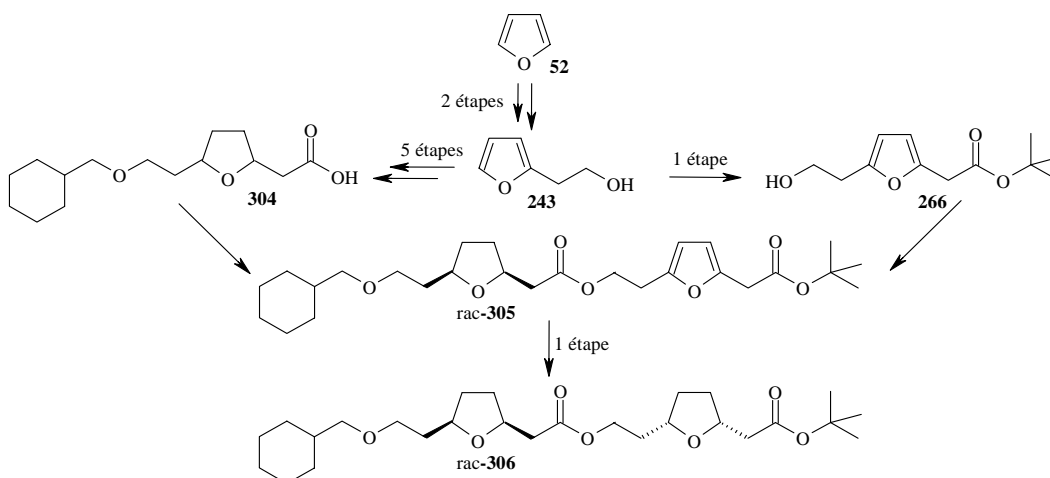


Figure 190 : Résumé de la méthode de synthèse du dimère 306

3/ Ces dérivés ont été utilisés comme modèles de réaction afin d'évaluer les possibilités de modification de la nonactine. Trois routes ont été développées pour synthétiser **329** par greffage d'une chaîne allylique sur **275** (Figure 191) :

- La route I, une méthode directe *via* l'énolate, est réalisée grâce au KHMDS comme base et l'iodure d'allyle. Cependant, parallèlement à **329**, les produits **330** et **335** sont formés *via* une réaction de rétro-Michael intramoléculaire menant à **330** et **335**.
- La route II consiste en une séquence rétro-Michael, suivie d'une iodocyclisation 5-*exo-tet*, et d'une substitution radicalaire.
- La route III repose sur la chimie du thione-ester **383**. La transformation de la fonction ester en thione-ester n'est pas aisée, le système  $P_4S_{10}$ /HMDO permet tout de même 70% de conversion. En maintenant à  $-78^\circ\text{C}$  la température du thione-énolate de **383**, généré par du *tert*-BuOK, le composé **329** a pu être obtenu avec un degré de diastéréosélectivité suffisant en faveur de la jonction de cycle *cis*.

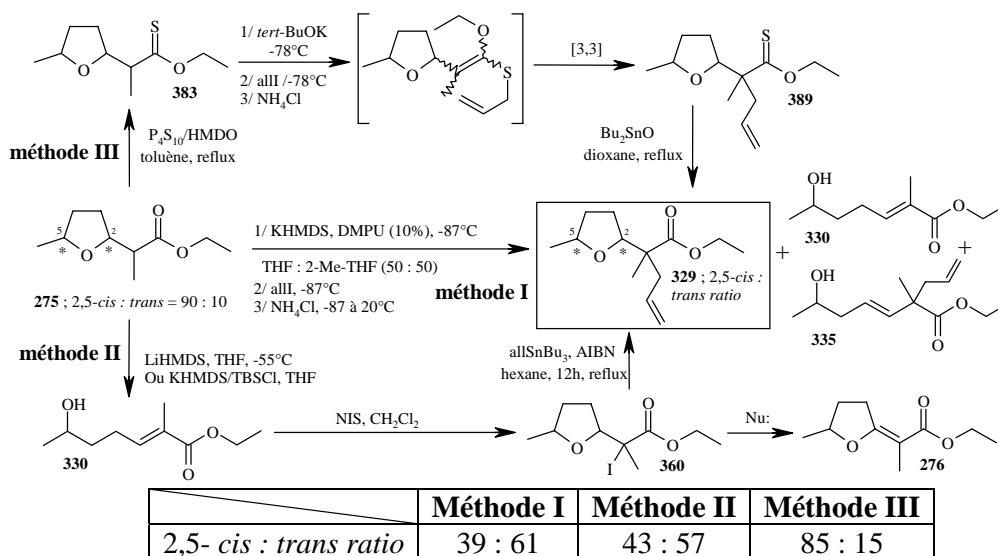
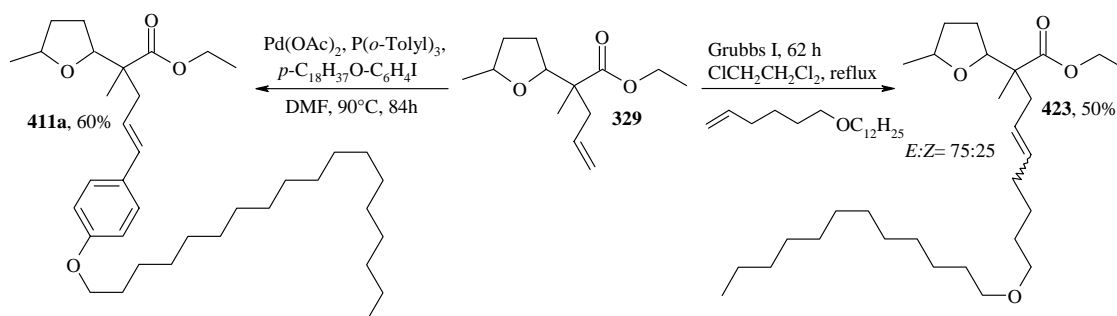


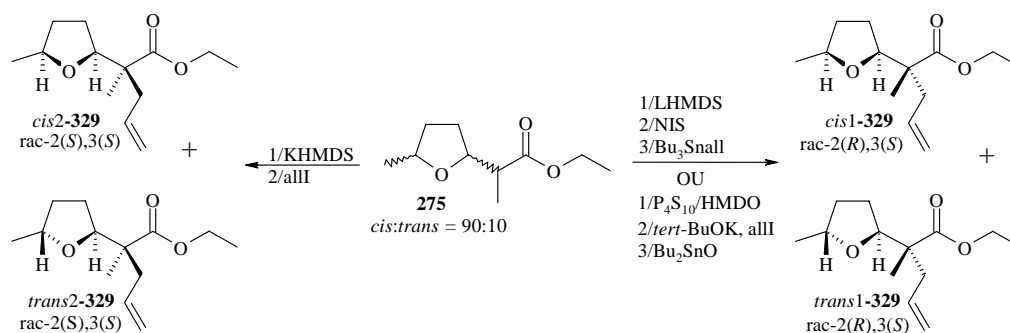
Figure 191 : Résumé des trois méthodes pour la synthèse de **329** à partir de **275**

4/ Enfin, deux couplages organométalliques ont été étudiés pour l'introduction d'une ramification hydrophobe. La réaction de Heck est plus adéquate que la métathèse croisée dans notre cas (Figure 192).



**Figure 192 : Couplages organométalliques pour greffer une ramification hydrophobe sur 329**

5/ En nous basant sur une méthode de corrélation par voie chimique, nous avons proposé une configuration relative pour les diastéréoisomères de **329** obtenus par les trois méthodes (Figure 193).



**Figure 193 : Possible configuration relative des isomères de 329 obtenus par les trois méthodes**

## 20.2. Perspectives

Pour pouvoir employer les dimères de type **306** à la synthèse d'analogues de la nonactine **8a**, il faudra obtenir un dérivé portant deux groupes protecteurs orthogonaux. Une possibilité envisageable serait de garder le groupe benzyle comme groupe protecteur de la fonction alcool (voir Figure 101). Une molécule de ce type pourrait être sélectivement déprotégée du côté du groupe fonctionnel acide carboxylique par traitement avec un acide fort, tandis que la déprotection de l'alcool s'effectuera à l'aide d'une hydrogénation catalytique<sup>[134]</sup>. On peut aussi envisager le remplacement du groupe *O*-benzyle par un autre groupe protecteur, par exemple *O*-TBS, pour éviter ce problème de sélectivité.

En vue d'application des méthodes II et III sur **8a**, chacune possède encore un point à améliorer :

- Dans le cas de la méthode II, l'iodocyclisation 5-*exo-tet* permettant l'introduction d'un atome d'iode en  $\alpha$  de l'ester doit être stéréosélective en faveur du tétrahydrofurane

- 2,5-*cis*-disubstitué. En accord avec les travaux de Bartlett <sup>[103]</sup>, il faut mettre au point la cyclisation à partir de dérivés de l'acrylate **330**, où la fonction alcool est transformée en éther encombré stériquement.
- Dans le cas de la méthode III, il faut trouver les conditions permettant la transformation de **275** en thione-ester **383** avec un taux de conversion total. Par exemple, il pourrait être possible d'activer la fonction ester par le sel de Meerwein ou un acide de Lewis.

Ensuite, il faudra vérifier si les méthodes mises au point sur les modèles sont applicables à **8a**. La sélectivité de ces analogues de **8a** vis-à-vis de l'ammonium ou d'autres cations doit être étudiée, et la durée de vie de ces analogues dans la membrane semi-perméable des senseurs doit être mesurée. L'étude de ces analogues peut permettre de comprendre la structure atypique de **8a**. La biosynthèse de **8a** nécessite deux chemins énantiodivergents, ce qui est exceptionnel. Pour étudier l'importance de la structure particulière de **8a** il faudra avoir à disposition des stéréoisomères. Le changement de la lipophilicité de ces analogues va modifier les propriétés antibiotiques et les effets secondaires de la nonactine **8a**.

## 21. Partie expérimentale : généralités

### 21.1 Méthodes analytiques et appareils

#### 21.1.1 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 F<sub>254</sub> (indicateur de fluorescence) sur aluminium (Merck, Darmstadt). Après élution dans un éluant donné, les plaques sont révélées par une lampe UV (254 nm) puis par l'atomisation d'une solution aqueuse basique de KMnO<sub>4</sub>.

##### Chromatographie sur colonne - chromatographie éclair:

Gel de silice 60 A, grosseur de grains 0.040 - 0.063 mm (230 - 400 mesh ASTM) (Merck, Darmstadt). L'éluant et les proportions du mélange utilisé sont décrits dans la partie expérimentale pour chaque produit. Les chromatographies sur colonnes s'effectuent sous pression.

##### Chromatographie préparative (sur couche épaisse):

Plaques de verre (20 x 20 cm) recouvertes de gel de silice 60 F<sub>254</sub>, (Merck, Darmstadt).

##### Chromatographie en phase gazeuse (CG)

Chromatographe Agilent 6850 Series. Colonne à haute résolution pour chromatographie en phase gazeuse (HP-5). Longueur : 30 m, diamètre intérieur : ID = 0.32 mm, épaisseur du film : df = 0.25 µm, nature du polymère : polysiloxane (crosslinked 5% Ph, Me siloxane), gaz vecteur : He, débit : 1.0 mL/minute, température d'injection: 250°C, température du détecteur (FID) : 300°C. Les spectres sont traités par un programme informatique ChemStation.

Programme 1 : injection à 50°C, 3°C/min. jusqu'à 110°C, 20°C/min. jusqu'à 250°C. Débit du gaz vecteur : 1 mL/min.

Programme 2 : injection à 50°C, 20°C/min. jusqu'à 140°C, palier de 1 minute à 140°C, 5°C/min. jusqu'à 250°C, palier de 10 minutes à 250°C. Débit du gaz vecteur : 2 mL/min.

Programme 3 : injection à 30°C, 20°C/min. jusqu'à 110°C, 10°C/min. jusqu'à 250°C. Débit du gaz vecteur : 1 mL/min.

La colonne a été remplacée entre l'utilisation des programmes 1 et 3, et l'utilisation du programme 2.

#### 21.1.2 Spectroscopie infrarouge (IR)

Un spectromètre du type Perkin Elmer Spectrum One version B FT-IR est utilisé pour l'obtention des spectres IR, avec une résolution de 2 cm<sup>-1</sup>. Logiciel utilisé : Spectrum version 5.0.1. 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<sup>-1</sup> et différenciées selon leur intensité (division du spectre en cinq parties égales) par des abréviations vs (la plus

intense), *s* (intense), *m* (moyenne), *w* (faible) et *br* (large). Entre 4000 et 600  $\text{cm}^{-1}$ , toutes les bandes d'absorption sont décrites.

### 21.1.3 Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les mesures RMN pour les spectres  $^1\text{H}$  à 200 MHz,  $^{13}\text{C}$  à 50 MHz sont effectuées avec un spectromètre Gemini XL-200 de Varian et les mesures pour les spectres  $^1\text{H}$  à 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  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 de Cambridge Isotope Laboratories. Le standard interne pour les spectres du proton ( $^1\text{H}$ ) : TMS ( $\delta = 0.00$  ppm) ou  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 7.264$  ppm), pour les spectres du carbone ( $^{13}\text{C}$ ) :  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 77.00$  ppm). Les spectres  $^{13}\text{C}$  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. La multiplicité des signaux est donnée avec les abréviations *s* (singulet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *quint* (quintuplet), *sex* (sextuplet) et *m* (multiplet). L'abréviation *br* signifie que le signal est large. Le signe '≈' devant signifie qu'il s'agit d'une valeur moyenne entre des constantes de couplage *J* variant de 0.2 à 0.3 Hz. Lorsque la constante de couplage *J*(A,B) du signal du proton A n'est pas clairement et distinctement retrouvée dans le signal du proton B, elle est notée *J*(A,B)*obs.* (constante observée).

Pour permettre une bonne interprétation, des spectres HETCOR (short range, sauf indication), COSY, DEPT 135, ont été mesurés lorsque cela s'avérait nécessaire. Les protons sont arbitrairement désignés par ordre croissant de leur déplacement chimique.

La numérotation des atomes de carbones d'un composé est celle définie par J M Simone dans sa thèse [158]. Lorsque le composé analysé se présente sous la forme de deux isomères, la numérotation 1,2,3, etc. est utilisée pour l'isomère majoritaire. Sauf indication, la numérotation 1',2',3', etc. est utilisée pour l'isomère minoritaire.

### 21.1.4 Spectroscopie de masse (SM)

Les mesures CG-SM par ionisation à impact électronique (EI : 70 eV) sont effectuées sur un appareil ThermoFinnigan composé d'un chromatographe gazeux Trace CG couplé au spectromètre de masse PolarisQ (trappe ionique). Logiciel utilisé : Xcalibur version 1.2. Programme de température: injection à 60°C, 1 minute à 60°C, 10°C/min. jusqu'à 250°C, 60 minutes à 250°C. Les pics sont donnés en *m/z* et en pourcentage du pic de base (100%). Les mesures par ionisation électro-spray (ESI) et par ionisation chimique à haute pression (APCI) sont effectuées sur un appareil ThermoFinnigan LCQ (san José, Californie, USA). Logiciel utilisé : Tune Plus version 1.2. La valeur donnée correspond à la masse moyenne de l'ion mesuré précisé entre crochets. Les intensités individuelles sont données entre parenthèse.

Les spectres haute résolution (HR-SM) sont mesurés à l'Université de Fribourg (Suisse) dans le groupe du Professeur A Gossauer par M F Nydegger sur un appareil Brücker BioAPEX II Daltonics. Si la technique d'ionisation n'est pas spécifiée, elle est faite par électro-spray (ESI), 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. Seule la masse correspondant aux isotopes les plus abondants est inscrite.

### 21.1.5 Analyses élémentaires (AE)

Les analyses élémentaires sont effectuées par le département de chimie de l'École d'ingénieurs et d'architectes de Fribourg (Suisse).

### 21.1.6 Diffraction aux rayons X (RX)

Les mesures de diffraction aux rayons X sont effectuées sur un STOE *Image plate diffraction system 2*, irradiation graphite monochromatique Mo K $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ), normalement à 153 K. Les structures sont résolues par méthodes directes avec le programme SHELXS-97<sup>[302]</sup>. Tous les calculs supplémentaires sont effectués avec le programme SHELXL-97<sup>[303]</sup>. 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 par la méthode des moindres carrés. Ces mesures ont été effectuées par le Prof. H Stoeckli-Evans et les Dr. A Neels et G Labat.

### 21.1.7 Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement

La verrerie pour les réactions sous azote, sous argon ou sans humidité est chauffée à 150°C à l'étuve pendant au moins deux heures. Elle est montée chaude et refroidie à température ambiante sous une atmosphère 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 *in situ*. 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 (PEG) jusqu'à une température de 160°C.

### 21.1.8 Hydrogénateurs

Les hydrogénations sous pression s'effectuent dans un appareil d'hydrogénation « Parr 3911 » contenant un réacteur en verre (*borosilicate glass*) à une pression d'hydrogène de 3.9 atmosphères. La réaction est effectuée à température ambiante sous une agitation mécanique. Les hydrogénations avec un 'gaz bag' se font avec un gaz bag (Aldrich) de volume 1 gallon (3.8 L) rempli d'hydrogène, dans un ballon avec agitation magnétique.

## 21.2 Solvants

### 21.2.1 Solvants standard

Les solvants pour les chromatographies ainsi que pour les extractions sont de qualité technique et sont distillés sur un agent dessiccant avant emploi.

| Solvant          | dans le texte                   | distillé sur                   |
|------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Acétone          | acétone                         | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> |
| Acétate d'éthyle | AcOEt                           | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> |
| Chloroforme      | CHCl <sub>3</sub>               | CaCl <sub>2</sub>              |
| Dichlorométhane  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CaCl <sub>2</sub>              |
| Diéthyléther     | Et <sub>2</sub> O               | CaCl <sub>2</sub>              |

|          |        |                   |
|----------|--------|-------------------|
| Hexane   | hexane | CaCl <sub>2</sub> |
| Méthanol | MeOH   | CaO               |
| Pentane  | -      | CaCl <sub>2</sub> |

### 21.2.2 Solvants pour réactions

#### Solvants séchés:

Pour toutes les réactions sous atmosphère inerte, des solvants non standards sont distillés sur un agent desséchant. Les solvants séchés sont indiqués par un astérisque (\*).

| <u>Solvant</u>           | <u>dans le texte</u>                  | <u>agent desséchant</u>       |
|--------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Acétonitrile             | MeCN*                                 | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |
| 1,2-Dichlorométhane      | ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl* | CaH <sub>2</sub>              |
| Dichlorméthane           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> *     | CaH <sub>2</sub>              |
| Diéthyléther             | Et <sub>2</sub> O*                    | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |
| 1,4-dioxane              | dioxane*                              | sodium                        |
| Ethanol                  | EtOH*                                 | CaSO <sub>4</sub>             |
| Hexane                   | hexane*                               | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |
| 2-Méthyltétrahydrofurane | 2-Me-THF*                             | sodium (benzophénone)         |
| Tétrahydrofurane         | THF*                                  | sodium (benzophénone)         |
| Toluène                  | toluène*                              | sodium                        |

#### Solvants non séchés:

Pour certaines réactions, des solvants de qualité absolue et non séchés sont utilisés.

| <u>Solvant</u>       | <u>dans le texte</u> | <u>qualité</u>                     |
|----------------------|----------------------|------------------------------------|
| Acétone              | acétone              | Acros,p.a.                         |
| Diméthylformamide    | DMF*                 | Fluka, puriss., ≥99.5% (sur tamis) |
| Diméthylsulfoxyde    | DMSO                 | Acros,p.a.                         |
| Diméthylsulfoxyde    | DMSO*                | Fluka, puriss., ≥99.5% (sur tamis) |
| Dioxane              | dioxane              | Acros,p.a.                         |
| Méthanol             | MeOH                 | Acros,p.a.                         |
| <i>ortho</i> -Xylène | <i>o</i> -xylène     | Riedel-de Haën Garantieanalyse     |

## 21.3 Produits chimiques et gaz

| <u>Produits chimiques</u>                            | <u>abréviation</u>  | <u>qualité</u>                 |
|--|---|--------------------------------|
| Acétate de manganèse (II) tetrahydrate               | Mn(OAc) <sub>2</sub> ·4 H <sub>2</sub> O  | Fluka, purum p.a.              |
| Acétate de sodium anhydre                            | NaOAc   | Fluka, purum, anhydre          |
| Acide acétique                                       | AcOH  | Fluka, puriss p.a.             |
| Acide chlorhydrique                                  | HCl   | 32% Fluka                      |
| Acide sulfurique                                     | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>  | 96% Prochimie                  |
| Acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque                | <i>m</i> -CPBA  | Fluka, techn., ~70%            |
| Allyltributylstannane                                | Bu <sub>3</sub> Snall   | Purum, ≥95% Fluka              |
| Ammonium molybdate tetrahydrate                      | H <sub>24</sub> Mo <sub>7</sub> N <sub>6</sub> O <sub>24</sub> ·<br>4H <sub>2</sub> O | Ultra, ≥99% Fluka              |
| Anhydride acétique                                   | Ac <sub>2</sub> O   | Merck, p.a. Anhydride acétique |
| Argon  | Ar  | Carbagas, techn.               |
| 2,2'-Azobis(2-méthyl-propionitrile)-<br>pyrimidinone | AIBN  | Acros, 98%                     |
| Azote  | N <sub>2</sub>  | Carbagas, techn.               |
| Borhydrure de sodium                                 | NaBH <sub>4</sub>   | Fluka, purum p.a.              |
| 1-Bromooctane  | C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> Br   | Acros, 98%                     |
| Brome  | Br <sub>2</sub>   | Acros, p.a.                    |
| Bromure de benzyle                                   | BnBr  | Fluka, purum                   |
| Bromure de méthylmagnésium                           | MeMgBr  | Pract., ~3M in THF Fluka       |
| Bromoacétate de <i>tert</i> -butyle                  | -   | Acros, 99%                     |
| <i>N</i> -bromosuccinimide                           | NBS   | Purum, ≥95% Fluka              |
| 2-Bromopropanoate d'éthyle                           | -   | Acros, 99%                     |
| <i>tert</i> -Butylate de potassium                   | <i>tert</i> -BuOK   | Pract., ~97% Fluka             |
| <i>n</i> -Butyllithium                               | <i>n</i> -BuLi  | ~1.6M or ~2.5M in hexans Acros |
| Carbonate de potassium                               | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | Siegfried                      |
| Carbonate de sodium                                  | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>   | Techn. Prochimie               |
| Catalyseur de Grubbs 1 <sup>ère</sup> génération     | Grubbs I  | Aldrich                        |
| Celite 535   | -   | Fluka (10 - 40 μm)             |
| Chlorure d'acétyl                                    | AcCl  | Fluka, purum                   |
| Chlorure d'ammonium                                  | NH <sub>4</sub> Cl  | Purum p.a., 99% Fluka          |
| Chlorure de <i>tert</i> -butyl-diméthyl-silyle       | TBSCl   | Acros, purum                   |

|   |  |                                |
|---|--|--------------------------------|
| Chlorure de triméthylsilane                       | TMSCl  | Puriss Fluka                   |
| Chlorure de 2,6-dichlorobenzoyl                   | -  | Fluka, purum                   |
| Chlorure de lithium                               | LiCl   | Fluka, purum p.a.              |
| Chlorure de palladium                             | PdCl <sub>2</sub>                                    | Fluka, purum 60% Pd            |
| Chlorure de thionyle                              | SOCl <sub>2</sub>                                    | Puriss, ≥99% Fluka             |
| Chlorure de tributylétain                         | Bu <sub>3</sub> SnCl                                 | Assay, ≥95% Fluka              |
| Chlorure de sodium                                | NaCl   | Technique                      |
| Cuivre  | Cu   | Puriss p.a., >99.5% Fluka      |
| Diacétate de palladium                            | Pd(OAc) <sub>2</sub>                                 | Fluka, purum                   |
| 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène                | DBU  | Acros, 97%+                    |
| <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide             | DCC  | Puriss, ≥99% Fluka             |
| Diéthyl méthyl malonate                           | HCH <sub>3</sub> C(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>  | Fluka, puriss                  |
| Dihydrogénophosphate de sodium                    | NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2 H <sub>2</sub> O | Fluka, bioch                   |
| Diiodure  | I <sub>2</sub>                                       | Puriss p.a. Fluka              |
| Diisopropylamine                                  | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NH                          | Puriss p.a., ≥99% Fluka        |
| 4-( <i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine            | DMAP   | Purum, ≥98% Fluka              |
| <i>N,N</i> -Diméthylformamide                     | DMF*   | Fluka, ≥99.5%                  |
| Diméthylsulfoxyde                                 | DMSO*  | Fluka, ≥99.5%                  |
| Diméthylsulfoxyde                                 | DMSO   | Acros, p.a.                    |
| 1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(H)-pyrimidinone | DMPU   | Acros                          |
| Eau oxygénée                                      | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                        | Fluka, purum 35%               |
| Ethanthiol  | EtSH   | Fluka, purum ≥97%              |
| Ethylxanthogénate de potassium                    | -  | Assay ≥98%, Fluka              |
| Fluorure de tétrabutylammonium                    | TBAF   | Purum, ~97% Fluka              |
| Furane  | -  | Fluka, purum                   |
| Hexaméthylsiloxane                                | HMDO   | Acros 98%+                     |
| Hexaméthylphosphorotriamide                       | HMPA   | Purum Fluka                    |
| <i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de lithium     | LiHMDS   | Pract., ~1M in THF Fluka       |
| <i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de potassium   | KHMDS  | Pract., ~0.5M in Toluene Fluka |
| <i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de potassium   | KHMDS  | Pract., 95% Fluka ou Aldrich   |
| <i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de sodium      | NaHMDS   | Pract., ~1M in THF Fluka       |
| <i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de sodium      | NaHMDS   | purum, ≥95% Fluka              |
| <i>trans</i> -2-Hexène-1-ol                       | -  | purum, ≥95% Fluka              |

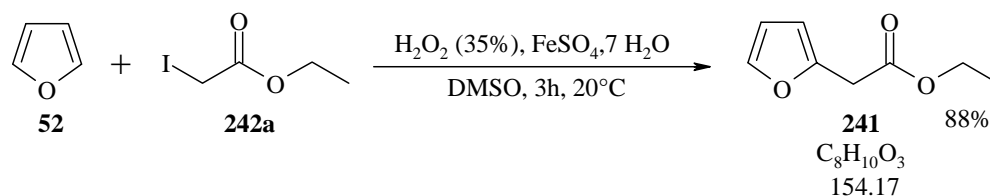
|  |   |   |
|--|---|---|
| 5-Hexèn-1-ol                                   | -   | 99%, Aldrich                              |
| Hydrogène                                      | H <sub>2</sub>  | Carbagas                                  |
| Hydrogénocarbonate de sodium                   | NaHCO <sub>3</sub>  | Fluka, purum                              |
| Hydrogénophosphate de sodium                   | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·2 H <sub>2</sub> O          | Fluka, bioch                              |
| Hydroxyde de potassium                         | KOH   | Fluka, purum                              |
| Hydroxyde de sodium                            | NaOH  | Fluka, puriss p.a. ACS                    |
| Hydruure de lithium aluminium                  | LiAlH <sub>4</sub>  | Fluka, purum                              |
| Hydruure de sodium                             | NaH   | Fluka, pract                              |
| Hydruure de tributylétain                      | Bu <sub>3</sub> SnH   | Fluka, purum ≥ 96.0%                      |
| Iodoacétate d'éthyle                           | -   | Fluka purum                               |
| Iodométhane                                    | CH <sub>3</sub> I   | Fluka, purum ~99%                         |
| 1-Iodooctadecane                               | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> I                             | techn., ≥90% Fluka                        |
| 1-Iodooctane                                   | C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> I                              | Fluka, purum                              |
| 4-Iodophénol                                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> IO                              | Fluka, purum ≥98%                         |
| N-iodosuccinimide                              | NIS   | Acros, 98%                                |
| Iodure d'allyle                                | allI  | Fluka, techn, 95.0%                       |
| Iodure de sodium                               | NaI   | Fluka, puriss p.a ≥99.5%                  |
| 2-Méthylfurane (sylvane)                       | -   | Fluka, purum                              |
| Oxyde de <i>bis</i> -tri- <i>n</i> -butylétain | (Bu <sub>3</sub> Sn) <sub>2</sub> O                           | Acros, 96%                                |
| Oxyde de di- <i>n</i> -butylétain              | Bu <sub>2</sub> SnO   | Acros, 98%                                |
| Oxyde de propylène                             | -   | Fluka, puriss p.a.                        |
| Palladium sur charbon                          | Pd/C  | Acros, 10% Pd.                            |
| Pentachlorure de Phosphore                     | PCl <sub>5</sub>  | Purum p.a., ≥98% Fluka                    |
| Pentasulfure de phosphore                      | P <sub>4</sub> S <sub>10</sub>                                | Acros 98+%                                |
| Permanganate de potassium                      | KMnO <sub>4</sub>   | Siegfried, crist                          |
| Peroxyde de benzoyle                           | (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | purum, ≥97%, ~25% H <sub>2</sub> O, Fluka |
| Peroxyde de dilauroyle                         | DLP   | purum, ≥95%, Fluka                        |
| Réactif de Lawesson                            | Lawesson  | Assay, ≥98% Fluka                         |
| Rhodium sur oxyde d'aluminium                  | Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                             | Fluka, puriss 5%                          |
| Rhodium sur oxyde d'aluminium                  | Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                             | Acros, 5% Rh                              |
| Sulfate de fer heptahydraté                    | FeSO <sub>4</sub> ·7 H <sub>2</sub> O                         | Fluka, pract                              |
| Sulfate de magnésium                           | MgSO <sub>4</sub>   | p.a. SdS                                  |
| Sulfate de sodium                              | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                               | p.a. SdS                                  |

Partie expérimentale : généralités

---

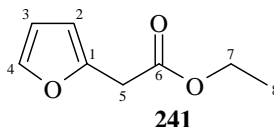
|  |   |                                |
|--|---|--------------------------------|
| Tamis moléculaire 4 Å                      | tamis 4 Å                                     | Fluka, billes                  |
| Triéthylamine                              | Et <sub>3</sub> N                             | Puriss p.a. Fluka              |
| Triorthotolylphosphine                     | P( <i>o</i> -Tolyl) <sub>3</sub>              | Fluka (ou synthétisée)         |
| <i>para</i> -Toluène sulfonate de pyridine | PPTS  | Fluka, puriss                  |
| Tribromure de Phosphore                    | PBr <sub>3</sub>                              | Assay, ≥98% Fluka              |
| Triéthyl méthane-tricarboxylate            | HC(CO <sub>2</sub> Et) <sub>3</sub>           | Fluka, purum                   |
| Thiosulfate de sodium                      | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | Purum p.a. Fluka               |
| <i>o</i> -Xylène                           | -   | Riedel-de Haën Garantieanalyse |
| Zinc                                       | Zn  | p.a., ≥99.0% Fluka             |
| Zinc                                       | Zn  | Aldrich <10μ, 98%              |
| <i>Zirconocene hydrochloride hydride</i>   | Cp <sub>2</sub> ZrHCl                         | techn., ≥90% Fluka             |

## 22. Partie expérimentale : synthèses

22.1 Réactions radicalaires dans les conditions de Baciocchi <sup>[168]</sup>Furan-2-ylacétate d'éthyle (241)

Du furane (**52**) (73g, 1.072 mol) préalablement distillé et **242a** (11.6 g, 56 mmol) et  $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  (7.3 g, 26 mmol) sont placés dans 400 mL de DMSO contenu dans un ballon rond d'un litre. Une solution de  $\text{H}_2\text{O}_2$  à 35% (9.15mL, 107 mmol) est ajoutée goutte à goutte au mélange agité magnétiquement. Le mélange réactionnel est agité pendant trois heures et la réaction est suivie par CCM. 400 mL d'une solution saturée en NaCl sont ajoutés au mélange. Quatre fractions d' $\text{Et}_2\text{O}$  de 80 mL sont utilisées pour extraire notre produit. Chaque fraction est lavée sur une solution aqueuse de NaCl saturée. Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient **241** sous forme d'une huile jaunâtre (7.38 g, 47.9 mmol, 88%) utilisée sans autre purification pour l'étape suivante (paragraphe 22.4).

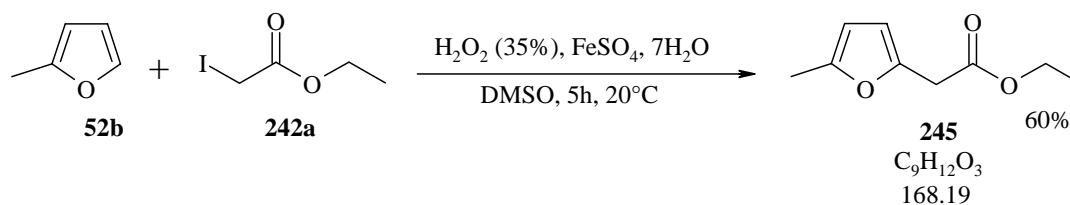
Données analytiques de **241** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.30

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

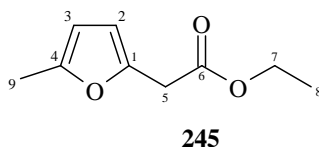
7.38 (*dd*, 1H,  $^3J(4,3)=1.9$ ,  $^4J(4,2)=0.9$ , CH(4)); 6.35 (*dd*, 1H,  $^3J(3,2)=3.3$ ,  $^3J(3,4)=1.9$ , CH(3)); 6.25 (*dd*, 1H,  $^3J(2,3)=3.3$ ,  $^4J(2,4)=0.9$ , CH(2)); 4.21 (*q*, 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 3.70 (*s*, 2H,  $\text{CH}_2(5)$ ); 1.29 (*t*, 3H,  $^3J(7,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ).

2-(5-Méthylfuran-2-yl)acétate d'éthyle (245)

Du 2-méthylfuran (**52b**) (100 g, 1218 mmol) préalablement distillé et **242a** (7.66 mL, 64.1 mmol) et  $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  (8.20 g, 29.5 mmol) sont placés dans 550 mL de DMSO contenus dans un ballon rond d'un litre. Une solution de  $\text{H}_2\text{O}_2$  à 35% (10.4 mL, 121.8 mmol) est

ajoutée goutte à goutte à 15°C au mélange agité magnétiquement. Le mélange réactionnel est agité pendant cinq heures et la réaction suivie par CCM. 550 mL d'une solution saturée en NaCl sont ajoutés au mélange. Quatre fractions d'Et<sub>2</sub>O de 200 mL sont utilisées pour extraire notre produit. Les fractions réunies sont lavées par 500 mL d'une solution de NaCl saturé. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis MgSO<sub>4</sub> est filtré. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile brune (12.7 g), pouvant être utilisée sans autre purification pour l'étape suivante. Bien que contenant un peu de DMSO le rendement est quantitatif. Pour enlever les traces de DMSO et de sels, l'huile est purifiée sur colonne avec hexane : AcOEt (95 : 5) pour éluant. Le composé **245** est isolé sous forme d'huile jaune claire (6.40 g, 38 mmol, 60%).

Données analytiques de **245** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.28

IR (film. KBr):

2984 $m$ , 2925 $m$ , 1742 $vs$ , 1620 $vw$ , 1603 $m$ , 1570 $m$ , 1448 $w$ , 1335 $m$ , 1310 $m$ , 1266 $s$ , 1220 $s$ , 1180 $s$ , 1142 $s$ , 1032 $s$ , 1022 $s$ , 998 $w$ , 972 $w$ , 956 $w$ , 939 $w$ , 913 $w$ , 785 $m$ , 700 $w$ , 646 $w$ , 573 $w$ .

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.10 (*dd*, 1H, <sup>3</sup>*J*(2,3)=3.1, <sup>4</sup>*J*(2,5a)*obs.*=0.4, CH(2)); 5.91 (*dt*, 1H, <sup>3</sup>*J*(3,2)=3.1, <sup>4</sup>*J*(2,5)*obs.*=1.0, CH(3)); 4.17 (*q*, 2H, <sup>3</sup>*J*(7,8)=7.1, CH<sub>2</sub>(7)); 3.61 (*≈s*, 2H, CH<sub>2</sub>(5)); 2.22 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(9)); 1.26 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(8,7)=7.1, CH<sub>3</sub>(8)).

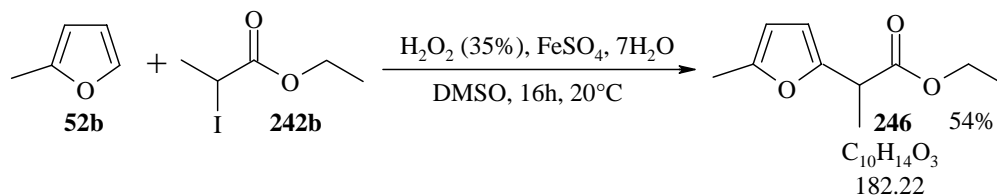
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

170.12 (C(6)), 152.02 (C(4)), 146.25 (C(1)), 109.04 (C(3)), 106.74 (C(2)), 61.47 (C(7)), 34.62 (C(5)), 14.55 (C(8)), 13.92 (C(9)).

ESI<sup>+</sup>-SM :

191.0 (100, [M+Na]<sup>+</sup>).

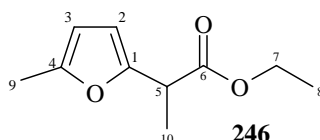
2-(5-Méthylfuran-2-yl)propanoate d'éthyle (246)



Du 2-méthylfuran (**52b**) (45 g, 550 mmol) préalablement distillé et du 2-iodopropanoate d'éthyle (**242b**) (12.5 g, 55 mmol) et FeSO<sub>4</sub>, 7 H<sub>2</sub>O (7.78 g, 28.0 mmol) sont placés dans 150 mL de DMSO contenus dans un ballon rond d'un litre. Une solution de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 35% (8.97 mL, 105 mmol) est ajoutée goutte à goutte à 15°C au mélange agité magnétiquement. Le mélange réactionnel est agité pendant seize heures et la réaction suivie par CCM. 120 mL

d'une solution saturée en NaCl sont ajoutés au mélange. Quatre fractions d'Et<sub>2</sub>O de 120 mL sont utilisées pour extraire notre produit. Les fractions réunies sont lavées par 150 mL d'une solution de NaCl saturée. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile brune (9.9 g), pouvant être utilisée sans autre purification pour l'étape suivante ; bien que contenant un peu de DMSO le rendement est presque quantitatif. Pour réussir l'étape suivante d'hydrogénation de cycle, l'huile doit être purifiée sur colonne avec un mélange hexane : AcOEt (95 : 5) pour éluant. Le composé **246** est isolé sous forme d'huile jaune claire (5.6 g, 30.7 mmol, 54%).

Données analytiques de **246** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.21

IR (film. KBr):

3108<sub>vw</sub>, 2985<sub>s</sub>, 2941<sub>m</sub>, 1739<sub>vs</sub>, 1614<sub>w</sub>, 1566<sub>m</sub>, 1455<sub>m</sub>, 1377<sub>m</sub>, 1322<sub>m</sub>, 1250<sub>m</sub>, 1202<sub>vs</sub>, 1160<sub>s</sub>, 1073<sub>s</sub>, 1023<sub>s</sub>, 955<sub>w</sub>, 940<sub>m</sub>, 861<sub>w</sub>, 784<sub>s</sub>, 712<sub>vw</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.07 (*dd*, 1H, <sup>3</sup>*J*(2,3)=3.1, <sup>4</sup>*J*(2,5a)*obs.*=0.3, CH(2)); 5.91 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(3,2)=3.1, <sup>4</sup>*J*(3,9)=1.0, CH(3)); 4.19 (*q*, 2H, <sup>3</sup>*J*(7,8)=7.1, CH<sub>2</sub>(7)); 3.77 (*q*, 1H, <sup>3</sup>*J*(5,10)=7.3, CH(5)); 2.28 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J*(9,3)=1.0; CH<sub>3</sub>(9)); 1.24 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J*(10,5)=7.3, CH<sub>3</sub>(10)); 1.28 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(8,7)=7.1, CH<sub>3</sub>(8)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

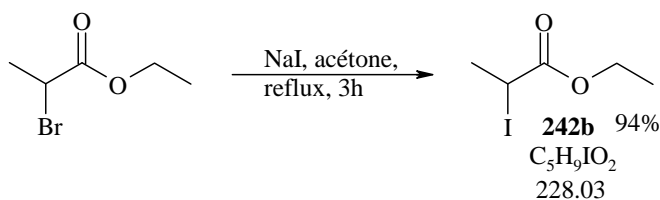
173.30 (C(6)), 151.99 (C(4)), 151.70 (C(1)), 106.92 (C(2)), 106.52 (C(3)), 61.37 (C(7)), 39.92 (C(5)), 16.23 (C(10)), 14.54 (C(8)), 13.94 (C(9)).

ESI<sup>+</sup>-SM:

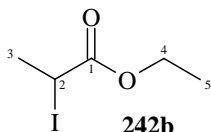
205.0 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 101.1 (35, [M-82 = M-(**52b**)]<sup>+</sup>).

Note 1 : **242b** est préparé à partir du 2-bromopropanoate d'éthyle par une réaction dite de Finkelstein.

15.48 g (103.3 mmol.) de NaI sont introduits dans un ballon rond de 500 mL surmonté d'un réfrigérant, muni d'un agitateur magnétique et contenant 17 g (93.9 mmol) de 2-bromopropanoate d'éthyle dissous dans 300 mL d'acétone. Le mélange est porté à reflux pendant trois heures. Après refroidissement, filtration sur un filtre de papier et évaporation de l'acétone, le 2-iodopropanoate d'éthyle est obtenu. S'il reste des sels résiduels, **242b** doit être distillé. Pour éviter une distillation, on peut effectuer une extraction hexane/eau : 100 mL d'hexane et 100 mL d'eau distillée sont ajoutés à **242b**. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 100 mL d'hexane. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 fois 100 mL d'une solution de NaCl saturée, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre puis filtrées. Les solvants évaporés, 20.2 g (86 mmol, 94%) de **242b** sont récupérés sous forme d'une huile brune.



Données analytiques de **242b** :



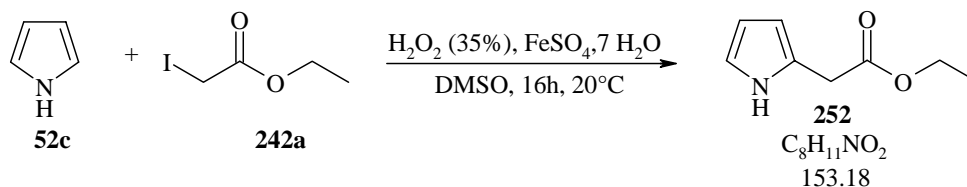
$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.06

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

4.49 (*q*, 2H,  $^3J(2,3)=7.0$ ,  $\text{CH}_2(2)$ ); 4.26 (*dq*, 1H,  $^2J(4a,4b)=11.5$ ,  $^3J(4a,5)=7.1$ ,  $\text{CHH}(4a)$ ); 4.22 (*dq*, 1H,  $^2J(4b,4a)=11.5$ ,  $^3J(4b,5)=7.1$ ,  $\text{CHH}(4b)$ ); 1.98 (*d*, 3H,  $^3J(3,2)=7.0$ ,  $\text{CH}_3(3)$ ); 1.31 (*t*,  $^3J(5,4)=7.1$ , 3H,  $\text{CH}_3(5)$ ).

**Note 2 :** Si **242b** est encore présent à la fin de la réaction dans les conditions de Baciocchi, il est éliminé par une réaction suivante conduisant à la formation d'un énolate de type Reformatsky. Sous argon et agitation, 10 g de zinc activé (cf paragraphe énilisation de type Reformatsky) sont ajoutés en une portion à 21.3 g d'un mélange contenant environ 25% de 2-iodopropanoate d'éthyle dissous dans 300 mL d'hexane\*. Le mélange est porté à reflux pendant deux heures. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  met en évidence une conversion de 50%. 3 g de zinc ajoutés, le mélange est agité à reflux pendant encore quatre heures. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  montre une conversion de 75%. 4 g de zinc ajoutés, le mélange est agité à reflux pendant encore cinq heures. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  révèle une conversion de 100%. 150 mL de HCl (1M) sont introduits par petites portions au mélange refroidi dans un bain de glace. La phase aqueuse est extraite avec 4 fois 100 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques réunies sont lavées avec deux fois 150 mL d'une solution de NaCl saturée, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre puis filtrées. Les solvants ainsi que propanoate d'éthyle sont évaporés, 13.24 g de **246** sont récupérés.

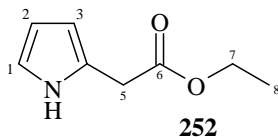
### 2-Pyrrolacétate d'éthyle (252)



Du pyrrole **52c** (25 mL, 1218 mmol) préalablement distillé et **242a** (2.36 mL, 20 mmol) et  $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  (2.14 g, 10 mmol) sont placés dans 140 mL de DMSO contenu dans un ballon rond de 500 mL. Une solution de  $\text{H}_2\text{O}_2$  à 35% (3.40 mL, 40 mmol) est ajoutée goutte à goutte à  $15^\circ\text{C}$  au mélange agité magnétiquement. Le mélange réactionnel est agité pendant seize heures. 200 mL d'une solution saturée en NaCl sont ajoutés au mélange. Quatre fractions d' $\text{Et}_2\text{O}$  de 170 mL sont utilisées pour extraire notre produit. Les fractions réunies sont lavées

par 200 mL d'une solution saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation de l'Et<sub>2</sub>O à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile noire. La majeure partie du DMSO et du pyrrole en excès sont distillés par séchage quatre heures sous 10<sup>-1</sup> mmHg et on obtient 4.8 g d'un mélange **52c** : **252** = 25 : 75 contenant encore du DMSO. Le mélange est utilisé pour l'étape suivante (paragraphe 22.4) sans autre purification.

Données analytiques de **252** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.30

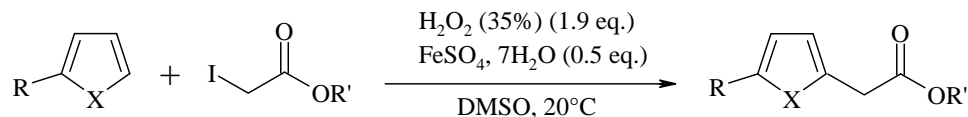
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

8.85 (*br*, NH), 6.74 (*m*, 1H, *Jobs.*=4.17, *Jobs.*=2.6, CH(1)); 6.13 (*m*, 1H, *Jobs.*=5.8, *Jobs.*=2.9, CH(2)); 6.02 (*m*, 1H, CH(3)); 4.17 (*q*, 2H, <sup>3</sup>*J*(7,8)=7.2, CH<sub>2</sub>(7)); 3.66 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>(5)); 1.28 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(8,7)=7.2, CH<sub>3</sub>(8)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

171.66 (C(6)), 123.76 (C(4)), 118.11 (C(1)), 108.60 (C(2)), 107.65 (C(3)), 61.45 (C(7)), 33.69 (C(5)), 14.57 (C(8)).

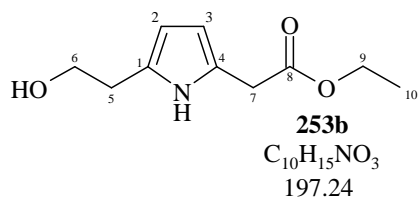
**Mode opératoire standard pour les réactions de Baciocchi à partir de furanes et pyrroles non commerciaux :**



L'hétérocycle aromatique (réactif), de l'iodoacétate d'alkyle (1 eq.) et FeSO<sub>4</sub>, 7 H<sub>2</sub>O (0.5 eq.) sont placés dans du DMSO contenu dans un ballon rond. Une solution de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 35% (1.9 eq.) est ajoutée goutte à goutte à 20°C au mélange agité magnétiquement. Une solution saturée en NaCl est ajoutée au mélange. Quatre fractions d'Et<sub>2</sub>O sont utilisées pour extraire notre produit. Les fractions réunies sont lavées par une solution de NaCl saturée. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile brune. Sauf indication, l'huile est purifiée sur colonne avec comme éluant hexane : AcOEt par gradient, afin de séparer le produit de l'excès de réactif.

2-(5-(2-Hydroxyéthyl)-1H-pyrrol-2-yl)acétate d'éthyle (**253b**)

Mode opératoire standard avec 0.5 g de réactif 2-(2-Pyrrol)éthanol (**253a**), 2 équivalents par rapport à l'iodoacétate d'éthyle (**242b**) et 28 heures de temps de réaction. On isole 140 mg de produit (0.7 mmol, 28%).

Données analytiques de **253b** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.08RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

8.83 (*br*, 1H, NH); 5.95-5.85 (*m*, 2H, CH(3) et CH(2)); 4.19 (*q*, 2H, <sup>3</sup>J(9,10)=7.2, CH<sub>2</sub>(9)); 3.85 (*t*, 2H, <sup>3</sup>J(6,5)=5.9, CH<sub>2</sub>(6)); 3.64 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>(7)); 2.84 (*t*, 2H, <sup>3</sup>J(5,6)=5.9, CH<sub>2</sub>(5)); 2.07 (*br*, 1H, OH); 1.30 (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(10,9)=7.2, CH<sub>3</sub>(10)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

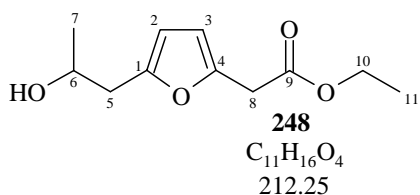
171.77 (C(8)), 129.96 (C(4)), 122.97 (C(1)), 107.71 (C(3)), 106.36 (C(2)), 62.92 (C(9)), 61.48 (C(6)), 33.85 (C(7)), 31.29 (C(5)), 14.55 (C(10)).

EI<sup>+</sup>-SM :

197.0 (52, [M]<sup>+</sup>), 165.8 (100, [M-31]<sup>+</sup>), 124.0 (23), 119.9 (41), 92.1 (32), 65.1 (11).

2-(5-(2-Hydroxypropyl)furan-2-yl)acétate d'éthyle (248)

Mode opératoire standard avec 2.7 g de réactif **46**, 3 équivalents par rapport à **242b** et 25 heures de temps de réaction. Conversion 34%. On isole le produit **248** (66%).

Données analytiques de **248** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.13

IR (film. KBr):

3444*br*, 2977*m*, 2932*w*, 1739*vs*, 1644*vw*, 1615*vw*, 1565*w*, 1448*w*, 1401*w*, 1371*m*, 1301*w*, 1268*s*, 1233*s*, 1183*s*, 1030*m*, 1015*m*, 975*w*, 940*w*, 878*vw*, 844*vw*, 788*w*, 686*vw*, 624*vw*, 577*vw*, 471*vw*.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.15 (*d*, 1H, <sup>3</sup>J(3,2)=3.1, CH(3)); 6.07 (*d*, 1H, <sup>3</sup>J(2,3)=3.1, CH(2)); 4.19 (*q*, 2H, <sup>3</sup>J(10,11)=7.2, CH<sub>2</sub>(10)); 4.17 (*dqd*, 1H, <sup>3</sup>J(6,5b)=7.6, <sup>3</sup>J(6,7)=6.2, <sup>3</sup>J(6,5a)=4.7, CH(6)); 3.66 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>(8)); 2.98 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>J(5a,5b)=14.9, <sup>3</sup>J(5a,6)=4.7, CHH(5a)); 2.71 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>J(5b,5a)=14.9, <sup>3</sup>J(5b,6)=7.6, CHH(5b)); 1.86 (*br*, 1H, OH); 1.29 (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(11,10)=7.2, CH<sub>3</sub>(11)); 1.25 (*d*, 3H, <sup>3</sup>J(7,6)=6.2, CH<sub>3</sub>(7)).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

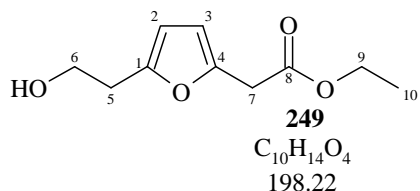
169.92 (C(9)), 157.22 (C(4)), 152.78 (C(1)), 109.06 (C(3)), 108.38 (C(2)), 67.15 (C(6)), 61.56 (C(10)), 38.28 (C(5)), 34.62 (C(8)), 23.03 (C(7)), 14.55 (C(11)).

ESI $^+$ -SM :

235.1 (52,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 152.1 (32,  $[\text{M}+\text{Na}-83]^+$ ), 150.2 (100,  $[\text{M}+\text{Na}-85]^+=[2\text{-furyl-CH}_2\text{CHOHCH}_3+\text{Na}]^+$ ).

2-(5-(2-Hydroxyéthyl)furan-2-yl)acétate d'éthyle (249)

Mode opératoire standard avec 1.48 g de réactif **243**, 2 équivalents par rapport à **242b** et 21 heures de temps de réaction. Conversion 55%. L'excès de réactif est distillé. On isole ainsi le produit **249**, en présence des quelques impuretés (<71%).



Données analytiques de **249** :

$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.21

IR (film. KBr):

3457 $br$ , 2960 $m$ , 2983 $m$ , 2934 $m$ , 1738 $vs$ , 1640 $vw$ , 1615 $vw$ , 1566 $w$ , 1466 $w$ , 1447 $w$ , 1370 $m$ , 1323 $s$ , 1268 $s$ , 1226 $s$ , 1184 $s$ , 1162 $s$ , 1030 $s$ , 971 $w$ , 915 $vw$ , 855 $vw$ , 791 $m$ , 686 $vs$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

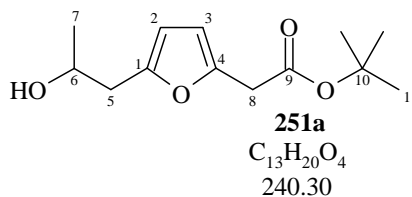
6.12 ( $d$ , 1H,  $^3J(3,2)=3.1$ ,  $\text{CH}(3)$ ); 6.04 ( $d$ , 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ ,  $\text{CH}(2)$ ); 4.17 ( $q$ , 2H,  $^3J(9,10)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(9)$ ); 3.84 ( $t$ , 2H,  $^3J(6,5)=6.2$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ); 3.63 ( $s$ , 2H,  $\text{CH}_2(7)$ ); 2.86 ( $t$ , 2H,  $^3J(5,6)=6.2$ ,  $\text{CH}_2(5)$ ); 1.81 ( $br$ , 1H, OH) ; 1.26 ( $t$ , 3H,  $^3J(10,9)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(10)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

169.60 (C(8)), 152.41 (C(4)), 146.68 (C(1)), 108.69 (C(3)), 107.47 (C(2)), 61.14 (C(9)), 61.06 (C(6)), 34.19 (C(7)), 31.64 (C(5)), 14.14 (C(10)).

2-(5-(2-Hydroxypropyl)furan-2-yl)acétate de *tert*-butyle (251a)

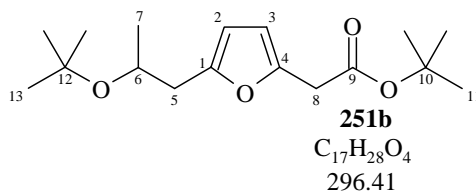
Mode opératoire standard avec 1.45 g de réactif **46**, 2 équivalents par rapport à l'iodoacétate de *tert*-butyle. La conversion est de 32%. Après une tentative infructueuse à 120°C sous 10 $^{-1}$  mmHg, la majeure partie des produits se sont dégradés. Il se forme du 5-[(2-terbutoxypropyl)-furan-2-yl]-acétate de *tert*-butyle (**251b**), purifié sur colonne afin de le caractériser (20 mg, 0.07 mmol, 1%). On isole ensuite **251a** 120 mg (0.5 mmol, 4%).

Données analytiques de **251a** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.23RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.11 (*d*, 1H, <sup>3</sup>*J*(3,2)=3.1, CH(3)); 6.04 (*d*, 1H, <sup>3</sup>*J*(2,3)=3.1, CH(2)); 4.06 (*dqd*, 1H, <sup>3</sup>*J*(6,5a)=7.5, <sup>3</sup>*J*(6,7)=6.2, <sup>3</sup>*J*(6,5b)=4.7, CH(6)); 3.56 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>(8)); 2.77 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(5a,5b)=14.9, <sup>3</sup>*J*(5a,6)=4.7, CHH(5a)); 2.70 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(5b,5a)=14.9, <sup>3</sup>*J*(5b,6)=7.5, CHH(5b)); 2.05 (*br*, 1H, OH) ; 1.46 (*s*, 9H, CH<sub>3</sub>(11)) ; 1.23 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J*(7,6)=6.2, CH<sub>3</sub>(7)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

169.23 (C(9)), 152.61 (C(4)), 147.81 (C(1)), 108.80 (C(3)), 108.31 (C(2)), 81.74 (C(10)) ; 67.12 (C(6)), 38.30 (C(5)), 35.79 (C(8)), 28.40 (C(11)), 23.00 (C(7)).

ESI<sup>+</sup>-SM :263.0 (100, [M+Na]<sup>+</sup>).2-(5-(2-*tert*-Butoxypropyl)furan-2-yl)acétate de *tert*-butyle (251b)Données analytiques de **251b** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.81RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.08 (*d*, 1H, <sup>3</sup>*J*(3,2)=3.0, CH(3)); 5.98 (*d*, 1H, <sup>3</sup>*J*(2,3)=3.0, CH(2)); 3.88 (*sex*, 1H, <sup>3</sup>*J*(6,5)*obs.* ≈ <sup>3</sup>*J*(6,7)*obs.*=6.3, CH(6)); 3.55 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>(8)); 2.75 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(5a,5b)=14.7, <sup>3</sup>*J*(5a,6)=6.3, CHH(5a)); 2.62 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(5b,5a)=14.7, <sup>3</sup>*J*(5b,6)=7.0, CHH(5b)); 1.47 (*s*, 9H, CH<sub>3</sub>(11)); 1.14 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J*(7,6)*obs.*=7.1, CH<sub>3</sub>(7)); 1.13 (*s*, 9H, CH<sub>3</sub>(13)) .

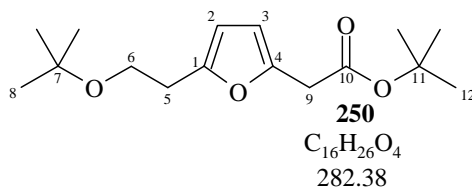
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

169.26 (C(9)), 153.35 (C(4)), 147.11 (C(1)), 108.61 (C(3)), 107.90 (C(2)), 81.49 (C(10)) ; 74.04 (C(12)), 66.97 (C(6)), 38.26 (C(5)), 35.94 (C(8)), 28.61 et 28.40 (C(11) et C(13)), 23.39 (C(7)).

5-[(2-Hydroxyéthyl)-furan-2-yl]-acétate de *tert*-butyle (266)

Mode opératoire standard avec 4 g de réactif **243**, 2 équivalents par rapport à l'iodoacétate de *tert*-butyle. La conversion est de 50% environ. Après une tentative de distillation à 120°C sous 10<sup>-1</sup> mmHg, la majeure partie des produits se sont dégradés. Il se forme **250**, dont des traces sont purifiées sur colonne afin de le caractériser. On isole ensuite des traces de **266**.

Les données analytiques de **266** sont les mêmes qu'au paragraphe 22.2.

2-(5-(2-Hydroxyéthyl)furan-2-yl)acétate d'éthyle (250)

$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.86

IR (film. KBr):

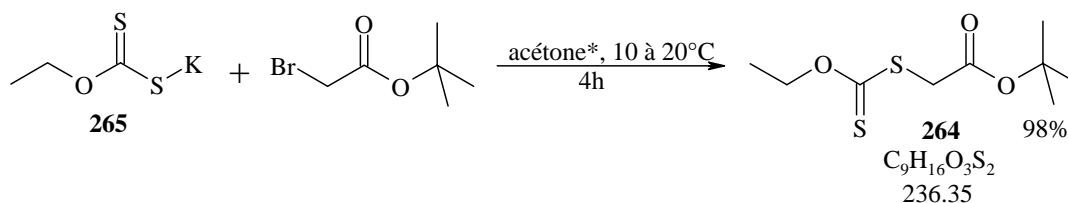
2976s, 2931m, 2874w, 1739vs, 1567vw, 1480vw, 1457vw, 1393m, 1339s, 1339w, 1255m, 1234m, 1197m, 1167s, 1145s, 1083m, 1013w, 973vw, 948vw, 920vw, 885vw, 850vw, 783w, 754vw.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.08 (d, 1H, <sup>3</sup>J(3,2)=3.1, CH(3)); 6.00 (d, 1H, <sup>3</sup>J(2,3)=3.1, CH(2)); 3.58 (t, 2H, <sup>3</sup>J(6,5)=7.3, CH(6)); 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(9)); 2.82 (t, 2H, <sup>3</sup>J(5,6)=7.3, CH<sub>2</sub>(5)); 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>(8)); 1.19 (s, 9H, CH<sub>3</sub>(12)).

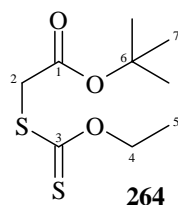
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

169.28 (C(10)), 153.17 (C(4)), 147.07 (C(1)), 108.60 (C(3)), 107.07 (C(2)), 81.54 (C(11)); 73.37 (C(7)), 60.57 (C(6)), 35.83 (C(9)), 30.25 (C(5)), 28.40 (C(8) ou C(12)), 27.89 (C(8) ou C(12)).

22.2. Réactions radicalaires avec le xanthate <sup>[179]</sup>Préparation de l'éthoxythiocarbonylsulfanyle-acétate de *tert*-butyle (264) <sup>[182]</sup>

L'éthylxanthogénate de potassium (**265**) (14.5 g, 90.5 mmol) est mis en suspension dans 50 mL d'acétone\*. A 10°C, le bromoacétate de *tert*-butyle (12 mL, 82.3 mmol) est ajouté goutte à goutte en dix minutes (température < 25°C) puis, le mélange remonte à 20°C. Après 4h d'agitation, les sels sont filtrés. 50 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 5% et 100 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés. La phase organique est lavée par 100 mL d'eau, puis par 50 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase étherée est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée, puis l'Et<sub>2</sub>O évaporé. Après séchage à la trompe à eau (20°C, 25 mmHg), on obtient **264** (18.96 g, 80.2 mmol, 98%).

Données analytiques de **264** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5) = 0.50

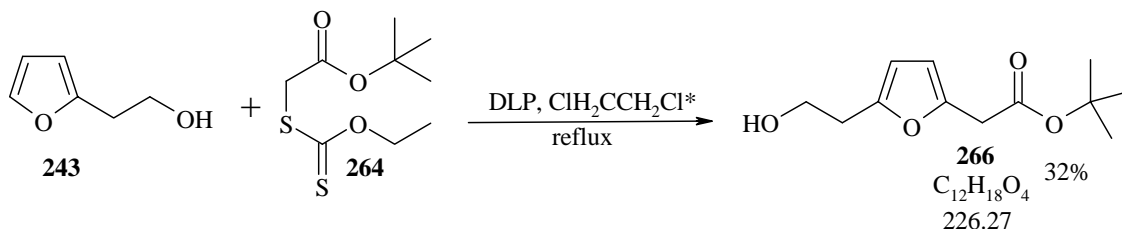
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

4.62 (q, 2H, <sup>3</sup>J(4,5)=7.1, CH<sub>2</sub>(4)); 3.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(2)); 1.47 (s, 9H, CH<sub>3</sub>(7)); 1.40 (t, 3H, <sup>3</sup>J(5,4)=7.1, CH<sub>3</sub>(5)).

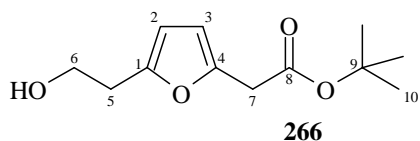
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

212.96 (C(3)), 166.78 (C(1)), 82.47 (C(6)), 70.31 (C(4)), 38.90 (C(2)), 27.91 (C(7)), 13.70 (C(5)).

2-(5-(2-Hydroxyéthyl)furan-2-yl) acétate *tert*-butyle (**266**)



Une solution de xanthate **264** (1.06 g, 4.5 mmol) et **243** (0.5 g, 4.5 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane\* (10 mL) est agitée magnétiquement et chauffée à reflux sous argon. Une solution de peroxyde de dilauroyle (1.79 g, 4.5 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane\* (5 mL) est ajoutée sur une période de 4h30. Le mélange réactionnel est laissé refroidir à température ambiante, puis le solvant est évaporé à l'aide de l'évaporateur rotatif. On ajoute alors 15 mL d'Et<sub>2</sub>O et 15 mL de NaHCO<sub>3</sub> à 10%. Le mélange réactionnel est extrait avec 2 fois 15 mL d'Et<sub>2</sub>O et 15 mL d'une solution saturée en NaCl. Une masse totale de 2 g est obtenue et est purifiée sur colonne (hexane : AcOEt 75 : 25). On récupère **241** (0.34 mmol, 8%) puis **266** est obtenu (357 mg, 1.43 mmol, 32%).

Données analytiques de **266** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.18

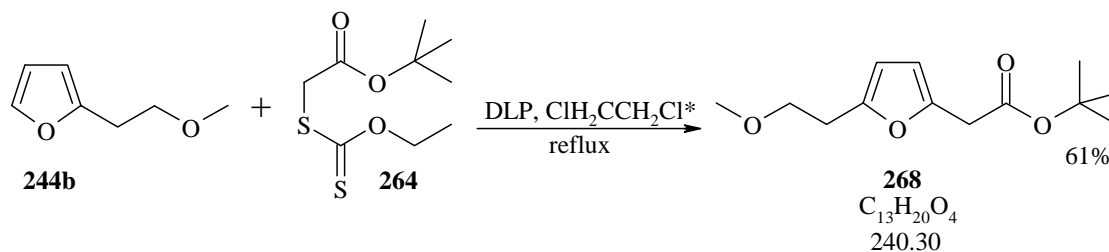
IR (film. KBr):

3446 $br$ , 3108 $w$ , 2981 $s$ , 2979 $s$ , 2930 $m$ , 2249 $w$ , 1736 $vs$ , 1642 $w$ , 1565 $w$ , 1477 $w$ , 1456 $w$ , 1393 $w$ , 1369 $w$ , 1244 $w$ , 1147 $s$ , 1048 $m$ , 1011 $m$ , 733 $s$ .RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):6.12 ( $d$ , 1H,  $^3J(3,2)=3.1$ ,  $CH(3)$ ); 6.06 ( $d$ , 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ ,  $CH(2)$ ); 3.86 ( $t$ , 2H,  $^3J(6,5)=6.3$ ,  $CH_2(6)$ ); 3.57 ( $s$ , 2H,  $CH_2(7)$ ); 2.88 ( $t$ , 2H,  $^3J(5,6)=6.3$ ,  $CH_2(5)$ ); 2.37 ( $s$ , 1H, OH); 1.48 ( $s$ , 9H,  $CH_3(10)$ ).RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

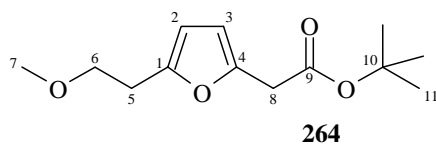
169.29 (C(8)), 152.60 (C(4)), 147.73 (C(1)), 108.80 (C(3)), 107.83 (C(2)), 81.76 (C(9)), 61.49 (C(6)), 35.77 (C(7)), 28.42 (C(5)), 27.90 (C(10)).

ESI $^+$ -SM:227.2 (30,  $[M+H]^+$ ), 226.2 (90,  $[M]^+$ ), 196.3 (59), 140.3 (50), 125.3 (49), 107.8 (100), 95.3 (60).

HR-SM :

 $[M+Na]^+$  : calculée= 249.10973, trouvée= 249.109282-(5-(2-Méthoxyéthyl)furan-2-yl)acétate de *tert*-butyle (268)

Une solution xanthate **264** (0.92 g, 3.9 mmol) et de **244b** (0.5 g, 3.9 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane\* (6.5 mL) est agitée magnétiquement et chauffée à reflux sous argon. Une solution de peroxyde de dilauroyle (1.55 g, 3.9 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane\* (2.0 mL) est ajoutée sur une période de 5h30. Le mélange réactionnel est laissé refroidir à température ambiante, puis le solvant est évaporé à l'aide de l'évaporateur rotatif. On ajoute alors 10 mL de d'Et $_2$ O et 10 mL de NaHCO $_3$  à 10%. Le mélange réactionnel est extrait avec deux fois 15 mL d'Et $_2$ O et 15 mL d'une solution saturée en NaCl. Le mélange est alors placé au réfrigérateur durant 16 heures. Il y a une séparation entre une huile jaune et un solide (masse totale de 2.56 g), l'huile est récupérée et purifiée sur colonne (50 g de silice, hexane : AcOEt 90 : 10), **268** est isolé (568 mg, 2.36 mmol, 61%).

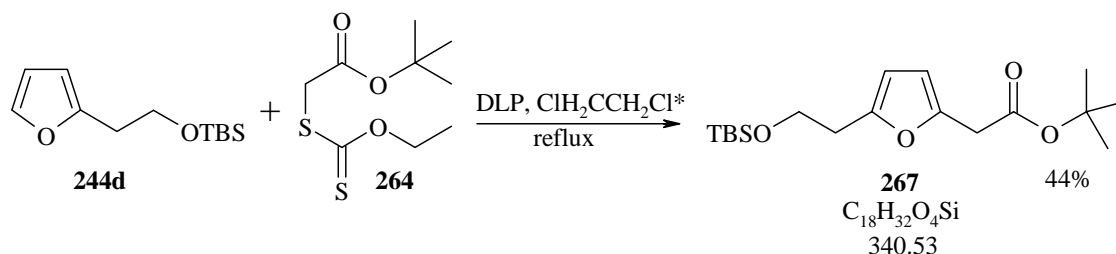
Données analytiques de **264** : $R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.81

IR (film. KBr):

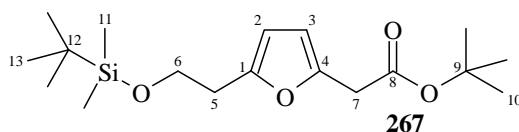
3107w, 2979m, 2927m, 2856m, 2738w, 2252w, 1737vs, 1614w, 1566m, 1478w, 1456w, 1392w, 1368m, 1278w, 1146s, 1119s, 1044w, 1014m, 733m.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):6.10 (d, 1H,  $^3J(3,2)=3.1$ , CH(3)); 6.01 (d, 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ , CH(2)); 3.64 (t, 2H,  $^3J(6,5)=6.9$ , CH<sub>2</sub>(6)); 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(8)); 3.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(7)); 2.89 (t, 2H,  $^3J(5,6)=6.9$ , CH<sub>2</sub>(5)); 1.47 (s, 9H, CH<sub>3</sub>(11)).RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

169.28 (C(9)), 152.65 (C(4)), 147.30 (C(1)), 108.71 (C(3)), 107.20 (C(2)), 81.58 (C(10)), 71.15 (C(6)), 59.05 (C(7)), 35.83 (C(8)), 29.15 (C(5)), 28.41 (C(11)).

ESI<sup>+</sup>-SM:263.9 (23, [M+Na+H]<sup>+</sup>), 263.0 (100, [M+Na]<sup>+</sup>).2-(5-(2-*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxyéthyl)furan-2-yl)acétate de *tert*-butyle (**267**)

Une solution de xanthate **264** (5.74 g, 24.3 mmol) et de **244d** (5.5 g, 24.3 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane\* (50 mL) est agitée magnétiquement et chauffée à reflux sous argon. Une solution de peroxyde de dilauroyle (9.69 g, 24.3 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane\* (30 mL) est ajoutée sur une période de 6h30. Le mélange réactionnel est laissé refroidir à température ambiante, puis le solvant est évaporé à l'aide de l'évaporateur rotatif. On ajoute alors 90 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et 90 mL de  $\text{NaHCO}_3$  à 10%. Le mélange réactionnel est filtré plusieurs fois sur coton, puis est lavé avec 100 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, puis filtrée. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile et un peu de solide. L'ensemble est purifié sur gel de silice avec hexane : AcOEt 98 : 2 comme éluant (purification délicate, il faut d'abord éliminer les composés apolaires). 44% de **267** sont obtenus (3.85 g, 10.7 mmol), 23% (1.26 g, 5.58 mmol) de **244d** n'ayant pas réagi sont récupérés.

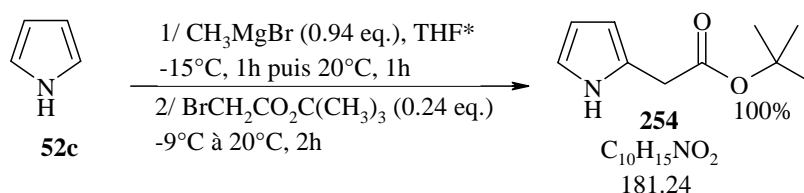
Données analytiques de **267** : $R_f$  (hexane/AcOEt 95:5) = 0.56

IR (film. KBr):

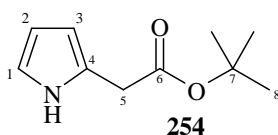
2957s, 2930s, 2858m, 1714vs, 1651w, 1473w, 1463w, 1367w, 1258s, 1198w, 1134s, 1096m, 1035m, 874vw, 836s, 809w, 775s, 746w, 662vw.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):6.08 (d, 1H,  $^3J(3,2)=3.1$ , CH(3)); 5.98 (d, 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ , CH(2)); 3.83 (t, 2H,  $^3J(6,5)=7.0$ , CH<sub>2</sub>(6)); 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(7)); 2.81 (t, 2H,  $^3J(5,6)=7.0$ , CH<sub>2</sub>(5)); 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>(10)); 0.88 (s, 9H, CH<sub>3</sub>(13)); 0.02 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(11)).RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

168.85 (C(8)), 152.48 (C(1)), 146.70 (C(4)), 108.19 (C(3)), 106.98 (C(2)), 81.13 (C(9)), 61.71 (C(6)), 35.41 (C(7)), 31.94 (C(5)), 27.99 (C(10)), 25.86 (C(13)), 18.29 (C(12)), -5.44 (C(11)).

22.3. Synthèse du 2-pyrrolacétate de *tert*-butyle <sup>[171]</sup>2-Pyrrolacétate de *tert*-butyle (254)

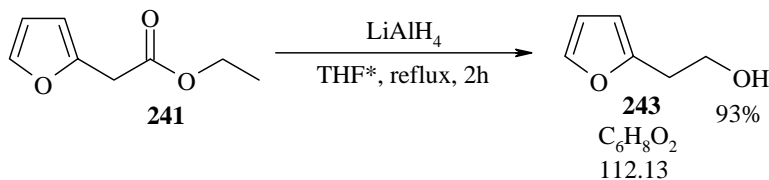
Sous argon, du pyrrole (**52c**) (5 g, 5.18 mL, 74.5 mmol) est dissous dans 115 mL de THF\*. Le mélange est refroidi à  $-20^\circ\text{C}$ . Sous agitation, le bromure de méthylmagnésium (23 mL, 3 M dans  $\text{Et}_2\text{O}$ , 70 mmol) est ajouté en 40 minutes. Le mélange réactionnel remonte à  $20^\circ\text{C}$  et une heure après la fin de l'addition de bromure de méthylmagnésium, il est de nouveau refroidi à  $-10^\circ\text{C}$ . Le 2-bromoacétate de *tert*-butyle (3.25 g, 2.43 mL, 16.7 mmol) est alors ajouté, le mélange noir remonte à  $20^\circ\text{C}$ . Après deux heures d'agitation, le tout est versé dans un mélange contenant 150 mL d'une solution saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et 150 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase aqueuse est extraite par 50 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques réunies sont lavées par 100 mL d'une solution saturée en  $\text{NaCl}$ , séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, puis filtrées. Après évaporation de l' $\text{Et}_2\text{O}$  à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile noire. Cette huile est séchée pendant six heures à  $20^\circ\text{C}$  sous 0.06 mmHg. On obtient 3.6 g d'une huile contenant 20% molaire de **52c** et 80% molaire de **254**.

Données analytiques de **254** : $R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.33

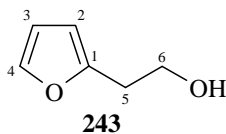
IR (film. KBr):

3389 $br$ , 3304 $m$ , 2980 $s$ , 2932 $m$ , 1724 $vs$ , 1570 $w$ , 1472 $w$ , 1456 $w$ , 1394 $m$ , 1369 $m$ , 1344 $m$ , 1149 $s$ , 1094 $w$ , 1028 $m$ , 948 $w$ , 854 $w$ , 783 $m$ , 752 $m$ , 718 $s$ , 567 $m$ .RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):8.80 ( $br$ , NH), 6.74-6.76 ( $m$  1H, CH(1)); 6.13-6.15 ( $m$ , 1H, CH(2)); 5.99-6.01 ( $m$ , 1H, CH(3)); 3.59 ( $s$ , 2H,  $CH_2$ (5)); 1.47 ( $s$ , 9H,  $CH_3$ (8)).RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

171.00 (C(6)), 124.40 (C(4)), 117.87 (C(1)), 108.52 (C(2)), 107.40 (C(3)), 81.82 (C(7)), 37.66 (C(5)), 28.48 (C(8)).

EI $^+$ -SM :181.08 (82,  $[M]^+$ ), 125.26 (42,  $[M-56]^+$ ), 80.47 (100,  $[M-101]^+$ ).22.4. Réduction des esters en alcool <sup>[158]</sup>2-Furane-2-yléthanol (243)

L'ester **241** (4.18 g, 27.13 mmol) est dissous dans 160 mL de THF\* dans un ballon rond de 500 mL et placé dans un bain de glace à 0°C. L'hydrure de lithium aluminium (2.08 g, 58.55 mmol) est ajouté avec précaution en cinq portions, on remet sous argon après chaque adjonction. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 1h30 et la réaction est suivie par CCM. Une fois le mélange réactionnel refroidi, on hydrolyse avec 90 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Il y a formation de sels que l'on filtre sur büchner (on rince les sels avec de l'acétate d'éthyle). Le substrat est extrait avec trois fractions de 90 mL d'acétate d'éthyle et lavé avec 90 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, la phase organique est séchée avec  $MgSO_4$  anhydre, puis filtrée. Après évaporation du solvant, on obtient **243** (2.86 g, 25.56 mmol, 93%) sous forme d'une huile jaune, utilisée sans autre purification pour l'étape suivante (protection de la fonction alcool paragraphe 22.6).

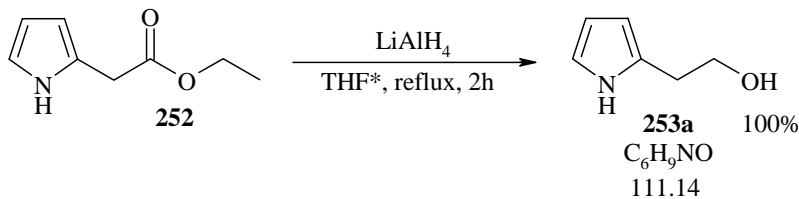
Données analytique de **243** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.21

IR (film. KBr):

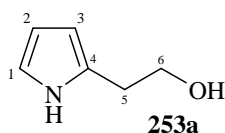
3368br, 3118w, 2956m, 2928m, 2650w, 2079w, 1736m, 1598m, 1507m, 1469w, 1422m, 1374w, 1341w, 1241m, 1210w, 1146m, 1079m, 1047s, 1002m, 731s.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):7.32 (*dd*, 1H,  $^3J(4,3)=1.9$ ,  $^4J(4,2)=0.8$ , CH(4)); 6.29 (*ddt*, 1H,  $^3J(3,4)=1.9$ ,  $^3J(3,2)=3.1$ ,  $^5J(3,5)=0.3$ , CH(3)); 6.08 (*≈dq*, 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ ,  $^3J(2,4)=^4J(2,5)=0.8$ , CH(2)); 3.82 (*t*, 2H,  $^3J(6,5)=6.5$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ); 2.86 (*t*, 2H,  $^3J(5,6)=6.5$ ,  $\text{CH}_2(5)$ ); 1.76 (*s*, 1H, OH).RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

153.35 (C(1)), 141.77 (C(4)), 110.66 (C(3)), 106.72 (C(2)), 61.24 (C(6)), 31.89 (C(5)).

APCI<sup>+</sup>-SM:113.1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 95.1 (28,  $[\text{M}+\text{H}-18 = \text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ).2-(2-Pyrrolyl)éthanol (**253a**)

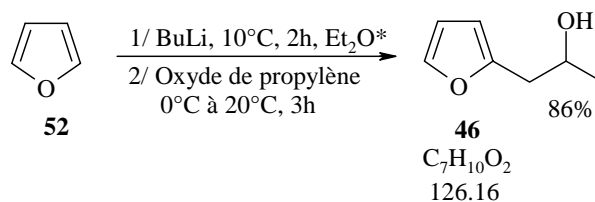
Le 2-pyrrolacétate d'éthyle (**252**) (8.90 mmol, contenu dans 2.90 g d'un mélange contenant du DMSO et du pyrrole) est dissous dans 60 mL de THF\* dans un ballon rond de 250 mL et ce dernier est placé dans un bain de glace à 0°C. L'hydrure de lithium aluminium (1.11 g, 29.21 mmol) est ajouté avec précaution en cinq portions, on remet sous argon après chaque adjonction. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 15 heures. Une fois le mélange réactionnel refroidi, on hydrolyse avec 70 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Il y a formation de sel que l'on filtre sur büchner (on rince les sels avec de l'acétate d'éthyle). Le substrat est extrait avec trois fractions de 40 mL d'acétate d'éthyle et lavée avec 100 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, la phase organique est séchée avec  $\text{MgSO}_4$  anhydre, puis filtrée. Après évaporation du solvant, on obtient **253a** (1.0 g, 8.90 mmol, 100%).

Données analytiques de **253a** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.14

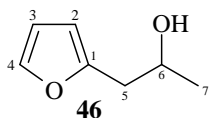
IR (film. KBr):

3378 $br$ , 3102 $m$ , 2927 $s$ , 1714 $m$ , 1569 $m$ , 1470 $m$ , 1429 $m$ , 1279 $w$ , 1153 $m$ , 1119 $m$ , 1095 $m$ , 1046 $s$ , 1030 $s$ , 885 $w$ , 851 $w$ , 794 $m$ , 721 $s$ , 577 $w$ .RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):8.50 ( $br$ , NH), 6.73 ( $td$ , 1H,  $^3J(1,2)=^3J(1,\text{NH})_{obs.}=2.6$ ,  $^4J(1,3)=1.5$ , CH(1)); 6.18 ( $dd$ , 1H,  $J(2,3)_{obs.}=5.8$ ,  $J(2,1)=2.7$ , CH(2)); 6.00 ( $m$ , 1H, CH(3)); 3.87 ( $t$ , 2H,  $^3J(6,5)=5.9$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ); 2.87 ( $t$ , 2H,  $^3J(5,6)=5.9$ ,  $\text{CH}_2(5)$ ); 1.96 ( $br$ , 1H, OH).RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

129.97 (C(4)), 117.38 (C(1)), 108.63 (C(2)), 106.29 (C(3)), 63.04 (C(6)), 31.10 (C(5)).

EI $^+$ -SM :111.12 (31,  $[\text{M}]^+$ ), 80.18 (100,  $\text{M}-31 = [\text{M}-\text{H}_2\text{CHO}]^+$ ).22.5. Réaction entre le furane et l'oxyde de propylène <sup>[166]</sup>1-(Furan-2-yl)propan-2-ol (**46**)Procédure optimisée :

Du furane (**52**) distillé (3.27 mL; 45 mmol) est placé dans un bicol sec de 100 mL puis dissous dans de l' $\text{Et}_2\text{O}^*$  (50 mL). La solution est refroidie à  $10^\circ\text{C}$ , puis une solution 1,6 M de  $n\text{-BuLi}$  (32 mL, 51.2 mmol) dans de l'hexane est ajoutée. Après 1 heure à la température de  $10^\circ\text{C}$ , la solution remonte à  $20^\circ\text{C}$  et est agitée 2 heures. La solution est refroidie à  $5^\circ\text{C}$ , puis l'oxyde de propylène (4 mL, 57 mmol) est ajouté en 15 minutes. Le mélange devenu brun limpide est agité 10 minutes à  $0^\circ\text{C}$  et 3 heures à  $20^\circ\text{C}$ . 55 mL d'une solution saturée en  $\text{NaHCO}_3$  sont ajoutés à  $10^\circ\text{C}$ , le mélange est extrait avec trois portions de 50 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ , et avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée en  $\text{NaCl}$ . Les phases organiques sont séchées avec  $\text{MgSO}_4$  anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant, **46** (4.89 g, 38.8 mmol, 86%) est récolté et utilisé tel quel pour les étapes suivantes.

Données analytiques de **46** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.26RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

7.36 (*dd*, 1H,  $^3J(4,3)=1.9$ ,  $^4J(4,2)=0.8$ , CH(4)); 6.33 (*dd*, 1H,  $^3J(3,2)=3.2$ ,  $^3J(3,4)=1.9$ , CH(3)); 6.12 (*dq*, 1H,  $^3J(2,3)=3.2$ ,  $^4J(2,4)\approx^4J(2,5)=0.8$ , CH(2)); 4.08-4.13 (*dqd*, 1H,  $^3J(6, 5a)=7.6$ ,  $^3J(6,7)=6.2$ ,  $^3J(6, 5b)=4.7$ , CH(6)); 2.81 (*dd*, 1H,  $^2J(5b,5a)=14.9$ ,  $^3J(5b,6)=4.7$ , CHH(5b)); 2.76 (*dd*, 1H,  $^2J(5a,5b)=14.9$ ,  $^3J(5a,6)=7.6$ , CHH(5a)); 2.06 (*br*, 1H, OH); 1.25 (*d*, 3H,  $^3J(7,6)=6.2$ ,  $\text{CH}_3(7)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

153.25 (C(1)), 142.03 (C(4)), 110.70 (C(3)), 107.39 (C(2)), 67.17 (C(6)), 38.23 (C(5)), 23.17 (C(7)).

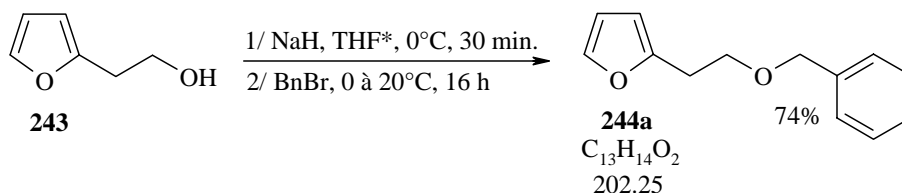
EI $^+$ -SM :

126.02 (25,  $[\text{M}]^+$ ), 109.12 (11,  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ ), 83.15 (12,  $[\text{M}-43]^+$ ), 82.07 (100,  $[\text{M}-44]^+$ ), 81.08 (95,  $[\text{M}-45]^+$ ), 54.11 (8,  $[\text{M}-72]^+$ ), 53.09 (16,  $[\text{M}-73]^+$ ).

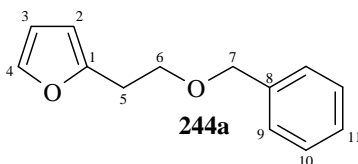
## 22.6. Protections de la fonction alcool

### 22.6.1. Benzylation <sup>[200]</sup>

#### 2-(2-(Benzyloxy)éthyl)furan (**244a**)



L'alcool **243** (7.46 g, 66.7 mmol) placé dans une ampoule à brome est dissous dans 50 mL de THF\*, cette solution est lentement ajoutée à une suspension de NaH (2.68 g, 111.6 mmol) dans 25 mL de THF\* à 0°C. Le mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant 30 minutes à 0°C. Le bromure de benzyle **27** (8.0 mL, 67.2 mmol) est ajouté, puis la solution est agitée pendant 16 h à température ambiante. On hydrolyse le mélange réactionnel avec 160 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Notre produit est extrait avec trois fractions de 160 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  et lavée avec trois portions de 100 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée avec  $\text{MgSO}_4$  anhydre, puis filtrée. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient 13.44 g d'une huile jaune, qui est purifiée par distillation au four à boules sous  $10^{-2}$  mmHg. **244a** (9.94 g, 49.2 mmol, 74%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

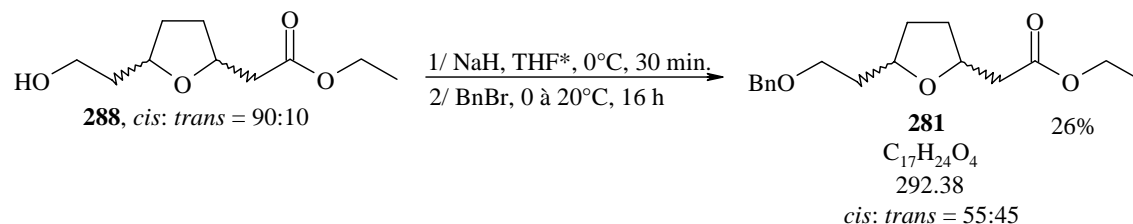
Données analytiques de **244a** : $R_f$  (hexane/AcOEt 95:5) = 0.53Eb: 60 °C ( $3.10^{-2}$  atm.), 72-75°C ( $5.10^{-2}$  atm.)

IR (film. KBr):

3146w, 3114w, 3087w, 3063w, 3030w, 2860m, 2796w, 1951w, 1874w, 1810w, 1719w, 1598m, 1506m, 1496m, 1453m, 1362m, 1205m, 1180m, 1146s, 1103vs, 1028m, 1006s, 734vs, 697s.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):7.41-7.33 (m, 6H, CH(4), CH(9), CH(10), CH(11)); 6.34 (dd, 1H,  $^3J(3,2)=3.1$ ,  $^3J(3,4)=1.9$ , CH(3)); 6.13 (ddt, 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ ,  $^4J(2,4)=1.7$ ,  $^4J(2,5)=0.8$ , CH(2)); 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(7)); 3.77 (t, 2H,  $^3J(6,5)=6.9$ , CH<sub>2</sub>(6)); 3.01 (t, 2H,  $^3J(5,6)=6.9$ , CH<sub>2</sub>(5)).RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

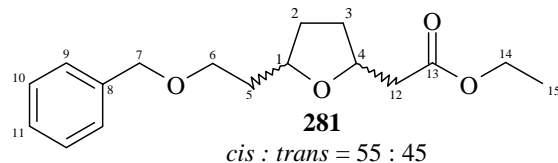
153.5 (C(1)), 141.5 (C(4)), 138.7 (C(8)), 128.8 (2C, C(9)), 128.1 (2C, C(10)), 128.1 (C(11)), 110.7 (C(3)), 106.4 (C(2)), 73.4 (C(7)), 68.7 (C(6)), 29.3 (C(5)).

APCI<sup>+</sup>-SM:203 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 185.1 (85), 92.1 (3), 91.1 (55), 65.2 (19).2-(5-(2-(Benzyloxy)éthyl)-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (**281**)

L'alcool **288** (290 mg, 1.44 mmol) dissout dans 5 mL de THF\* est lentement ajouté à une suspension de NaH (60 mg, 2.48 mmol) dans 5 mL de THF\* à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant 30 minutes à 0 °C. Le bromure de benzyle (0.19 mL, 1.58 mmol) est ajouté, puis la solution est agitée pendant 16 h à température ambiante. Le mélange est versé dans 10 mL d'un mélange eau-glace, puis acidifié avec HCl 2M. Notre produit est extrait avec trois fractions de 10 mL d'Et<sub>2</sub>O et lavée avec 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée avec MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrée. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient 476 mg d'une huile jaune, qui est purifiée sur silice avec un mélange hexane : AcOEt (90 : 10). On obtient **281** (110 mg, 0.38 mmol, 26%) avec encore quelques impuretés, sous forme d'une huile incolore. Sur calcul des intégrales par RMN  $^1\text{H}$ , le rapport *cis* : *trans* est de 55 : 45 environ.

Les signaux en RMN des *cis* et *trans* peuvent être distingués par analogie avec les données du *cis* obtenu majoritaire à 90% (voir paragraphe 22.9.1, données analytiques de **281**), les autres signaux sont ceux du *trans*.

Données analytiques de **281** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.19

IR (film. KBr):

3088 $\nu_{w}$ , 3063 $\nu_{w}$ , 3030 $w$ , 2939 $m$ , 2869 $m$ , 2796 $\nu_{w}$ , 1733 $\nu_{s}$ , 1496 $\nu$ , 1496 $w$ , 1454 $m$ , 1368 $m$ , 1307 $m$ , 1276 $m$ , 1256 $m$ , 1187 $s$ , 1156 $m$ , 1103 $s$ , 1029 $s$ , 1029 $s$ , 885 $\nu_{w}$ , 738 $m$ , 699 $m$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

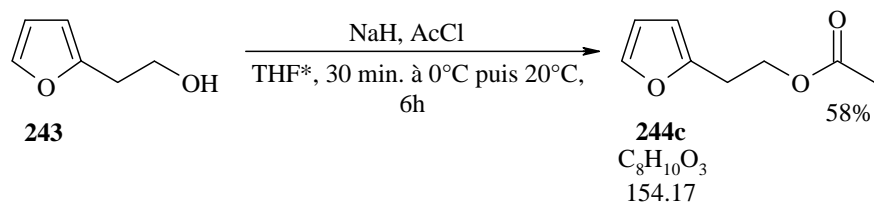
7.38-7.25 (*m*, 10H, CH(9), CH(10), CH(11), *cis* et *trans*); 4.51 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>(7<sub>trans</sub>)); 4.50 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>(7<sub>cis</sub>)); 4.37 ( $\approx$ *quint*, 1H,  $^3J(4_{\text{trans}}, 12_{\text{trans}}) = ^3J(4_{\text{trans}}, 3_{\text{trans}})_{\text{obs.}} = 6.8$ , CH(4<sub>trans</sub>)); 4.27 ( $\approx$ *quint*, 1H,  $^3J(4_{\text{cis}}, 12_{\text{cis}}) = ^3J(4_{\text{cis}}, 3_{\text{cis}})_{\text{obs.}} = 6.7$ , CH(4<sub>cis</sub>)); 4.19-4.11 (*m*, 4H,  $^3J(14, 15) = 7.1$ , CH<sub>2</sub>(14<sub>cis</sub>), CH<sub>2</sub>(14<sub>trans</sub>)); 4.04-3.98 (*m*, 2H, CH(1<sub>cis</sub>), CH(1<sub>trans</sub>)); 3.63-3.55 (*m*, 4H, CH<sub>2</sub>(6<sub>cis</sub>), CH<sub>2</sub>(6<sub>trans</sub>)); 2.62 (*dd*, 2H,  $^2J(12a_{\text{cis}}, 12b_{\text{cis}}) = ^2J(12a_{\text{trans}}, 12b_{\text{trans}}) = 15.1$ ,  $^3J(12a_{\text{cis}}, 4_{\text{cis}}) = ^3J(12a_{\text{trans}}, 4_{\text{trans}}) = 6.7$ , CHH(12a<sub>cis</sub>), CHH(12a<sub>trans</sub>)); 2.465 (*dd*, 1H,  $^2J(12b_{\text{cis}}, 12a_{\text{cis}}) = 15.1$ ,  $^3J(12b_{\text{cis}}, 4_{\text{cis}}) = 6.6$ , CHH(12b<sub>cis</sub>)); 2.460 (*dd*, 1H,  $^2J(12b_{\text{trans}}, 12a_{\text{trans}}) = 15.1$ ,  $^3J(12b_{\text{trans}}, 4_{\text{trans}}) = 6.5$ , CHH(12b<sub>trans</sub>)); 2.20-1.56 (*m*, 12H, CH<sub>2</sub>(2), CH<sub>2</sub>(3), CH<sub>2</sub>(5), *cis* et *trans*); 1.27 (*t*, 6H,  $^3J(15, 14) = 7.1$ , CH<sub>3</sub>(15), *cis* et *trans*).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

171.30 et 171.27 (C(13<sub>cis</sub>) et C(13<sub>trans</sub>)); 138.48 (C(8<sub>cis</sub>) et C(8<sub>trans</sub>)); 128.31 (C(10<sub>cis</sub>) et C(10<sub>trans</sub>)); 127.52 (C(9<sub>cis</sub>) et C(9<sub>trans</sub>)); 127.46 (C(11<sub>cis</sub>) et C(11<sub>trans</sub>)); 76.22, 74.59 (C(4<sub>trans</sub>), C(1<sub>trans</sub>)); 76.99 (C(4<sub>cis</sub>)); 75.11 (C(1<sub>cis</sub>)); 72.96 (C(7<sub>cis</sub>) et C(7<sub>trans</sub>)); 67.77 (C(6<sub>cis</sub>) et C(6<sub>trans</sub>)); 60.35 (C(14<sub>cis</sub>) et C(14<sub>trans</sub>)); 41.24 (C(12<sub>cis</sub>)); 40.93 (C(12<sub>trans</sub>)); 35.86, 31.91, 31.76 (C(5<sub>trans</sub>), (C(2<sub>trans</sub>), (C(3<sub>trans</sub>)); 36.16 (C(5<sub>cis</sub>)); 31.03 et 30.92 (C(2<sub>cis</sub>) et (C(3<sub>cis</sub>)); 14.14 (C(14<sub>cis</sub>) et C(14<sub>trans</sub>)).

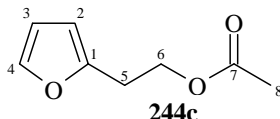
### 22.6.2. Acétylation

#### Acétate de 2-(furan-2-yl)éthyle (**244c**)



L'alcool **243** (1.00 g, 9.0 mmol) est placé dans un bicol de 100 mL puis dissout dans THF\* (40 mL). Après avoir baissé la température à 0°C, du NaH (0.259 g, 10.8 mmol) et du chlorure d'acétyle (0.77 g, 0.7 mL, 10.8 mmol) sont ajoutés. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le bain de glace est enlevé. Après 6 heures, 50 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés puis le tout est lavé avec 2 portions de 20 mL de HCl 1M et 20 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub>; les phases aqueuses sont extraites avec 2 portions de 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, évaporation du solvant et purification sur colonne (15 g de silice, hexane:AcOEt 95 : 5 à 75 : 25), l'ester **244c** (0.8 g, 5.18 mmol, 58%) est obtenu. La conversion en **243** est de 79%.

Données analytiques de **244c** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.50

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

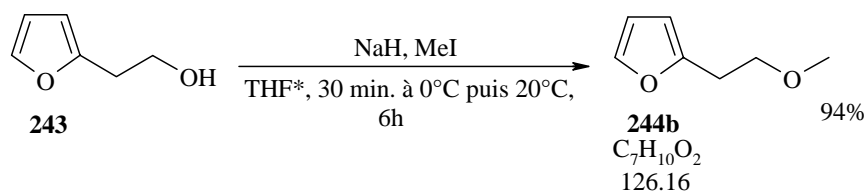
7.33 (*dd*, 1H, <sup>3</sup>*J*(4,3)=1.8, <sup>4</sup>*J*(4,2)=0.8, CH(4)); 6.29 (*ddt*, 1H, <sup>3</sup>*J*(3,2)=3.2, <sup>3</sup>*J*(3,4)=1.8, <sup>5</sup>*J*(3,5)=0.4, CH(3)); 6.09 (*≈dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(2,3)=3.2, <sup>4</sup>*J*(2,4)*obs.*=<sup>4</sup>*J*(2,5)*obs.*=0.8, CH(2)); 4.31 (*t*, 2H, <sup>3</sup>*J*(6,5)=6.8, CH<sub>2</sub>(6)); 2.97 (*dt*, 2H, <sup>3</sup>*J*(5,6)=6.8, <sup>4</sup>*J*(5,2)=0.8, CH<sub>2</sub>(5)); 2.04 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(8)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

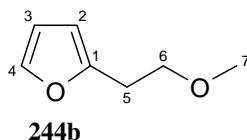
171.3 (C(7)), 152.2 (C(1)), 141.9 (C(4)), 110.7 (C(3)), 106.7 (C(2)), 62.7 (C(6)), 28.1 (C(5)), 21.3 (C(8)).

### 22.6.3. Méthylation

#### 2-(2-Méthoxyéthyl)furane (**244b**)



L'alcool **243** (2.71 g, 24.16 mmol) est placé dans un bicol de 250 mL puis dissout dans 80 mL de THF\*. Après avoir baissé la température à 0°C, de l'hydrure de sodium (0.70 g, 29.16 mmol) et de l'iodométhane (3 mL, 48.32 mmol) sont ajoutés. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le bain de glace est enlevé. Après 6 heures à température ambiante, 100 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés puis le tout est lavé avec 2 portions de 20 mL de H<sub>2</sub>O; les phases aqueuses sont extraites avec 2 portions de 100 mL d'Et<sub>2</sub>O, puis lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, évaporation du solvant **244b** (2.86 g, 22.68 mmol, 94%) est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Données analytiques de **244b** : $R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.43

IR (film. KBr):

3117w, 2981w, 2926m, 2740w, 2246w, 1727m, 1598m, 1507m, 1460w, 1380w, 1340w, 1270w, 1146m, 1118s, 1047w, 1008m, 732m.

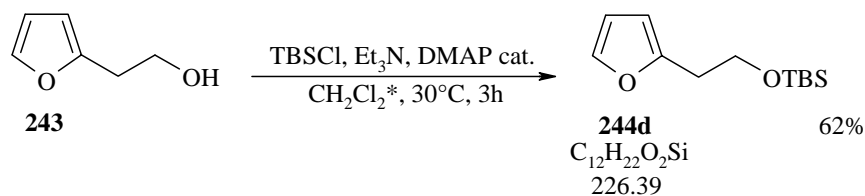
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):7.33 (dd, 1H,  $^3J(4,3)=1.9$ ,  $^4J(4,2)=0.8$ , CH(4)); 6.31 (dd, 1H,  $^3J(3,4)=1.9$ ,  $^3J(3,2)=3.2$ , CH(3)); 6.08 ( $\approx dq$ , 1H,  $^3J(2,3)=3.2$ ,  $^4J(2,4)_{\text{obs.}} = ^4J(2,5)_{\text{obs.}} = 0.9$  CH(2)); 3.66 (t, 2H,  $^3J(6,5)=6.8$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ); 3.38 (s, 3H, 2.93,  $\text{CH}_3(7)$ ); 2.93 (td, 2H,  $^3J(5,6)=6.8$ ,  $^4J(5,2)_{\text{obs.}} = 0.6$ ,  $\text{CH}_2(5)$ ).RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

153.46 (C(1)), 141.53 (C(4)), 110.63 (C(3)), 106.26 (C(2)), 77.26 (C(6)), 59.08 (C(7)), 29.10 (C(5)).

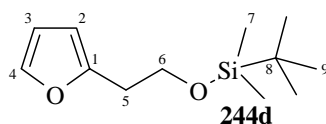
APCI $^+$ -SM:127.2 (5,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 126.2 (38,  $[\text{M}]^+$ ), 95.2 (18,  $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$ ), 94.2 (100), 81.2 (40) 53.2 (46).

#### 22.6.4. *tert*-Butyldiméthylsilylation

##### 2-furan-2-yléthoxy-*tert*-butyldiméthylsilane (244d)



Dans un tricol, l'alcool **243** (4.5g, 40 mmol) est dissous dans 40 mL de dichlorométhane\* puis la DMAP (489 mg, 4 mmol) et la triéthylamine (8.35 mL, 60 mmol) sont ajoutés. Le mélange est refroidi à 5°C et le TBSCl (6.63 g, 44 mmol) est ajouté gouttes à gouttes dans 10 mL de dichlorométhane. Le mélange remonte lentement à 30°C puis, après 3 heures de réaction, 100 mL de dichlorométhane et 100 mL d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturée est ajoutée. La phase organique est lavée par 100 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et le dichlorométhane évaporé à l'évaporateur rotatif. Une tentative de distillation à 140°C sous  $6 \cdot 10^{-2}$  mmHg échouant, notre produit est purifié sur gel de silice avec 100 grammes de silice avec hexane : AcOEt (98 : 2) comme éluant. Le produit **244b** est isolé sous forme d'une huile jaune claire (5.6 g, 24.7 mmol, 62%).

Données analytiques de **244d** : $R_f$  (hexane/AcOEt 98 :2)= 0.55

IR (film. KBr):

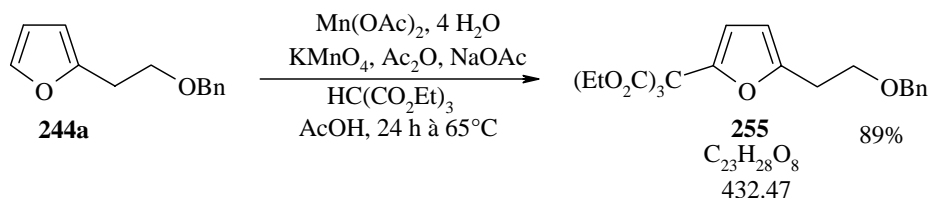
3117 $\nu_w$ , 2956 $s$ , 2929 $s$ , 2885 $m$ , 2858 $m$ , 1599 $\nu_w$ , 1507 $w$ , 1472 $m$ , 1463 $w$ , 1388 $w$ , 1361 $\nu_w$ , 1338 $\nu_w$ , 1256 $s$ , 1213 $\nu_w$ , 1180 $w$ , 1147 $m$ , 1105 $\nu_s$ , 1035 $w$ , 1005 $w$ , 969 $\nu_w$ , 924 $w$ , 904 $w$ , 885 $\nu_w$ , 837 $\nu_s$ , 811 $w$ , 776 $s$ , 728 $s$ , 680 $\nu_w$ , 659 $\nu_w$ , 599 $\nu_w$ .RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):7.33 (*dd*, 1H,  $^3J(4,3)=1.9$ ,  $^4J(4,2)=0.8$ , CH(4)); 6.30 (*dd*, 1H,  $^3J(3,4)=1.9$ ,  $^3J(3,2)=3.1$ , CH(3)); 6.08 (*dd*, 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ ,  $^4J(2,4)=0.8$ , CH(2)); 3.88 (*t*, 2H,  $^3J(6,5)=6.9$ , CH<sub>2</sub>(6)); 2.88 (*t*, 2H,  $^3J(5,6)=6.9$ , CH<sub>2</sub>(5)); 0.90 (*s*, 9H, CH<sub>3</sub>(9)); 0.04 (*s*, 6H, CH<sub>3</sub>(7)).RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

153.68 (C(1)), 141.34 (C(4)), 110.58 (C(3)), 106.52 (C(2)), 62.08 (C(6)), 32.31 (C(5)), 26.28 (C(9)), 18.71(C(8)), -5.04 (C(7)).

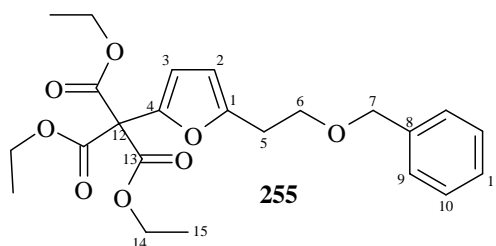
## 22.7. Séquence malonisation/décarbéthoxylation

### 22.7.1. Malonisation <sup>[158, 172, 174]</sup>

#### 2-(5-(2-Benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl)-2-éthoxycarbonyl-malonate de diéthyle (**255**)



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (15.3 g, 62.3 mmol) est placé dans un tricol de 250 mL sous azote puis dissout dans 120 mL d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (2.24 g, 14.2 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (16.8 mL, 177.7 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le produit **244a** (9.98 g, 49.4 mmol), le triéthylméthane tricarboxylate (4.54 mL, 49.5 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (3.18 g, 38.8 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. 50 mL d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec quatre portions de 200 mL de toluène et les phases organiques sont lavées deux fois avec 100 mL d'eau et 100 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec  $\text{MgSO}_4$  anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant, l'huile jaune est purifiée sur colonne (600g de silice, hexane : AcOEt 95 : 5 à 70 : 30). **255** (18.73 g, 43.3 mmol, 89%, conversion >98%) est récolté sous la forme d'une huile incolore.

Données analytiques de **255**: $R_f$  (hexane/AcOEt 80:20)= 0.51

IR (film. KBr):

2983m, 21744vs, 1548w, 1465w, 1453m, 1367m, 1214vs, 1097m, 1060s, 734s, 699m.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K): $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

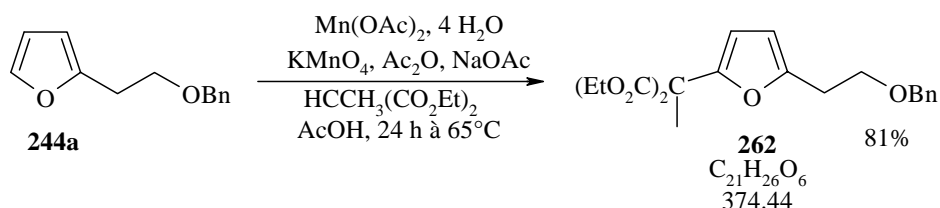
7.37-7.27 (m, 5H, CH(9), CH(10), CH(11)); 6.61 (d, 1H,  $^3J(3,2)=3.3$ , CH(3)); 6.10 ( $\approx dt$ , 1H,  $^3J(2,3)=3.3$ ,  $^4J(2,5)=0.7$ , CH(2)); 4.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2(7)$ ); 4.32 (q, 6H,  $^3J(14,15)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(14)$ ); 3.73 (t, 2H,  $^3J(6,5)=6.9$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ); 2.98 (t, 2H,  $^3J(5,6)=6.9$ ,  $\text{CH}_2(5)$ ); 1.30 (t, 9H,  $^3J(15,14)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(15)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

165.15 (3C, C(13)), 154.38 (C(4)), 144.01 (C(1)), 138.66 (C(8)), 128.76 et 128.02 (5C, C(9), C(10), (11)), 111.50 (C(3)), 107.34 (C(2)), 73.41 (C(7)), 68.69 (C(6)), 67.77 (C(12)), 63.09 (3C, C(14)), 29.34 (C(5)), 14.25 (3C, C(15)).

APCI $^+$ -SM:

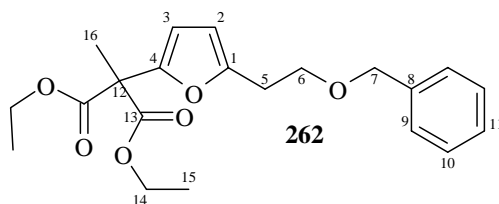
455.1 (3,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 450.9 (8,  $[\text{M}+19]^+$ ), 432.9 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 358.9 (30,  $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ ), 283.1 (35), 201.1 (25,  $[\text{M}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_3]^+$ ).

2-(5-(2-Benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl)-2-méthyl-malonate d'éthyle (**262**)

L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (33.7 g, 137.8 mmol) est placé dans un bicol de 500 mL sous azote puis dissout dans 270 mL d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (4.97 g, 31.4 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (37 mL, 391.8 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le composé **244a** (9.65 g, 47.7 mmol), le 2-méthyl-malonate d'éthyle (7.91 mL, 47.6 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (7.0 g, 85.3 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. 110 mL d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec quatre portions de 430 mL de toluène et les phases organiques sont lavées deux fois avec 200 mL d'eau et 200 mL d'une solution aqueuse

saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant, l'huile jaune est purifiée sur colonne (500 g de silice, hexane : AcOEt 95 : 5 à 70 : 30). **262** (14.34 g, 38.35 mmol, 81%, conversion >98%) est récolté sous la forme d'une huile incolore.

Données analytiques de **262** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 80:20)= 0.40

IR (film. KBr):

2979<sub>w</sub>, 1734<sub>s</sub>, 1553<sub>w</sub>, 1454<sub>w</sub>, 1376<sub>w</sub>, 1243<sub>m</sub>, 1108<sub>s</sub>, 1020<sub>m</sub>, 737<sub>w</sub>, 698<sub>w</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

7.37-7.31 (*m*, 5H, CH(9), CH(10), CH(11)); 6.29 (*d*, 1H, <sup>3</sup>J(3,2)=3.2, CH(3)); 6.06 (*dt*, 1H, <sup>3</sup>J(2,3)=3.2, <sup>4</sup>J(2,5)=0.9, CH(2)); 4.54 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>(7)); 4.24 (*q*, 4H, <sup>3</sup>J(14,15)=7.1, CH<sub>2</sub>(14)); 3.73 (*t*, 2H, <sup>3</sup>J(6,5)=6.9, CH<sub>2</sub>(6)); 2.96 (*t*, 2H, <sup>3</sup>J(5,6)=6.9, CH<sub>2</sub>(5)); 1.82 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(16)); 1.27 (*t*, 6H, <sup>3</sup>J(15,14)=7.1, CH<sub>3</sub>(15)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

170.15 (2C, C(13)), 149.66 (C(4)), 144.01 (C(1)), 138.65 (C(8)), 128.79, 128.05 (5C, C(9), C(10), (11)), 108.97 (C(3)), 107.24 (C(2)), 73.41 (C(7)), 68.69 (C(6)), 67.19 (C(12)), 62.24 (2C, C(14)), 29.35 (C(5)), 20.81 (C(16)), 14.39 (2C, C(15)).

APCI<sup>+</sup>-SM:

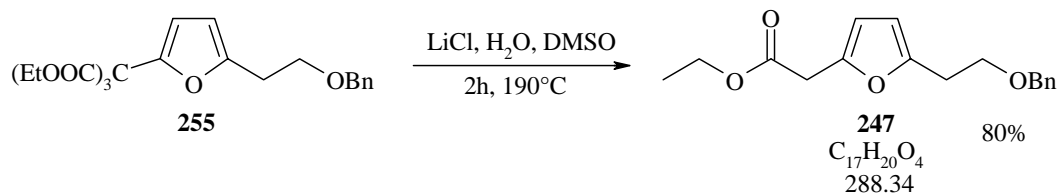
398.1 (100, [M+H+Na]<sup>+</sup>), 397.2 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 392.3 (3.5, [M+18]<sup>+</sup>), 375.3 (3.5, [M+H]<sup>+</sup>), 301.4 (5, [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>).

ESI<sup>+</sup>-SM:

398.2 (22, [M+H+Na]<sup>+</sup>, 397.3 (100, [M+Na]<sup>+</sup>).

### 22.7.2. Décarbéthoxylation <sup>[178]</sup>

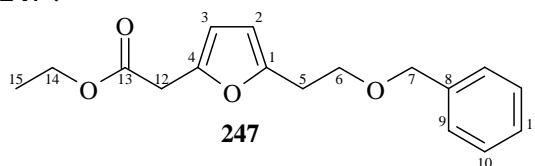
#### 2-(5-(2-(Benzyloxy)éthyl)furan-2-yl)acétate d'éthyle (247)



Le triester **255** (0.557 g, 1.29 mmol) est dissous dans 3 mL de DMSO, puis le chlorure de lithium anhydre (0.168 g, 3.96 mmol) ainsi que 0.069 mL d'eau (3.84 mmol) sont ajoutés

dans un ballon poire de 50 mL. Le tout est chauffé à 190°C pendant deux heures sous azote et sous agitation magnétique. La réaction est laissée refroidir à température ambiante en deux heures puis l'extraction est effectuée avec trois portions de 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont lavées trois fois avec 5 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant, l'huile rougeâtre est purifiée sur colonne (15 g de silice, hexane : AcOEt 95 : 5 à 70 : 30). **247** (0.3 g, 1.04 mmol, 80%) est récolté sous la forme d'une huile incolore.

Données analytiques de **247** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.26

IR (film. KBr):

3088w, 3063w, 3030w, 2863m, 1737s, 1565w, 1496w, 1453m, 1367m, 1264brm, 1179s, 1101s, 1028m, 734m, 698m.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

7.40-7.28 (m, 5H, CH(9), CH(10), CH(11)); 6.15 (d, 1H, <sup>3</sup>J(3,2)=3.1, CH(3)); 6.04 (d, 1H, <sup>3</sup>J(2,3)=3.1, CH(2)); 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(7)); 4.19 (q, 2H, <sup>3</sup>J(14,15)=7.1, CH<sub>2</sub>(14)); 3.74 (t, 2H, <sup>3</sup>J(6,5)=6.9, CH<sub>2</sub>(6)); 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(12)); 2.95 (t, 2H, <sup>3</sup>J(5,6)=6.9, CH<sub>2</sub>(5)); 1.30 (t, 3H, <sup>3</sup>J(15,14)=7.1, CH<sub>3</sub>(15)).

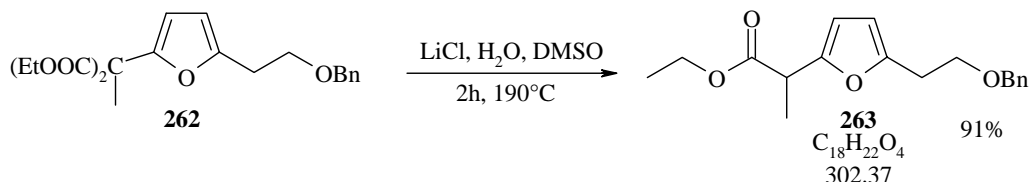
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

170.04 (C(13)), 152.94 (C(4)), 146.62 (C(1)), 138.68 (C(8)), 128.79, 128.07 (5C, C(9), C(10), (11)), 109.04 (C(3)), 107.34 (C(2)), 73.37 (C(7)), 68.72 (C(6)), 63.50 (C(14)), 34.66 (C(12)), 29.32 (C(5)), 14.57 (C(15)).

EI<sup>+</sup>-SM:

287.88 (10, [M]<sup>+</sup>), 243.04 (26), 167.05 (100, [M-121]<sup>+</sup>), 95.47 (40), 91.50 (60), 77.35 (44).

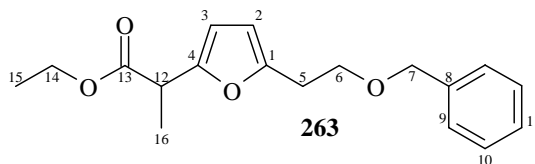
### 2-(5-(2-(Benzyloxy)éthyl)furan-2-yl)propanoate d'éthyle (263)



Le diester **262** (0.3 g, 0.8 mmol) est dissous dans 1.5 mL de DMSO, puis le chlorure de lithium anhydre (0.41 g, 0.96 mmol) ainsi que 0.044 mL d'eau (2.48 mmol) sont ajoutés dans un ballon poire de 25 mL. Le tout est chauffé à 190°C pendant deux heures sous azote et sous agitation magnétique. La réaction est laissée refroidir à température ambiante en deux heures puis l'extraction est effectuée avec trois portions de 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont lavées trois fois avec 5 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant, l'huile rougeâtre est purifiée sur colonne

(10 g de silice, hexane : AcOEt 95 : 5 à 70 : 30). **263** (0.220 g, 0.73 mmol, 91%) est récolté sous la forme d'une huile incolore.

Données analytiques de **263** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.23

IR (film. KBr):

3088w, 3063w, 3030w, 2982m, 2937m, 2863m, 1735vs, 1640w, 1561w, 1496w, 1454m, 1366m, 1202w, 1178w, 1100m, 1027w, 736m, 698m.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

7.39-7.28 (m, 5H, CH(9), CH(10), CH(11)); 6.09 (dd, 1H,  $^3J(3,2)=3.1$ ,  $^4J(3,12)=0.5$ , CH(3)); 6.02 (d, 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ , CH(2)); 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(7)); 4.17 (q, 2H,  $^3J(14,15)=7.1$ , CH<sub>2</sub>(14)); 3.77 (q,  $^3J(12,16)=7.3$ , CH(12)); 3.73 (t, 2H,  $^3J(6,5)=6.9$ , CH<sub>2</sub>(6)); 2.94 (t, 2H,  $^3J(5,6)=6.9$ , CH<sub>2</sub>(5)); 1.50 (d, 3H,  $^3J(16,12)=7.3$ , CH<sub>3</sub>(16)); 1.26 (t, 3H,  $^3J(15,14)=7.1$ , CH<sub>3</sub>(15)).

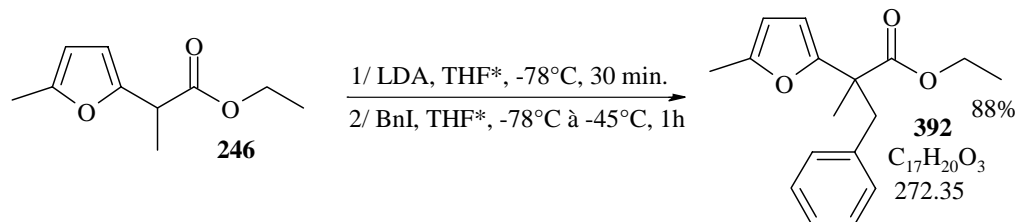
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

173.20 (C(13)), 152.60 (C(4)), 152.30 (C(1)), 138.67 (C(8)), 128.79, 128.05, 128.00 (C(9/9')), C(10/10'), (11), 107.09 (C(3)), 106.91 (C(2)), 73.37 (C(7)), 68.72 (C(6)), 63.38 (C(14)), 39.93 (C(12)), 29.32 (C(5)), 16.21 (C(16)), 14.55 (C(15)).

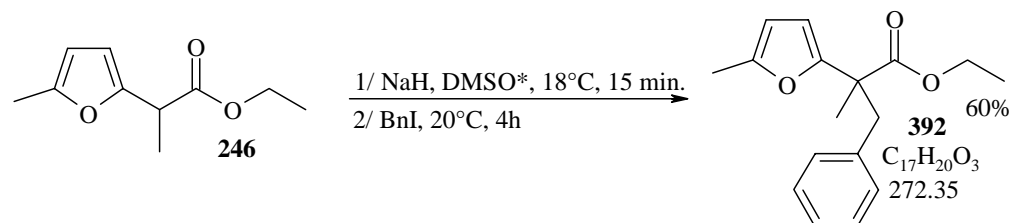
EI<sup>+</sup>-SM:

301.79 (10, [M+H]<sup>+</sup>), 257.02 (20), 228.96 (30), 199.12 (15), 181.08 (100, [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 125.23 (46), 122.30 (33), 97.47 (50), 91.49 (80), 77.39 (22).

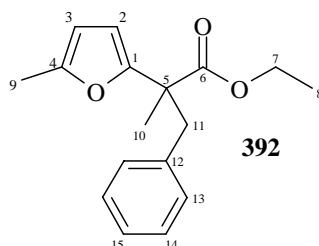
## 22.8. Alkylation par énolisation de furanes possédants une fonction méthylester

2-Méthyl-2-(5-méthylfuran-2-yl)-3-phénylpropanoate d'éthyle (392)Méthode 1 :

Une solution de diisopropylamine (1.0 mL, 7.0 mmol) dans 20 mL de THF\* est refroidie à 0°C sous une atmosphère d'argon. Du *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 4.38 mL, 7.0 mmol) est ajouté goutte à goutte en 10 minutes. Le mélange est refroidi à -75°C et le furane **3b** (1.0 g, 5.5 mmol) est ajouté goutte à goutte 15 minutes (température constamment inférieure à -70°C. Après 30 minutes à -75°C, de l'iodure de benzyle (1.65 g, 7.6 mmol) est ajouté goutte à goutte dans 2 mL de THF\* en 12 minutes. La température remonte lentement à -45°C en une heure. 20 mL d'une solution aqueuse saturée en acide oxalique sont ajoutés. 50 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et la phase aqueuse est reprise 3 fois par 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont lavées par une solution 50mL de NaCl saturé, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient 1.8 g d'une huile. L'huile est purifiée sur colonne (20 g de silice), avec un mélange hexane : AcOEt (95 : 5) pour éluant. Le composé **392** est isolé sous forme d'huile jaune (1,32 g, 88%).

Méthode 2 :

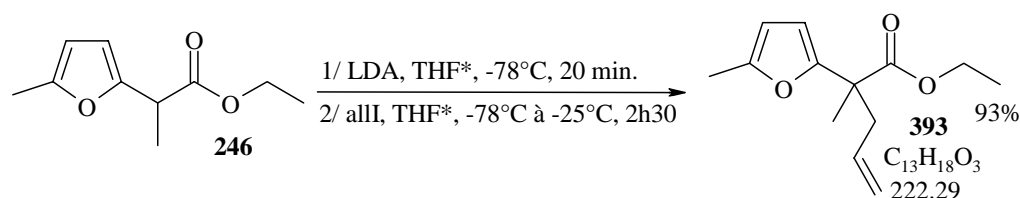
Du NaH (environ 60% dans l'huile, 439 mg, 11.0 mmol) est mis en solution dans 20 mL de DMSO\* (sur tamis moléculaire) à 18°C sous une atmosphère d'argon. Le furane **246** (1.0 g, 5.5 mmol) est ajouté goutte à goutte. 15 minutes après l'ajout du furane, à 20°C, l'iodure de benzyle (1.65 g, 7.6 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures puis est dilué avec 30 mL d'Et<sub>2</sub>O. Ensuite, 30 mL solution de NaCl saturé et 10 mL d'eau sont ajoutés par portions. La phase aqueuse est reprise quatre fois par 30 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont lavées par une solution 30 mL de NaCl saturé, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile. L'huile est purifiée sur colonne (20 g de silice), avec un mélange hexane : Et<sub>2</sub>O (90 : 10) pour éluant. Le composé **392** est isolé sous forme d'huile jaune (0.9 g, 60%), en présence de quelques impuretés.

Données analytiques de **392** : $R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.41

IR (film. KBr):

3107 $\nu$ w, 3086 $\nu$ w, 3063 $\nu$ w, 2982 $m$ , 2936 $m$ , 1732 $\nu$ s, 1605 $\nu$ w, 1603 $m$ , 1563 $\nu$ w, 1496 $w$ , 1454 $m$ , 1377 $\nu$ , 1350 $\nu$ w, 1295 $\nu$ w, 1268 $s$ , 1237 $s$ , 1207 $m$ , 1189 $m$ , 1141 $w$ , 1100 $s$ , 1024 $s$ , 962 $\nu$ w, 943 $\nu$ w, 862 $\nu$ w, 784 $m$ , 744 $m$ , 730 $w$ , 701 $m$ .RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):7.21-7.17 ( $m$ , 3H,  $\text{CH}(13)$  et  $\text{CH}(15)$ ); 6.90-6.92 ( $m$ , 2H,  $\text{CH}(14)$ ); 5.93 ( $\approx d$ , 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ ,  $\text{CH}(2)$ ); 5.89 ( $dm$ , 1H,  $^3J(3,2)=3.1$ ,  $^4J(3,9)\approx 0.8$ ,  $\text{CH}(3)$ ); 4.17 ( $qm$ , 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 3.31 ( $s$ , 2H,  $\text{CH}_2(11)$ ); 2.32 ( $d$ , 3H,  $^4J(9,3)\approx 0.8$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ); 1.40 ( $s$ , 3H,  $\text{CH}_3(10)$ ); 1.24 ( $t$ , 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ).RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

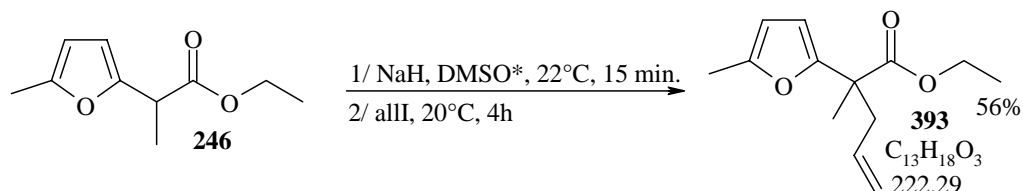
174.54 (C(6)), 154.46 (C(1)), 151.52 (C(4)), 137.45 (C(12)), 130.72 (C(14)), 128.22 (C(13)), 126.88 (C(15)), 107.61 et 106.48 (C(2) et (C(3))), 61.49 (C(7)), 48.64 (C(5)), 43.41 (C(11)), 21.00 (C(10)), 14.53 (C(9)), 14.09 (C(8)).

APCI $^+$ -SM :273.9 (13,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 272.9 (70,  $[\text{M}]^+$ ), 200.1 (15,  $[\text{M}-73]^+$ ), 199.1 (100,  $[\text{M}-74]^+$ ), 181.1 (11,  $[\text{M}-92]^+$ ).2-Méthyl-2-(5-méthylfuran-2-yl)pent-4-énoate d'éthyle (393)Méthode 1 :

Une solution de diisopropylamine (1.0 mL, 7.0 mmol) dans 20 mL de THF\* est refroidie à 5°C sous une atmosphère d'argon. Du *n*-BuLi (1 M dans l'hexane, 7 mL, 7.0 mmol) est ajouté goutte à goutte en 5 minutes. Après 20 minutes à cette température, le mélange est refroidi à -75°C. L'ester **246** (1 g, 5.5 mmol) est ajouté goutte à goutte. Toujours à -75°C, l'iodure d'allyle (0.73 mL, 8.0 mmol) est ajouté goutte à goutte dans 2 mL de THF\*. Le mélange remonte lentement -25°C, en 2h30. 20 mL d'une solution aqueuse saturée en acide oxalique sont ajoutés. 40 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et la phase aqueuse est reprise 3 fois par 40 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont lavées par un mélange une solution 30mL de NaCl

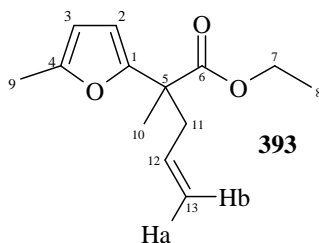
saturé avec 5 mL d'eau, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile jaune qui est purifiée sur colonne avec un gradient hexane : AcOEt (100 : 0 à 90 : 10) pour éluant. Le composé **393** est isolé sous forme d'huile jaune (1.13 g, 5.1 mmol, 93%).

Méthode 2 :



Du NaH (environ 60% dans l'huile, 330 mg, 8.2 mmol) est mis en solution dans 15 mL de DMSO\* (sur tamis moléculaire) à 22°C sous une atmosphère d'argon. Le furane **246** (0.75 g, 4.1 mmol) est ajouté goutte à goutte. 15 minutes après l'ajout du furane, à 22°C, l'iodure d'allyle (0.52 mL, 5.7 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures puis est dilué avec 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Ensuite, 20 mL solution de NaCl saturé et 10 mL d'eau sont ajoutés par portions. La phase aqueuse est reprise quatre fois par 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases éthérées réunies sont lavées par une solution 20 mL de NaCl saturé, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile. L'huile est purifiée sur colonne (20 g de silice), avec un mélange hexane : Et<sub>2</sub>O (90 : 10) pour éluant. Le composé **393** est isolé sous forme d'huile jaune (0.50 g, 56%) en présence de quelques impuretés.

Données analytiques de **393** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.33

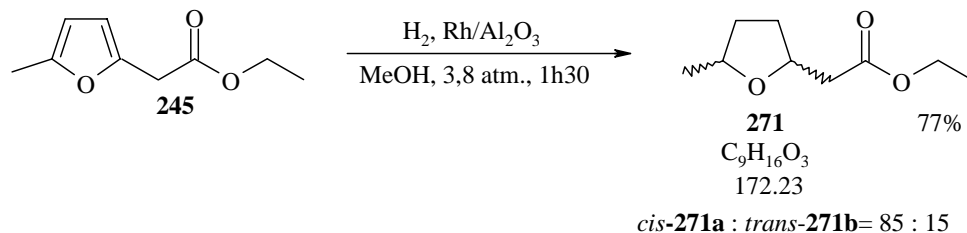
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.02 (*d*, 1H, <sup>3</sup>*J*(2,3)=3.1, CH(2)); 5.89 (*≈dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(3,2)=3.1, <sup>4</sup>*J*(3,9)*obs.*=1.0, CH(3)); 5.64 (*≈ddq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(12,13b)=17.2, <sup>3</sup>*J*(12,13a)=10.0, <sup>3</sup>*J*(12,11)*≈*7.2, CH(12)); 5.10-5.04 (*m*, 2H, <sup>3</sup>*J*(13b,12)=17.2, <sup>3</sup>*J*(13a,12)=10.0, CH(13b), CH(13a)); 4.14 (*q*, 2H, <sup>3</sup>*J*(7,8)=7.2, CH<sub>2</sub>(7)); 2.74 (*ddt*, 1H, <sup>3</sup>*J*(11a,11b)=13.8, <sup>3</sup>*J*(11a,12)=7.4, <sup>3</sup>*J*(11a,13)*obs.*=1.2, CH(11a)); 2.66 (*ddt*, 1H, <sup>3</sup>*J*(11b,11a)=13.8, <sup>3</sup>*J*(11b,12)=7.0, <sup>3</sup>*J*(11b,13)*obs.*=1.2, CH(11b)); 2.25 (*d*, 3H, <sup>4</sup>*J*(9,3)*obs.*=1.0, CH<sub>3</sub>(9)); 1.47 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(10)); 1.24 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(8,7)=7.2, CH<sub>3</sub>(8)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

173.94 (C(6)), 154.43 (C(1)), 151.16 (C(4)), 133.58 (C(12)), 118.34 (C(13)), 126.88 (C(15)), 106.28 et 105.85 (C(2) et (C(3))), 60.93 (C(7)), 46.89 (C(5)), 41.57 (C(11)), 20.95 (C(10)), 14.09 (C(8)), 13.54 (C(9)).

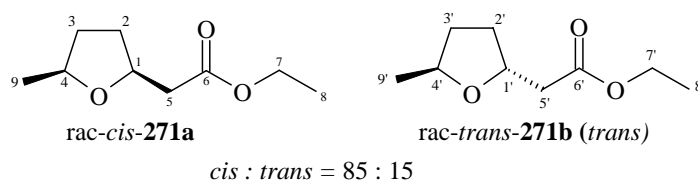
## 22.9. Hydrogénations catalytiques

22.9.1. Hydrogénations catalytiques des cycles aromatiques <sup>[184]</sup>2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (**271**)

Du rhodium sur alumine (50 mg, 0.024 mmol) est introduit dans le cylindre de verre, préalablement purgé avec de l'argon. Du méthanol (15 mL) est ajouté puis le furane **245** (400 mg, 2.38 mmol). Le cylindre de verre est introduit dans l'hydrogénateur et une pression d'hydrogène (3.8 atm.) est installée.

Après 12h, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite/silice (2:1), rincé avec de l'Et<sub>2</sub>O puis les solvants sont évaporés. Cette huile jaune peut être filtrée sur silice avec un mélange hexane : AcOEt (90 : 10), une huile incolore est alors obtenue (316 mg, 1.83 mmol, 77%). Sur calcul des intégrales par RMN <sup>1</sup>H et par NOESY, le rapport *cis* : *trans* est de 85 : 15. Parfois, des traces de (5-méthyl-dihydro-furan-2-ylidène) acétate d'éthyle **273** sont observées.

Données analytiques de **271** :



CG : Programme 1

Temps de rétention : 9.076 min., 84%, isomère *cis*-**271a**

Temps de rétention : 9.333 min., 16%, isomère *trans*-**271b**

R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 90:10)= 0.40

IR (film. KBr):

2975<sub>m</sub>, 2875<sub>w</sub>, 1736<sub>vs</sub>, 1463<sub>w</sub>, 1447<sub>w</sub>, 1377<sub>m</sub>, 1279<sub>m</sub>, 1300<sub>m</sub>, 1202<sub>s</sub>, 1175<sub>s</sub>, 1086<sub>s</sub>, 1031<sub>s</sub>, 936<sub>vw</sub>, 881<sub>vw</sub>, 853<sub>vw</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

4.37 (*≈quint*, 1H, <sup>3</sup>J(1,2)=<sup>3</sup>J(1,5)=6.7, CH(1')); 4.24 (*quint*, 1H, <sup>3</sup>J(1,2)=<sup>3</sup>J(1,5)=6.7, CH(1)); 4.12 (*q*, 4H, <sup>3</sup>J(7,8)=7.1, CH<sub>2</sub>(7), CH<sub>2</sub>(7')); 4.11-4.06 (*m*, 1H, CH(4')); 3.93 (*≈dq*, 1H, <sup>3</sup>J(4,3a ou 3b)=7.5, <sup>3</sup>J(4,3b ou 3a)=<sup>3</sup>J(4,9)=6.2, CH(4)); 2.62 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>J(5b,5a)=15.2 et <sup>3</sup>J(5b,1)=6.7, CHH(5b)); 2.56 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>J(5b',5a')=14.9 et <sup>3</sup>J(5b',1')=7.0, CHH(5a')); 2.47 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>J(5a,5b)=15.2 et <sup>3</sup>J(5a,1)=6.6, CHH(5a)); 2.41 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>J(5a',5b')=14.9 et

$^3J(5a',1')=6.4$ , CHH(5a')); 2.12-1.96 (*m*, 4H, CHH(2a), CHH(2a'), CHH(3a), CHH(3a')); 1.74-1.55 (*m*, 2H, CHH(2b), CHH(2b')); 1.50-1.38 (*m*, 2H, CHH(3b), CHH(3b')); 1.22 (*t*, 6H,  $^3J(8,7)=^3J(8',7')=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8)); 1.19 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.2$ , CH<sub>3</sub>(9)); 1.19 (*d*, 3H,  $^3J(9',4')=6.2$ , CH<sub>3</sub>(9')).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

Isomère *cis*-**271a** :

171.28 (C(6)); 75.62 (C(4)); 75.30 (C(1)); 60.34 (C(7)); 41.22 (C(5)); 32.63 (C(3)); 31.15 (C(2)); 21.36 (C(9)); 14.15 (C(8)).

Isomère *trans*-**271b** :

171.28 (C(6)); 74.86 (C(4)); 74.76 (C(1)); 60.34 (C(7)); 41.01 (C(5)); 33.66 (C(3)); 32.00 (C(2)); 21.16 (C(9)); 14.15 (C(8)).

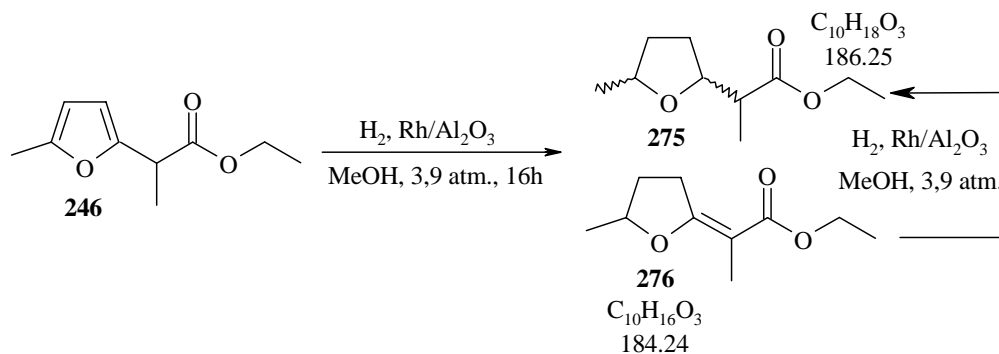
ESI<sup>+</sup>-SM :

195.1 (100, [M+Na]<sup>+</sup>).

HR-SM :

[M+Na]<sup>+</sup> : calculée= 195.09917, trouvée= 195.09973

2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)propanoate d'éthyle (**275**)

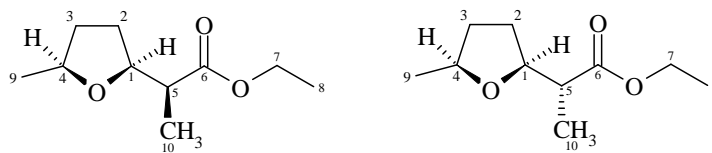


Du rhodium sur alumine (90 mg, 0.045 mmol) est introduit dans le cylindre de verre, préalablement purgé avec de l'azote. Du méthanol (30 mL) est ajouté puis **246** (1.00 g, 5.49 mmol). Le cylindre de verre est introduit dans l'hydrogénateur et une pression d'hydrogène (3.9 atm.) est installée.

Après 16 heures, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite/silice (2:1), rincé avec de l'Et<sub>2</sub>O puis les solvants sont évaporés. Le produit obtenu **275** est un liquide incolore. Les deux couples d'énantiomères *cis*-disubstitués majoritaires de **275a** et **275b** obtenus sont séparés par chromatographie pour être caractérisés, chacun contient un des deux couples d'énantiomères *trans*-disubstitués minoritaires **275c** et **275d**.

Si **276** est obtenu dans des proportions non négligeables, une deuxième hydrogénation est effectuée sur le mélange.

Données analytiques de **275** :



rac-**275a** : rac-**275b** ~ 60 : 40

Les quatre couples d'énantiomères sont visibles en CG.

CG, Programme 1 :

Temps de rétention : 10.081 min., 37%, isomère 1 *cis*-**275b**  
 Temps de rétention : 10.329 min., 4%, isomère 1 *trans*-**275c**  
 Temps de rétention : 10.830 min., 54%, isomère 2 *cis*-**275a**  
 Temps de rétention : 10.964 min., 5%, isomère 2 *trans*-**275d**\*

CG: Programme 2

Temps de rétention : 5.075 min., 39%, isomère 1 *cis*-**275b**  
 Temps de rétention : 5.123 min., 4%, isomère 1 *trans*-**275c**  
 Temps de rétention : 5.236 min., 55%, isomère 2 *cis*-**275a**  
 Temps de rétention : 5.397 min., 2%, isomère 2 *trans*-**275d**\*

\* il est possible que ce signal soit une impureté, et que **275d** soit confondu avec **275a**.

Isomère 1 : *cis*-**275b**

$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.21

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

4.13 (*q*, 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 4.01-3.91 (*m*, 2H,  $\text{CH}(1)$  et  $\text{CH}(4)$ ); 2.55 ( $\approx$ *quint.*,  $^3J(5,1)_{\text{obs.}} = ^3J(5,10)_{\text{obs.}} \approx 7.1$ ,  $\text{CH}(5)$ ); 1.99-1.93 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(3a)$  et  $\text{CHH}(2a)$ ); 1.74-1.65 (*m*, 1H,  $\text{CHH}(2b)$ ); 1.46-1.41 (*m*, 1H,  $\text{CHH}(3b)$ ); 1.24 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 1.22 (*d*, 3H;  $^3J(10,5)=7.0$ ,  $\text{CH}_3(10)$ ); 1.19 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)_{\text{obs.}}=6.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

174.67 (C(6)); 80.31 (C(1)); 75.51 (C(4)); 60.20 (C(7)); 45.27 (C(5)); 32.74 (C(3)); 29.31 (C(2)); 21.22 (C(9)); 14.18 ((8)); 14.00 (C(10)).

Isomère 2 : *cis*-**275a**

$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.14

IR (film. KBr):

2975s, 2939m, 2875m, 1736vs, 1631vw, 1461m, 1377s, 1330w, 1257s, 1179s, 1093s, 1057m, 1024w, 950w, 906w, 862vw.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

4.16 (*dq*, 1H,  $^2J(7a,7b)=10.8$ ,  $^3J(7a,8)=7.1$ ,  $\text{CHH}(7a)$ ); 4.15 (*dq*, 1H,  $^2J(7b,7a)=10.8$ ,  $^3J(7b,8)=7.1$ ,  $\text{CHH}(7b)$ ); 4.00 (*q*, 1H,  $^3J(1,5)=^3J(1,2)_{\text{obs.}} \approx 7.2$ ,  $\text{CH}(1)$ ); 3.95 ( $\approx$ *dquint*, 1H,

$^3J(4,3a)_{obs.}=7.5$ ,  $^3J(4,3b)_{obs.}=^3J(4,9)\approx 6.1$ ,  $CH(4)$ ;  $2.55$  ( $\approx$ quint.,  $^3J(5,1)=^3J(5,10)_{obs.}\approx 7.2$ ,  $CH(5)$ );  $2.02-1.86$  (*m*, 2H,  $CHH(3a)$  et  $CHH(2a)$ );  $1.68-1.57$  (*m*, 1H,  $CHH(2b)$ );  $1.45-1.35$  (*m*, 1H,  $CHH(3b)$ );  $1.24$  (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $CH_3(8)$ );  $1.18$  (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ ,  $CH_3(9)$ );  $1.10$  (*d*, 3H,  $^3J(10,5)=7.2$ ,  $CH_3(10)$ ).

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

174.87 (C(6)); 80.29 (C(1)); 75.48 (C(4)); 60.20 (C(7)); 45.19 (C(5)); 32.64 (C(3)); 28.47 (C(2)); 21.20 (C(9)); 14.13 (C(8)); 13.11 (C(10)).

Spectres de masse sur le mélange des isomères:

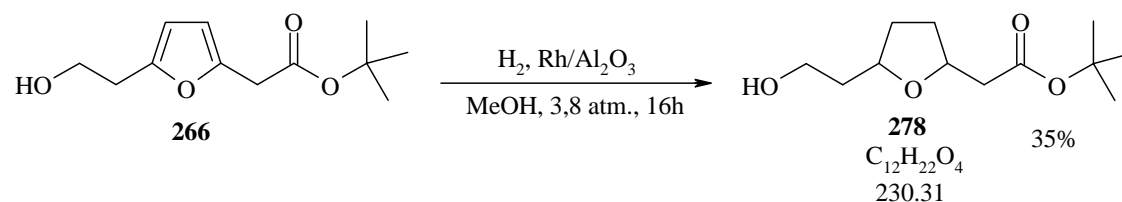
APCI<sup>+</sup>-SM :

187.0 (100,  $[M+H]^+$ ).

HR-SM :

$[M+Na]^+$  : calculée= 209.11481, trouvée= 209.11464

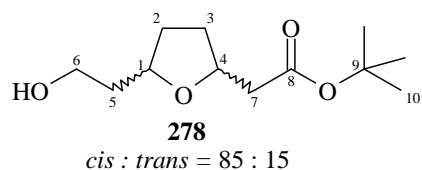
### 2-(5-(2-Hydroxyéthyl)-tétrahydrofuran-2-yl)acétate *tert*-butyle (266)



Du rhodium sur alumine (170 mg, 0.082 mmol) est introduit dans le cylindre de verre, préalablement purgé avec de l'argon. Du méthanol (30 mL) est ajouté puis **266** (358 mg, 1.58 mmol). Le cylindre de verre est introduit dans l'hydrogénateur et une pression d'hydrogène (3.8 atm.) est installée.

Après 16 heures, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite/silice (2:1), rincé avec de l' $Et_2O$  puis les solvants sont évaporés. L'analyse RMN  $^1H$  montre que la réaction n'a pas eu lieu, **266** est alors purifié sur silice avec un mélange hexane : AcOEt (90 : 10), 250 mg de **266** sont récupérés. Une deuxième hydrogénation est effectuée dans du méthanol (30 mL) avec du rhodium sur alumine (170 mg, 0.082 mmol). Après 6 heures, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite/silice (2:1), rincé avec de l' $Et_2O$  puis les solvants sont évaporés. L'analyse RMN  $^1H$  montre que la réaction a commencé, toutefois **266** est toujours majoritaire. Une troisième hydrogénation est effectuée comme précédemment, après 16 heures, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite/silice (2:1), rincé avec de l' $Et_2O$  puis les solvants sont évaporés. Cette fois-ci, l'analyse RMN  $^1H$  montre que la conversion en **266** est totale, et **278** est majoritaire. Après purification sur silice avec un mélange hexane : AcOEt (90 : 10). On obtient **278** (130 mg, 0.56 mmol, 35%) sous forme d'une huile incolore. Sur calcul des intégrales par RMN  $^1H$  et par NOESY, le rapport *cis* : *trans* est de 85 : 15 environ.

Données analytiques de **278** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.08

IR (film. KBr):

3437br, 2974s, 2935s, 2930m, 2876m, 1729vs, 1458w, 1393w, 1368s, 1300m, 1257m, 1155vs, 1071s, 950vw, 843vw.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

4.32 ( $\approx dq$ , 1H,  $^3J(4',7b')=7.4$ ,  $^3J(4',7a')=^3J(4',3')=6.0$ , CH(4')); 4.21 ( $\approx quint$ , 1H,  $^3J(4,7)\approx^3J(4,3obs.)\approx 6.6$ , CH(4)); 4.08-4.02 (m, 2H, CH(1), CH(1')); 3.76-3.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2(6')$ ); 3.75 ( $\approx dd$ ,  $^3J(6,5a)obs.\approx 6.5$ ,  $^3J(6,5b)obs.\approx 4.5$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ); 2.73 (br, 2H, OH); 2.52 (dd, 1H,  $^2J(7b,7a)=14.7$  et  $^3J(7b,4)=7.2$ , CHH(7b)); 2.48 (dd, 1H,  $^2J(7b',7a')=14.9$  et  $^3J(7b',4')=7.4$ , CHH(7b')); 2.39 (dd, 1H,  $^2J(7a,7b)=14.7$  et  $^3J(7a,4)=6.2$ , CHH(7a)); 2.37 (dd, 1H,  $^2J(7a',7b')=14.9$  et  $^3J(7a',4')=6.0$ , CHH(7a')); 2.17-1.99 (m, 4H, CHH(2a), CHH(3a), CHH(2a'), CHH(3a')); 1.83-1.69 (m, 4H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(5')$ ); 1.65-1.57 (m, 4H, CHH(2b), CHH(3b), CHH(2b'), CHH(3b')); 1.43 (s, 18H,  $\text{CH}_3(10)$ ,  $\text{CH}_3(10')$ ).

On observe quelques autres signaux, probablement du [5-(2-hydroxyéthyl)-dihydro-furan-(2E)-ylidène]acétate *tert*-butyle

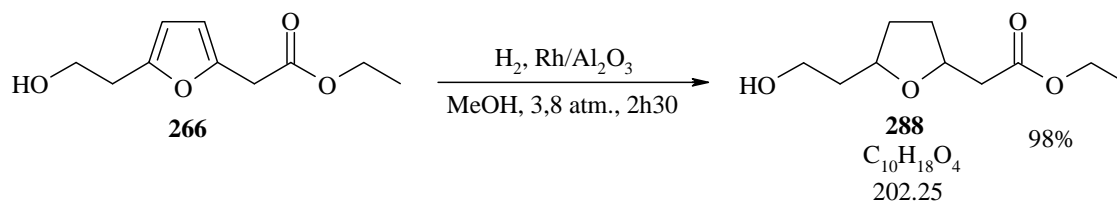
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

170.45 (C(8)), 170.40 (C(8')), 80.65 (C(9)), 80.59 (C(9')), 79.71 (C(1)), 79.12 (C(1')), 76.11 (C(4)), 75.23 (C(4')), 61.74 (C(6)), 61.43 (C(6')), 42.38 (C(7)), 42.01 (C(7')), 37.75 (C(5)), 37.31 (C(5')), 32.43 et 31.40 (C(2') et C(3')), 31.13 (C(2)), 30.56 (C(3)), 27.98 (C(10), C(10')).

APCI $^+$ -SM :

253.0 (22,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 230.9 (28,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 174.9 (100,  $[\text{M}+2\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ ).

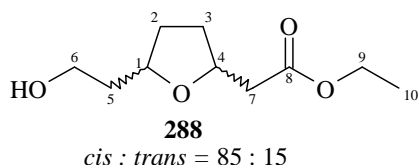
2-(5-(2-Hydroxyéthyl)-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (**288**)



Du rhodium sur alumine (138 mg, 0.067 mmol) est introduit dans le cylindre de verre, préalablement purgé avec de l'argon. Du méthanol (20 mL) est ajouté puis **266** (300 mg, 1.51 mmol). Le cylindre de verre est introduit dans l'hydrogénateur et une pression d'hydrogène (3.8 atm.) est installée.

Après 2h30, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite/silice (2:1), rincé avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  puis les solvants sont évaporés. On obtient **288** (300 mg, 1.48 mmol, 98%) sous forme d'une huile incolore.

Données analytiques de **288** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.05

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

4.41-4.00 (*m*, 8H,  $\text{CH}(1)$ ,  $\text{CH}(1')$ ,  $\text{CH}(4)$ ,  $\text{CH}(4')$ ,  $\text{CH}_2(9)$ ,  $\text{CH}_2(9')$ ); 3.76-3.73 (*m*, 2H,  $\text{CH}(8')$ ); 2.64 (*br*, 2H, OH); 2.57 (*dd*,  $^2J(7a,7b)=14.9$ ,  $^3J(7a,4)=7.2$ ,  $\text{CHH}(7a)$ ); 2.46 (*dd*,  $^2J(7b,7a)=14.9$ ,  $^3J(7b,4)=6.2$ ,  $\text{CHH}(7b)$ ); 2.58-2.42 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2(7')$ ); 2.15-1.97 (*m*, 6H,  $\text{CH}_2(3')$ ,  $\text{CH}_2(2')$ ,  $\text{CHH}(3a)$ ,  $\text{CHH}(2a)$ ); 1.84-1.57 (*m*, 4H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(5')$ ); 1.66-1.27 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(3b)$ ,  $\text{CHH}(2b)$ ); 1.24 (*t*, 6H,  $^3J(10,9)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(10)$ ,  $\text{CH}_3(10')$ ).

On observe quelques autres signaux, probablement du [5-(2-hydroxyéthyl)-dihydro-furan-(2*E*)-ylidène]acétate d'éthyle

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

171.11 (C(8)), 171.07 (C(8')), 79.64 (C(1)), 79.07 (C(1')), 75.82 (C(4)), 74.93 (C(4')), 61.44 (C(6')), 61.33 (C(6)), 60.49 (C(9), C(9')), 41.13 (C(7)), 40.75 (C(7')), 37.72 (C(5)), 37.37 (C(5')), 32.10 et 31.39 (C(2') et C(3')), 31.11 et 30.66 (C(2) et C(3)), 14.12 (C(10), C(10')).

## 22.9.2. Tentatives d'hydrogénations sélectives furanes/*O*-benzyles

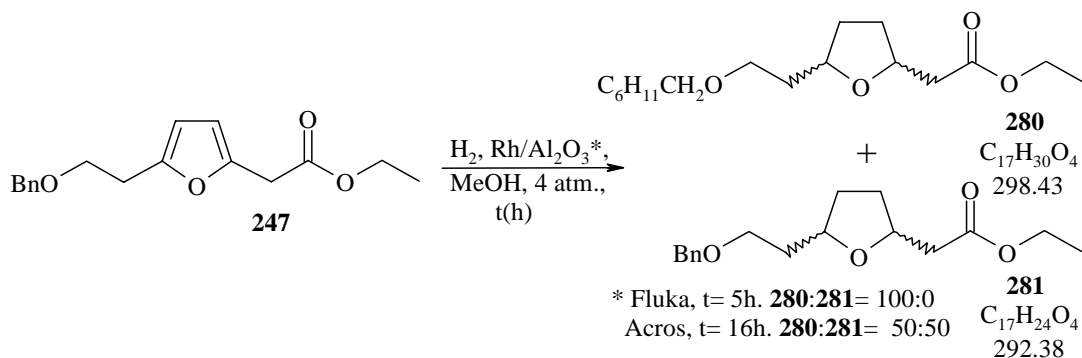
### Préparation **280** et de **281**

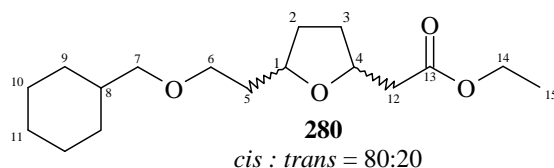
Du rhodium sur alumine (240 mg, 0.12 mmol) est introduit dans le cylindre de verre, préalablement purgé avec de l'argon. Du méthanol (30 mL) est ajouté puis le furane **247** (0.9 g, 3.1 mmol). Le cylindre de verre est introduit dans l'hydrogénateur et une pression d'hydrogène (3.8 atm.) est installée.

Après 16 ou 5 heures, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite/silice (2:1), rincé avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  puis les solvants sont évaporés. On obtient un liquide incolore.

Avec le rhodium sur alumine Fluka, on obtient **280** seul (0.68 g, 2.3 mmol, 74%). Avec le rhodium sur alumine Acros, on obtient 0.73 g d'un mélange 50 : 50 molaire, soit **280** (1.24 mmol, 39%) et **281** (1.23 mmol, 39%).

Note : Avec le rhodium sur alumine Fluka, presque 10% de **280** est transestérifié en ester de méthyle. Avec le rhodium sur alumine Acros, environ 30% de **280** et **281** sont transestérifiés en esters de méthyle.



2-(5-(2-(Cyclohexylméthoxy)éthyl)-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (280)Données analytiques de **280** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.21

IR (film. KBr):

2923vs, 2852vs, 1738vs, 1464w, 1449m, 1419vw, 1376m, 1348w, 1298w, 1277w, 1254w, 1185s, 1158m, 1121s, 1086s, 1032m, 962vw, 890vw, 843vw.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

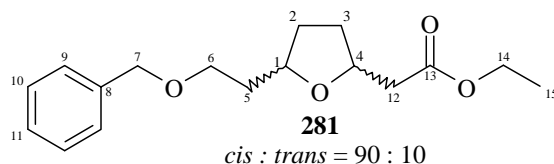
4.33 ( $\approx$ quint, 1H,  $^3J(4',12')$ obs.=  $^3J(4',3')$ obs.=6.7, CH(4')); 4.22 ( $\approx$ quint, 1H,  $^3J(4,12)$ = $^3J(4,3)$ obs.=6.7, CH(4)); 4.13 (q, 2H,  $^3J(14,15)$ =7.1,  $\text{CH}_2(14)$ ); 4.12 (q, 2H,  $^3J(14',15')$ =7.1,  $\text{CH}_2(14')$ ); 4.09-4.05 (m, 1H, CH(1')); 3.97-3.91 (m, 1H, CH(1)); 3.18 (d, 4H,  $^3J(7,8)$ = $^3J(7',8')$ =6.5,  $\text{CH}_2(7)$  et  $\text{CH}_2(7')$ ); 3.48-3.44 (m, 4H,  $\text{CH}_2(6)$  et  $\text{CH}_2(6')$ ); 2.61 (dd, 1H,  $^2J(12b,12a)$ =15.1,  $^3J(12b,4)$ =6.7, CHH(12b)); 2.59 (dd, 1H,  $^2J(12b',12a')$ =8.2,  $^3J(12b',4')$ =6.8, CHH(12b')); 2.48-2.40 (m, 1H, CHH(12a')); 2.42 (dd, 1H,  $^2J(12a,12b)$ =15.1,  $^3J(12a,4)$ =6.7, CHH(12a)); 2.05-1.49 (m, 26H); 1.37 (t, 6H,  $^3J(15,14)$ = $^3J(15',14')$ =7.1,  $\text{CH}_3(15)$  et  $\text{CH}_3(15')$ ); 1.28-1.08 (m, 4H); 0.94-0.84 (m, 4H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):Isomère *cis*-**280** :

171.27 (C(13)); 77.13 (C(4)); 76.92 (C(7)); 75.18 (C(1)); 68.17 (C(6)); 60.32 (C(14)); 41.27 (C(12)); 38.03 (C(8)); 36.15 (C(5)); 31.01 (C(11)); 30.95 (C(3) ou C(2)); 30.11 (C(9)); 26.63 (C(3) ou C(2)); 25.90 (C(10)); 14.18 (C(15)).

Isomère *trans*-**280** :

171.30 (C(13')); 77.20 (C(4')); 76.92 (C(7)); 74.64 (C(1')); 68.17 (C(6')); 60.32 (CH<sub>2</sub>(14')); 40.94 (C(12')); 38.03 (C(8')); 35.84 (C(5')); 31.88 (C(3') ou (C(2'))); 31.77 (C(3') ou (C(2'))); 31.01 (C(11')); 30.11 (C(9')); 25.90 (C(10')); 14.18 (C(15')).

APCI<sup>+</sup>-SM:299.1 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 203.0 (63, [M-95]<sup>+</sup>), 157.0 (13, [M-141]<sup>+</sup>), 146.1 (63, [M-106]<sup>+</sup>).2-(5-(2-(Benzyloxy)éthyl)-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (281)Données analytiques de **281** :

$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.19

IR (film. KBr):

3088<sub>vw</sub>, 3064<sub>vw</sub>, 3030<sub>w</sub>, 2940<sub>s</sub>, 2869<sub>s</sub>, 2796<sub>vw</sub>, 1734<sub>vs</sub>, 1705<sub>m</sub>, 1642<sub>w</sub>, 1496<sub>w</sub>, 1454<sub>m</sub>, 1369<sub>s</sub>, 1299<sub>m</sub>, 1277<sub>m</sub>, 1254<sub>m</sub>, 1187<sub>s</sub>, 1156<sub>s</sub>, 1103<sub>s</sub>, 1111<sub>vs</sub>, 1029<sub>s</sub>, 886<sub>w</sub>, 823<sub>vw</sub>, 850<sub>vw</sub>, 738<sub>m</sub>, 698<sub>m</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

Isomère *cis*-**281** :

7.38-7.25 (*m*, 5H, CH(9), CH(10), CH(11)); 4.55-4.51 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>(7)); 4.27 (*≈quint*, 1H, <sup>3</sup>J(4,12)= <sup>3</sup>J(4,3)<sub>obs.</sub>=6.6, CH(4)); 4.17 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>J(14a,15)=7.1, CHH(14a), ABX<sub>3</sub> partiellement résolu); 4.15 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>J(14b,15)=7.1, CHH(14b), ABX<sub>3</sub> partiellement résolu); 4.04-3.98 (*m*, 1H, CH(1)); 3.63-3.55 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>(6)); 2.62 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>J(12a,12a)=15.1, <sup>3</sup>J(12a,4)=6.7, CHH(12a)); 2.47 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>J(12b,12a)=15.1, <sup>3</sup>J(12b,4)=6.7, CHH(12b)); 2.11-1.80 (*m*, 4H, CH<sub>2</sub>(5), CHH(3a), CHH(2a)); 1.70-1.58 (*m*, 2H, CHH(3b), CHH(2b)); 1.27 (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(15,14)=7.1, CH<sub>3</sub>(15)).

On observe les signaux d'une impureté, probablement des traces d'acétate de [5-(2-benzyloxy-éthyl)-dihydro-furan-2-ylidène] éthyle.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

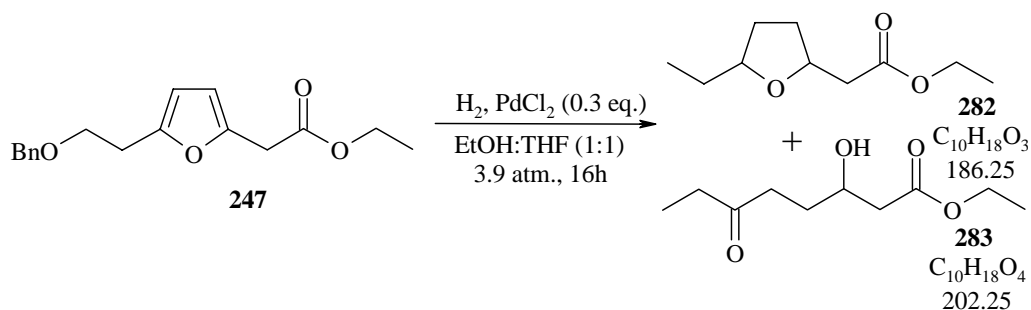
Isomère *cis*-**281** :

171.22 (C(13)); 138.49 (C(8)); 128.28 (2C, C(10)); 127.55 (2C, C(9)); 127.43 (C(11)); 76.96 (C(4)); 75.19 (C(1)); 72.92 (C(7)); 67.65 (C(6)); 60.31 (C(14)); 41.22 (C(12)); 36.15 (C(5)); 31.00 et 30.90 (C(2) et C(3)); 14.16 (C(15)).

APCI<sup>+</sup>-SM:

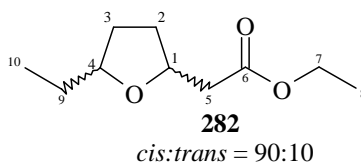
293.9 (18, [M+H]<sup>+</sup>), 292.9 (100, [M]<sup>+</sup>).

Synthèse de **282** et de **283** : <sup>[192]</sup>



Du PdCl<sub>2</sub> (18 mg, 0.10 mmol) est introduit dans le cylindre de verre, préalablement purgé avec de l'argon. Du THF (3 mL) et de l'EtOH (3 mL) sont ajoutés puis le furane **247** (0.1 g, 0.35 mmol). Le cylindre de verre est introduit dans l'hydrogénateur et une pression d'hydrogène (3.8 atm.) est installée.

Après 16 heures, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite/silice (2:1), rincé avec de l'Et<sub>2</sub>O puis les solvants sont évaporés. On obtient un liquide incolore (85 mg) qui est purifiée sur 4 g de silice avec hexane : AcOEt comme éluant, par gradient croissant en AcOEt. La conversion est totale et les deux seules fractions supérieures à 2 mg contiennent respectivement **282** (18 mg, 0.096 mmol, 28%) et **283** (11 mg, 0.054 mmol, 15%).

2-(5-Ethyl-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (282)Données analytiques **282** : $R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.14

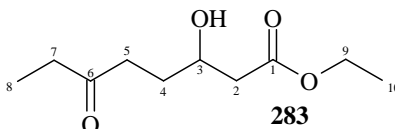
IR (film. KBr):

2965<sub>vs</sub>, 2877<sub>s</sub>, 1737<sub>vs</sub>, 1642<sub>vw</sub>, 1465<sub>m</sub>, 1373<sub>s</sub>, 1299<sub>m</sub>, 1251<sub>vs</sub>, 1192<sub>s</sub>, 1163<sub>s</sub>, 1077<sub>s</sub>, 1034<sub>s</sub>, 956<sub>w</sub>, 884<sub>vw</sub>.RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):Isomère *cis*-**282** :4.25 (*quint*, 1H, <sup>3</sup>*J*(1,2)= <sup>3</sup>*J*(1,5)=6.7, CH(1)); 4.16 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(7a,7b)=10.9, <sup>3</sup>*J*(7a,8)=7.2, CHH(7a)); 4.12 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(7b,7a)=10.9, <sup>3</sup>*J*(7b,8)=7.1, CHH(7b)); 3.78 (*≈quint*, 1H, <sup>3</sup>*J*(4,9)<sub>obs.</sub>= <sup>3</sup>*J*(4,3)<sub>obs.</sub>=6.7, CH(4)); 2.61 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(5a,5b)=15.1, <sup>3</sup>*J*(5a,1)=6.7, CHH(5a)); 2.43 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(5b,5a)=15.1, <sup>3</sup>*J*(5b,1)<sub>obs.</sub>=7.2, CHH(5b)); 2.09-2.01 (*m*, 1H, CHH(2a)); 1.99-1.91 (*m*, 1H, CHH(3a)); 1.65-1.42 (*m*, 4H, CHH(2b), CHH(3b), CH<sub>2</sub>(9)); 1.25 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(8,7)=7.2, CH<sub>3</sub>(8)); 0.90 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(10,9)<sub>obs.</sub>=7.5, CH<sub>3</sub>(10)).RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

171.35 (C(6)); 81.00 (C(4)); 75.16 (C(1)); 60.34 (C(7)); 41.19 (C(5)); 30.95 (C(2)); 30.26 (C(3)); 28.77 (C(9)); 14.17 (C(8)); 10.16 (C(10)).

EI<sup>+</sup>-SM:187.2 (14, [M+H]<sup>+</sup>), 157.1 (56, [M-29= M-Et]<sup>+</sup>), 130.1 (35, [M-56]<sup>+</sup>), 111.1 (100, [M-75= M-HCO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>), 88.2 (24, [M-98]<sup>+</sup>), 83.1 (69, [M-103]<sup>+</sup>), 81.1 (68, [M-105]<sup>+</sup>), 79.1 (17, [M-107]<sup>+</sup>), 55.1 (46, [M-133]<sup>+</sup>).

HR-SM :

[M+Na]<sup>+</sup> : calculée= 209.11536, trouvée= 209.114643-Hydroxy-6-oxooctanoate éthyle (283)Données analytiques **283** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.09

IR (film. KBr):

3480 $br$ , 2979 $vs$ , 2940 $vs$ , 1738 $vs$ , 1732 $vs$ , 1645 $vs$ , 1463 $s$ , 1446 $s$ , 1416 $s$ , 1373 $s$ , 1258 $s$ , 1164 $s$ , 1096 $s$ , 1030 $s$ , 950 $m$ , 884 $m$ , 605 $vw$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

4.16 ( $q$ , 2H,  $^3J(9,10)=7.2$ ,  $CH_2(9)$ ); 3.98 ( $tt$ , 1H,  $^3J(3,2a)=^3J(3,4a)_{obs.}=8.8$ ,  $^3J(3,2b)=^3J(3,4b)_{obs.}=3.5$ ,  $CH(3)$ ); 3.18 ( $br$ , 1H, OH); 2.63 ( $dt$ , 1H,  $^2J(5a,5b)=17.2$ ,  $^3J(5a,4)_{obs.}=6.8$ ,  $CHH(5a)$ ); 2.57 ( $dt$ , 1H,  $^2J(5b,5a)=17.2$ ,  $^3J(5b,4)_{obs.}=6.8$ ,  $CHH(5b)$ ); 2.50 ( $dd$ , 1H,  $^2J(2b,2a)=16.5$ ,  $^3J(2b,3)=3.5$ ,  $CHH(2b)$ ); 2.44 ( $q$ , 2H,  $^3J(7,8)=7.3$ ,  $CH_2(7)$ ); 2.42 ( $dd$ , 1H,  $^2J(2a,2b)=16.5$ ,  $^3J(2a,3)=8.8$ ,  $CHH(2a)$ ); 1.83-1.64 ( $m$ , 2H,  $CH_2(4)$ ); 1.26 ( $t$ , 3H,  $^3J(10,9)=7.2$ ,  $CH_3(10)$ ); 1.05 ( $t$ , 3H,  $^3J(8,7)=7.3$ ,  $CH_3(8)$ ).

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

211.62 (C(6)); 172.84 (C(1)); 67.31 (C(3)); 60.72 (C(9)); 41.40 (C(2)); 38.20 (C(5)); 36.01 (C(7)); 30.01 (C(4)); 14.13 (C(10)); 7.81 (C(8)).

APCI $^+$ -SM:

185.9 (10,  $[M-H_2O+2H]^+$ ), 185.1 (100,  $[M-H_2O+H]^+$ ).

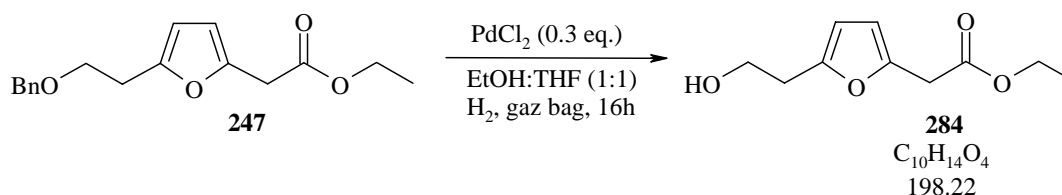
HR-SM :

$[M+Na]^+$  : calculée= 225.11028, trouvée= 225.10970

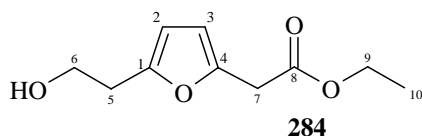
2-(5-(2-Hydroxyéthyl)furan-2-yl)acétate d'éthyle (**284**) <sup>[192]</sup>

Du  $PdCl_2$  (18 mg, 0.10 mmol) est introduit dans un ballon de 10 mL, préalablement purgé avec de l'argon. Du THF (3 mL) et de l'EtOH (3 mL) sont ajoutés puis le furane **247** (0.1 g, 0.35 mmol). Le ballon est placé sous une pression d'hydrogène à l'aide d'un gag bag (volume de  $H_2$  égal à un gallon, soit 3.79 L).

Après 16 heures, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite/silice (2:1), rincé avec de l'Et $_2$ O puis les solvants sont évaporés. On obtient un liquide jaune-incolore (70 mg, 0.35 mmol, 100% brut) contenant **284**, avec un peu d'alcool benzylique.



Données analytiques de **284** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.21

IR (film. KBr):

3401br, 2956m, 2924m, 2855w, 1738vs, 1644w, 1566w, 1465w, 1447w, 1396w, 1371m, 1338w, 1300w, 1266m, 1227m, 1182m, 1159m, 1095m, 1029s, 969wv, 790vw.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.12 (d, 1H, <sup>3</sup>J(3,2)=3.1, CH(3)); 6.06 (d, 1H, <sup>3</sup>J(2,3)=3.1, CH(2)); 4.17 (q, 2H, <sup>3</sup>J(9,10)=7.1, CH<sub>2</sub>(9)); 3.83 (t, 2H, <sup>3</sup>J(6,5)=6.2, CH<sub>2</sub>(6)); 3.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(7)); 2.85 (t, 2H, <sup>3</sup>J(5,6)=6.2, CH<sub>2</sub>(5)); 2.11 (br, 1H, OH); 1.26 (t, 3H, <sup>3</sup>J(10,9)=7.1, CH<sub>3</sub>(10)).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)

169.66 (C(8)), 152.40 (C(4)), 146.54 (C(1)), 108.68 (C(3)), 107.41 (C(2)), 61.14 (C(9)), 60.94 (C(6)), 34.09 (C(7)), 31.57 (C(5)), 14.08 (C(10)).

APCI<sup>+</sup>-SM:

198.9 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 181.1 (15, [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>), 169.1 (14, [M-29]<sup>+</sup>).

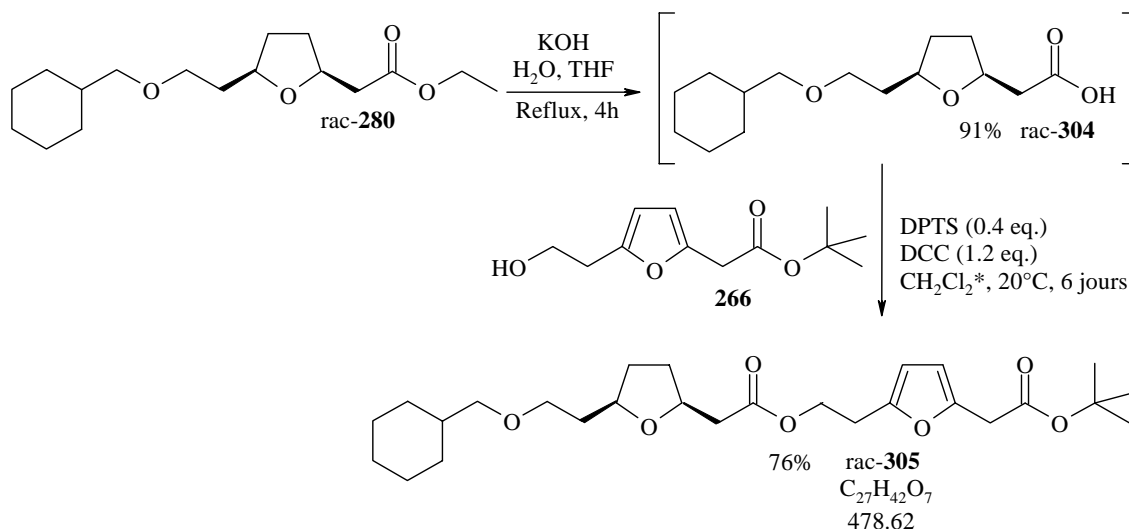
Note: Ce composé **284** est le même que le composé **249** (paragraphe 22.1)

## 22.10. Synthèse de dimères linéaires

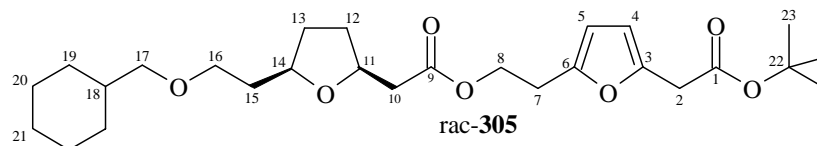
[5-(2-Cyclohexylméthoxy-éthyl)-tétrahydro-furan-2-yl]acétate de 2-(5-tert-butoxycarbonyl méthyl-furan-2-yl)éthyle (305) <sup>[207, 208]</sup>

L'ester **280** (500 mg, 1.67 mmol) 25 mL de THF\* puis à 20°C et sous agitation, le KOH (282 mg, 5.0 mmol) dissout dans 25 mL d'eau distillée est ajouté par portions. Le mélange est porté au reflux pendant 5 heures puis le THF évaporé. Sous agitation HCl 2M (2.92 mL, 5.85 mmol) est ajouté goutte à goutte. Quatre fractions d'AcOEt de 50 mL sont utilisées pour extraire notre produit. Les fractions réunies sont lavées par 50 mL d'une solution de NaCl saturé. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. L'acide **304** est obtenu sous forme d'une huile quasi incolore (410 mg, 1.52 mmol, 91%). Cet acide n'est pas caractérisé et est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Sous argon à 20°C, l'acide **304** (137 mg, 0.50 mmol), l'alcool **266** (150 mg, 0.57 mmol), la DCC (124 mg, 0.6 mmol) et le DPTS (58 mg, 0.2 mmol) sont dissout dans 7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*. Après 26 heures, le mélange est filtré (lavage avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) et le solvant évaporé. On obtient 430 mg d'un mélange de solide et liquide. Ce mélange est purifié sur colonne avec 15 g de silice avec un mélange hexane : Et<sub>2</sub>O (75 : 25, puis gradient croissant en Et<sub>2</sub>O) pour éluant. Le composé **305** est isolé (180 mg, 0.38 mmol, 76%). Sur calcul des intégrales en RMN <sup>1</sup>H, *cis* : *trans* = 90 : 10.



Données analytiques de **rac-305** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25) = 0.25

IR (film. KBr):

2924<sub>vs</sub>, 2853<sub>vs</sub>, 2795<sub>vw</sub>, 1739<sub>vs</sub>, 1615<sub>vw</sub>, 1567<sub>w</sub>, 1450<sub>m</sub>, 1418<sub>w</sub>, 1418<sub>w</sub>, 1392<sub>m</sub>, 1369<sub>s</sub>, 1339<sub>m</sub>, 1278<sub>m</sub>, 1256<sub>m</sub>, 1148<sub>s</sub>, 1085<sub>s</sub>, 1020<sub>m</sub>, 971<sub>w</sub>, 891<sub>vw</sub>, 784<sub>w</sub>.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Deux isomères: 90 : 10

Isomère majoritaire : *cis*-**305** :

6.10 (*d*, 1H,  $^3J(4,5)$  ou  $^3J(5,4)=1.9$ , CH(4) ou CH(5)); 6.02 (*d*, 1H,  $^3J(5,4)$  ou  $^3J(4,5)=1.9$ , CH(5) ou CH(4)); 4.30 (*t*, 2H,  $^3J(8,7)_{\text{obs.}}=6.9$ , CH<sub>2</sub>(8)); 4.22 ( $\approx$ *quint*, 1H,  $^3J(11,10)\approx^3J(11,12)_{\text{obs.}}=6.5$ , CH(11)); 3.95 ( $\approx$ *quint*, 1H,  $^3J(14,15)_{\text{obs.}}\approx^3J(14,13)_{\text{obs.}}=6.4$ , CH(14)); 3.54 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>(2)); 3.19 (*d*, 2H,  $^3J(17,18)_{\text{obs.}}=6.5$ , CH<sub>2</sub>(17)); 2.46 (*dd*,  $^2J(10a,10b)=15.1$ ,  $^3J(10a,11)=6.5$ , CHH(10a)); 2.43 (*dd*,  $^2J(10b,10a)=15.1$ ,  $^3J(10b,11)=6.5$ , CHH(10b)); 2.10-1.94 (*m*, 2H, , CHH(12a) et , CHH(13a)); 1.87-1.81 (*m*, 1H, , CHH(15a)); 1.76-1.65 (*m*, 6H, CHH(15b), CHH(20a), CHH(21a) et CHH(19a)); 1.59-1.50 (*m*, 3H, CH(18), CHH(12b) et CHH(13b)); 1.46 (*s*, 9H, CH<sub>3</sub>(23)); 1.26-1.10 (*m*, 3H, CHH(20b) et CHH(21b)); 0.96-0.87 (*m*, 2H, CHH(19b)).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère majoritaire : *cis*-**305** :

171.10 (C(9)); 168.73 (C(1)); 151.02 et 147.26 (C(3) et C(6)); 108.31 et 107.27 (C(4) et C(5)); 81.22 (C(22)); 77.15 (C(14)); 76.93 (C(17)); 75.08 (C(11)); 68.17 (C(16)); 62.28 (C(8)); 41.17 (C(10)); 38.03 (C(18)); 36.14 (C(15)); 35.33 (C(2)); 31.01 et 30.95 (C(12) et C(13)); 30.11 (C(19)); 27.99 (C(23)); 27.72 (C(7)); 26.63 (C(21)); 25.86 (C(20)).

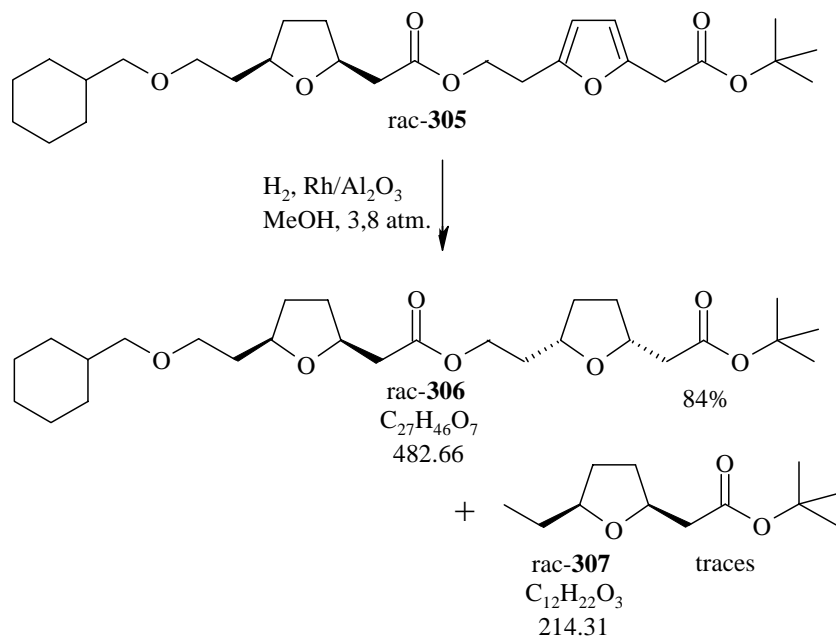
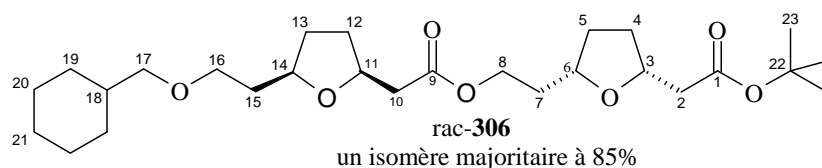
APCI<sup>+</sup>-SM:517.2 (18, [M+K]<sup>+</sup>), 501.3 (18, [M+Na]<sup>+</sup>), 424.1 (27, [M-54]<sup>+</sup>), 423.1 (100, [M-53]<sup>+</sup>), 327.1 (19, [M-151]<sup>+</sup>).

HR-SM :

[M+Na]<sup>+</sup> : calculée= 501.28282, trouvée= 501.28275[5-(2-Cyclohexylméthoxy-éthyl)-tétrahydro-furan-2-yl]acétate de 2-(5-tert-butoxycarbonyl méthyl-tétrahydro-furan-2-yl)éthyle (306)

Du rhodium sur alumine (150 mg, 0.04 mmol) est introduit dans le cylindre de verre, préalablement purgé avec de l'argon. Du méthanol (10 mL) est ajouté puis **305** (150 mg g, 0.31 mmol). Le cylindre de verre est introduit dans l'hydrogénateur et une pression d'hydrogène (3.8 atm.) est installée.

Après 16 heures, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite/silice (2:1), rincé avec de l'Et<sub>2</sub>O puis les solvants sont évaporés. Par purification sur silice, on isole quelques milligrammes de **307**. On obtient ensuite **306** sous forme d'une huile incolore (125 mg, 0.26 mmol, 84%). Sur calcul des intégrales en RMN <sup>1</sup>H, un isomère de **306** est majoritaire à 85% par rapport aux autres isomères présents. La configuration relative de l'isomère majoritaire rac-**306** dessiné ci-dessous n'est pas prouvée.

Données analytiques de rac-**306** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.23

IR (film. KBr):

2924 $vs$ , 2853 $vs$ , 1732 $vs$ , 1450 $m$ , 1368 $s$ , 1298 $m$ , 1257 $m$ , 1153 $s$ , 1078 $s$ , 950 $vw$ , 844 $vw$ .RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère majoritaire à 85% :

4.30-4.10 (*m*, 4H,  $\text{CH}(3)$ ,  $\text{CH}(11)$ ,  $\text{CH}_2(8)$ ); 3.96-3.89 (*m*, 2H,  $\text{CH}(6)$ ,  $\text{CH}(14)$ ); 3.50-3.41 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2(16)$ ); 3.18 (*d*, 2H,  $^3J(17,18)_{\text{obs.}}=6.5$ ,  $\text{CH}_2(17)$ ); 2.60 (*dd*, 1H,  $^2J(2a,2b)=15.0$ ,  $^3J(2a,3)=6.6$ ,  $\text{CHH}(2a)$ ); 2.52 (*dd*, 1H,  $^2J(10a,10b)=14.9$ ,  $^3J(10a,11)=6.5$ ,  $\text{CHH}(10a)$ ); 2.42 (*dd*, 1H,  $^2J(2b,2a)=15.0$ ,  $^3J(2b,3)=6.8$ ,  $\text{CHH}(2b)$ ); 2.43 (*dd*, 1H,  $^2J(10b,10a)=14.9$ ,  $^3J(10b,11)=6.9$ ,  $\text{CHH}(10b)$ ); 2.12-1.93 (*m*, 4H,  $\text{CHH}(4a)$ ,  $\text{CHH}(5a)$ ,  $\text{CHH}(12a)$ ,  $\text{CHH}(13a)$ ); 1.90-1.81 (*m*, 3H,  $\text{CHH}(15a)$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 1.81-1.67 (*m*, 6H,  $\text{CHH}(15b)$ ,  $\text{CHH}(19a)$ ,  $\text{CHH}(20a)$ ,  $\text{CHH}(21a)$ ); 1.64-1.50 (*m*, 5H,  $\text{CHH}(4b)$ ,  $\text{CHH}(5b)$ ,  $\text{CHH}(12b)$ ,  $\text{CHH}(13b)$ ,  $\text{CH}(18)$ ); 1.43 (*s*, 9H,  $\text{CH}_3(23)$ ); 1.28-1.08 (*m*, 3H,  $\text{CHH}(20b)$ ,  $\text{CHH}(21b)$ ); 0.97-0.85 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(19b)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère majoritaire à 85% :

171.64 et 171.09 (C(1), C(9)); 80.90 (C(22)); 77.57 et 76.70 (C(6), C(14)); 77.35 (C(17)); 76.03 et 75.55 (C(3), C(11)); 68.59 (C(16)); 62.34 (C(8)); 42.81 et 41.66 (C(2), C(10)); 38.45 (C(18)); 36.14 (C(15)); 35.47 (C(7)); 31.43, 31.40, 31.38 et 31.22 (C(4), C(5), C(12) et C(13)); 30.53 (C(19)); 28.50 (C(23)); 27.05 (C(21)); 26.28 (C(20)).

ESI $^+$ -SM :

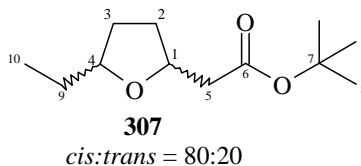
505.2 (8,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 482.8 (9,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 428.1 (27,  $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+3\text{H}]^+$ ), 427.1 (100,  $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+2\text{H}]^+$ ).

APPI $^-$ -SM :

481.3 (100,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ), 425.2 (16,  $[\text{M}-57]^- = [\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^-$ ), 269.4 (87,  $[\text{M}-213]^- = [\text{M}-(\mathbf{307})-\text{H}]^-$ ).

HR-SM :

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : calculée= 505.31412, trouvée= 505.31369

2-(5-Ethyl-tétrahydrofuran-2-yl)acétate *tert*-butyle (307)Données analytiques **307** :

$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.44

IR (film. KBr):

2969 $s$ , 2934 $m$ , 2877 $w$ , 1731 $vs$ , 1464 $w$ , 1392 $w$ , 1368 $m$ , 1292 $w$ , 1257 $w$ , 1155 $s$ , 1077 $m$ , 1046 $w$ , 959 $w$ , 844 $vw$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

4.28 (*≈quint*, 1H,  $^3J(1',2') \approx ^3J(1',5') = 6.7$ , CH(1')); 4.25 (*≈quint*, 1H,  $^3J(1,2) \approx ^3J(1,5) \approx 6.7$ , CH(1)); 3.88 (*≈quint*, 1H,  $^3J(4',9')_{\text{obs.}} = ^3J(4',3')_{\text{obs.}} = 6.7$ , CH(4')); 3.77 (*≈quint*, 1H,  $^3J(4,9)_{\text{obs.}} = ^3J(4,3)_{\text{obs.}} = 6.7$ , CH(4)); 2.56 (*dd*, 1H,  $^2J(5a,5b) = 14.9$ ,  $^3J(5a,1)_{\text{obs.}} = 6.3$ , CHH(5a)); 2.55 (*dd*, 1H,  $^2J(5a',5b') = 14.7$ ,  $^3J(5a',1')_{\text{obs.}} = 6.4$ , CHH(5a')); 2.33 (*dd*, 1H,  $^2J(5b,5a) = 14.9$ ,  $^3J(5b,1)_{\text{obs.}} = 7.2$ , CHH(5b)); 2.33 (*dd*, 1H,  $^2J(5b',5a') = 14.7$ ,  $^3J(5b',1')_{\text{obs.}} = 7.2$ , CHH(5b')); 2.15-1.99 (*m*, 2H, CHH(2a), CHH(2a')); 1.99-1.90 (*m*, 2H, CHH(3a), CHH(3a')); 1.66-1.40 (*m*, 8H, CHH(2b), CHH(3b),  $\text{CH}_2(9)$ , CHH(2b'), CHH(3b'),  $\text{CH}_2(9')$ ); 1.44 (*s*, 18H,  $\text{CH}_3(8)$ ,  $\text{CH}_3(8')$ ); 0.90 (*t*, 3H,  $^3J(10,9)_{\text{obs.}} = 7.5$ ,  $\text{CH}_3(10)$ ); 0.90 (*t*, 3H,  $^3J(10',9')_{\text{obs.}} = 7.5$ ,  $\text{CH}_3(10')$ ).

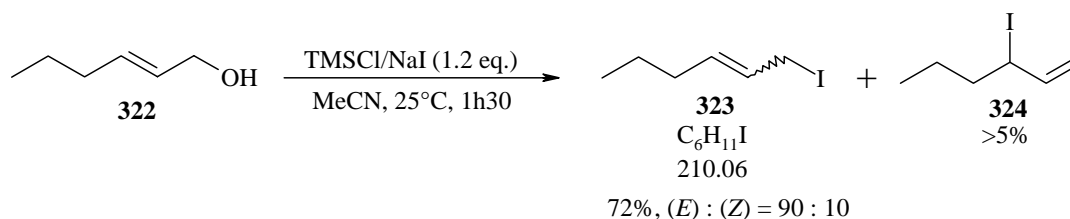
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

170.70 (C(6) et C(6')); 80.92 (C(4)); 80.39 (C(7) et C(7')); 80.22 (C(4')); 75.41 (C(1)); 75.00 (C(1')); 42.43 (C(5)); 42.17 (C(5')); 31.76 et 31.27 (C(2') et C(3')); 30.88 (C(2)); 30.34 (C(3)); 28.82 (C(9)); 28.65 (C(9')); 28.09 (C(8) et C(8')); 10.25 (C(10) et C(10')).

APCI<sup>+</sup>-SM:

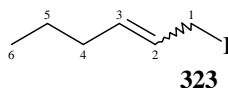
214.9 (58,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 159.0 (100,  $[\text{M}-55]^+$ ).

### 22.11. Synthèse du (*E*)-1-iodo-hex-2-ène (**323**) <sup>[221]</sup>



A 25°C, NaI (9 g, 60.0 mmol) est mélangé dans 75 mL de MeCN. Sous agitation, le TMSCl (7.59 mL, 60 mmol) est ajouté goutte à goutte, puis **322** (5g, 50 mmol) également goutte à goutte. La réaction est légèrement exothermique. Après 1h30, 50 mL d'eau et 75 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par deux fois 75 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques réunies sont lavées par deux fois 75 mL d'une solution de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> à 10%, puis une fois par une solution saturée en NaCl. La phase étherée est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis filtrée. L'évaporation des solvants donne 9.6 g d'une huile qui est distillée sous 10 mmHg. Le (*E*)-**323** est distillé à 58°C (7.51g, 72%). La proportion de **324** est inférieure à 5%.

Données analytiques de **323** :



$R_f$  (hexane) = 1

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère (*E*)-**323** :

5.76-5.72 (*m*, 2H, CH(2) et CH(3)); 3.91-3.89 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2(1)$ ); 2.06-2.00 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2(4)$ ); 1.42 (*sex*, 2H,  $^3J(5,6) = ^3J(5,4) = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2(5)$ ); 0.92 (*t*, 3H,  $^3J(6,5) = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3(6)$ ).

Isomère (*Z*)-**323** :

5.82-5.74 (*m*, 1H, CH(2)); 5.50 (*dt*,  $^3J(3,2)=10.5$  et  $^3J(3,4)=7.4$  Hz, CH(3)); 3.90 (*d*, 2H,  $^3J(1,2)=8.7$ , CH<sub>2</sub>(1)); 2.10 (*qd*, 2H,  $^3J(4,3)=^3J(4,5)=7.4$  Hz et  $^3J(4,2)=1.6$  Hz, CH<sub>2</sub>(4)); 1.47 (*sex*, 2H,  $^3J(5,6)=^3J(5,4)=7.4$  Hz, CH<sub>2</sub>(5)); 0.96 (*t*, 3H,  $^3J(6,5)=7.4$  Hz, CH<sub>3</sub>(6)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

Isomère (*E*)-**323** :

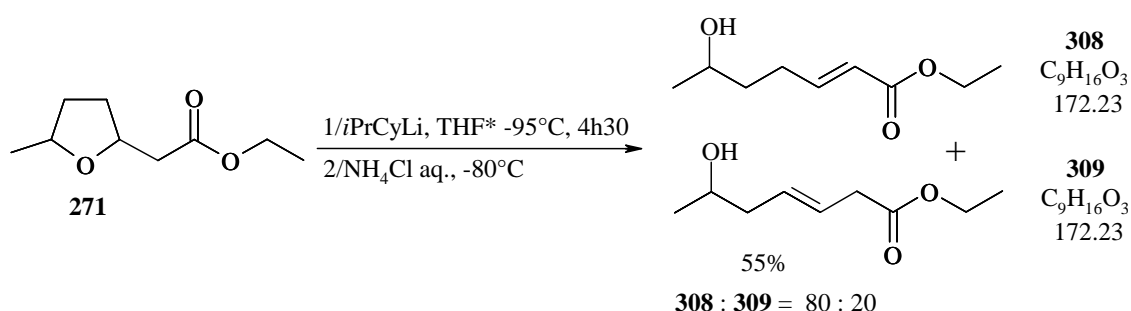
135.48 (C(3)); 128.40 (C(2)); 34.45 (C(4)); 22.40 (C(5)); 14.00 (C(6)); 7.41 (C(1)).

Isomère (*Z*)-**323** :

135.05 (C(3)); 127.13 (C(2)); 29.18 (C(4)); 22.31 (C(5)); 14.25 (C(6)); 1.18 (C(1)).

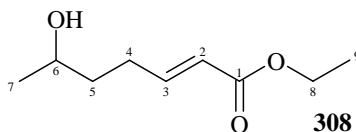
## 22.12. Réactions de rétro-Michael

(*E*)-6-Hydroxyhept-2-énoate d'éthyle (**308**) <sup>[162]</sup>



Une solution de cyclohexylisopropylamine (2.56 mL, 15.1 mmol) dans 30 mL de THF\* est refroidie à 5°C sous une atmosphère d'argon. Du *n*-BuLi (2.5 M dans l'hexane, 6 mL, 15.1 mmol) est ajouté goutte à goutte en 15 minutes. Le mélange est refroidi à -95°C et **271** (2 g, 11.6 mmol) est ajouté goutte à goutte dans 40 mL de THF\* en 40 minutes (température constamment inférieure à -80°C). Après 4h30 à -80°C, 20 mL d'une solution aqueuse saturée en acide oxalique sont ajoutés. 80 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et la phase aqueuse est reprise 3 fois par 80 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont lavées par une solution 80mL de NaCl saturé, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile jaune contenant environ 30% de **271** et 70% de **308** et **309**, d'après la RMN <sup>1</sup>H. L'huile est purifiée sur colonne avec un mélange hexane : AcOEt (75 : 25) pour éluant. Le composé est isolé sous forme d'huile jaune contenant **308** et **309** (1,03 g, 6.0 mmol, 55%) et 590 mg (3.4 mmol, 29%) d'ester de départ **271** sont isolés.

Données analytiques de **308** : (sur le mélange contenant **307**)



R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 75:25)= 0.65

IR (film. KBr):

3392br, 2975w, 2875w, 1736vs, 1463w, 1447w, 1377m, 1344w, 1279w, 1300w, 1255m, 1202m, 1175m, 1086m, 1031m, 936w, 881vw, 853vw, 586vw.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

7.00 (*dt*, 1H,  $^3J(3,2)=15.6$ ,  $^3J(3,4)_{\text{obs.}}=6.9$ , CH(3)); 5.85 (*dt*, 1H,  $^3J(2,3)=15.6$ ,  $^3J(2,4)_{\text{obs.}}=1.6$ , CH(2)); 4.19 (*q*, 2H,  $^3J(8,9)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(8)$ ); 3.85 (*sex*, 1H,  $^3J(6,7)=^3J(6,5)=6.2$ , CH(6)); 2.23-2.41 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2(4)$ ); 1.64-1.84 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2(5)$ ); 1.30 (*t*, 3H,  $^3J(9,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ); 1.23 (*d*, 3H,  $^3J(7,6)=6.2$ ,  $\text{CH}_3(7)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

167.06 (C(1)); 149.07 (C(3)); 121.98 (C(2)); 67.69 (C(6)); 60.61 (C(8)); 37.68 (C(5)); 28.88 (C(4)); 24.04 (C(7)); 14.66 (C(9)).

ESI $^+$ -SM :

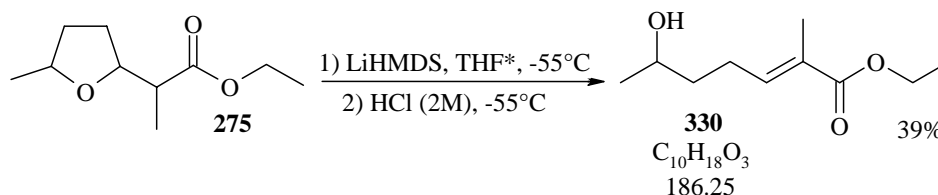
195.1 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

HR-SM :

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : calculée= 195.09971, trouvée= 199.09904

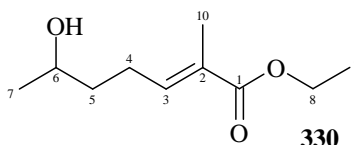
Lorsque le mélange de **308** et **309** est mis en réaction dans une réaction d'iodocyclisation 5-exo-*tet*, seul **308** réagit. Le (*E*)-6-hydroxyhept-3-èneate d'éthyle (**309**) est alors isolé seul afin d'être caractérisé (paragraphe 22.19).

(*E*)-6-Hydroxy-2-méthylhept-2-èneate d'éthyle (**330**)



Sous une atmosphère d'argon, du THF\* (2 mL) est introduit dans un tricol. La solution est refroidie à  $-55^\circ\text{C}$  puis du LiHMDS (2.6 mmol, 2.6 mL) est ajouté. Sous vive agitation, **275** (250 mg, 1.34 mmol) dissout dans du THF\* (2 mL) est introduit goutte à goutte en 10 minutes. Après 4 heures, une solution d'acide chlorhydrique 2M (3.35 mL) est introduite par petites portions. De l' $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) est ajouté et le système de refroidissement est retiré. La phase aqueuse est reprise avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 fois 15 mL) puis les phases organiques sont traitées avec une solution de NaCl saturée (25 mL) et séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre. Les solvants sont évaporés. La conversion déterminée par RMN  $^1\text{H}$  est de l'ordre de 39%. Le produit **330** est purifié sur colonne chromatographique avec pour éluant hexane:AcOEt (90:10). On récupère des traces d'éther silylé **331** puis, le produit **275**. La polarité de l'éluant est augmentée (75:25) pour récolter l'alcool **330** (0.96 mg, 39%), sous forme d'un liquide incolore.

Données analytiques de **330** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.21

IR (film. KBr):

3436br, 2969m, 2930m, 1710vs, 1648w, 1448w, 1369m, 1271vs, 1193m, 1138s, 1096m, 1030w, 974vw, 936vw, 869vw, 746vw.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.75 (tq, 1H, <sup>3</sup>J(3,4)*obs.*=7.5 et <sup>4</sup>J(3,10)≈1.2, CH(3)); 4.17 (q, 2H, <sup>3</sup>J(8,9)=7.1, CH<sub>2</sub>(8)); 3.81 (≈sex, 1H, <sup>3</sup>J(6,7)≈<sup>3</sup>J(6,5)≈6.1, CH(6)); 2.32-2.21 (m, 2H, <sup>3</sup>J(4,3)=7.5, CH<sub>2</sub>(4)); 1.83 (≈d, 3H, <sup>4</sup>J(10,3)≈1.2, CH<sub>3</sub>(10)); 1.62-1.57 (m, 3H, <sup>3</sup>J(5,6)=6.1, CH<sub>2</sub>(5) et OH); 1.28 (t, 3H, <sup>3</sup>J(9,8)=7.1, CH<sub>3</sub>(9)); 1.20 (d, 3H, <sup>3</sup>J(7,6)=6.1, CH<sub>3</sub>(7)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

167.64 (C(1)); 142.04 (C(3)); 128.48 (C(2)); 67.78 (C(6)); 60.03 (C(8)); 38.20 (C(5)); 25.40 (C(4)); 23.96 (C(7)); 14.65 (C(9)); 12.70 (C(10)).

EI<sup>+</sup>-SM:

188.22 (11, [M + 2H]<sup>+</sup>), 187.19 (100, [M + H]<sup>+</sup>), 141.34 (15, [M - OEt]<sup>+</sup>), 95.38 (21).

HR-SM :

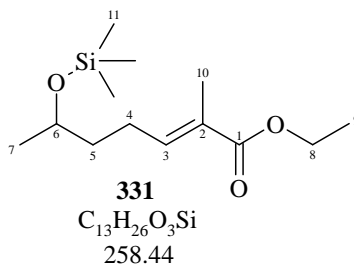
[M+Na]<sup>+</sup> : calculée= 209.11481, trouvée= 209.11447

CG : Programme 1

Temps de rétention : 18.397 min., 100%

(E)-6-Triméthylsiloxy-2-méthylhept-2-énoate d'éthyle (331)

Données analytiques de **331** :



R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 90:10)= 0.63

IR (film. KBr):

2959s, 2931w, 2872vw, 1713vs, 1651w, 1448w, 1447w, 1368w, 1262s, 1251s, 1133s, 1088s, 1033s, 994w, 840s, 747w.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.75 (tq, 1H, <sup>3</sup>J(3,4)*obs.*=7.4, <sup>4</sup>J(3,10)≈1.4, CH(3)); 4.18 (q, 2H, <sup>3</sup>J(8,9)=7.1, CH<sub>2</sub>(8)); 3.81 (≈sex, 1H, <sup>3</sup>J(6,7)≈<sup>3</sup>J(6,5)*obs.*≈6.1, CH(6)); 2.26-2.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(4)); 1.83 (d, 3H, <sup>4</sup>J(10,3)≈1.4, CH<sub>3</sub>(10)); 1.58-1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(5)); 1.28 (t, 3H, <sup>3</sup>J(9,8)=7.1, CH<sub>3</sub>(9)); 1.2 (d, 3H, <sup>3</sup>J(7,6)=6.1, CH<sub>3</sub>(7)); 0.10 (s, 9H, CH<sub>3</sub>(11)).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

168.18 (C(1)); 142.00 (C(3)); 127.77 (C(2)); 67.95 (C(6)); 60.33 (C(8)); 38.12 (C(5)); 25.12 (C(4)); 23.80 (C(7)); 14.25 (C(9)); 12.29 (C(10)); 0.20 (C(11)).

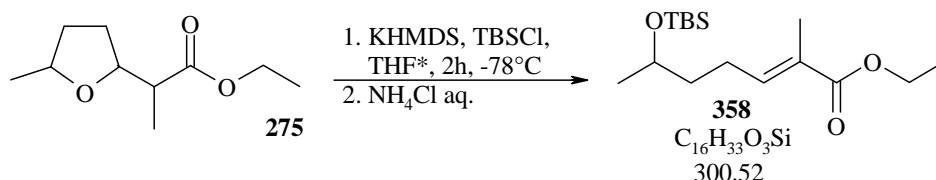
ESI $^+$ -SM :

282.1 (16,  $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^+$ ), 281.1 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 209.2 (26,  $[\text{M}-49]^+$ ).

Note : Ce produit **331** est également isolé lors de basses températures avec NaHMDS (paragraphe 22.13)

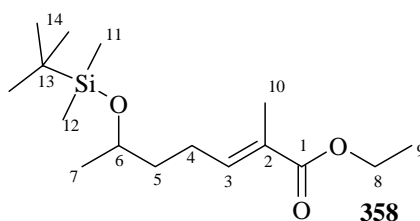
Synthèse de **330** via (**358**) :

(E)-6-Diméthyl-tert-butyl-siloxy-2-méthylhept-2-énoate d'éthyle (**358**)



4 mL de THF\* sont introduits dans un tricol sous une atmosphère d'argon. Le système est refroidi à  $-78^\circ\text{C}$  puis KHMDS (0.70 g, 3.48 mmol) et TBSCl (0.81 g, 5.36 mmol) sont ajoutés. Goutte à goutte, le composé **275** (0.51 g, 2.68 mmol) contenu dans 4 mL de THF\* est ajouté. La solution devient rose et la réaction est agitée pendant 1h30 à  $-78^\circ\text{C}$ . 30 mL d'une solution aqueuse saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et 40 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 fois 30 mL) puis les phases organiques sont rassemblées et traitées avec une solution de NaCl saturée (80 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et les solvants sont évaporés. Le produit **358** brut obtenu (0.98 g) peut être utilisé dans la prochaine étape (déprotection avec le TBAF) sans purification.

Données analytiques de **358** :



IR (film. KBr):

2957s, 2930s, 2858m, 1714vs, 1651w, 1663w, 1448w, 1447w, 1367w, 1258s, 1198w, 1134s, 1096m, 1035m, 874vw, 836s, 809w, 775s, 746w, 662vw.

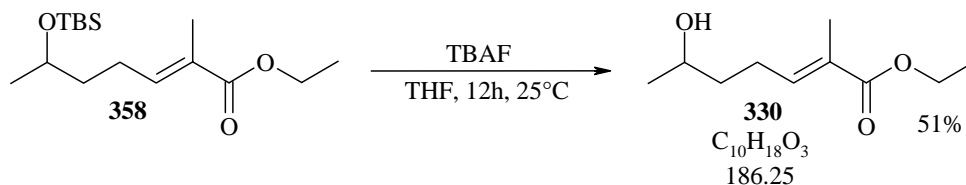
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

6.76 (tq, 1H,  $^3J$  (3,4)=7.4,  $^4J$  (3,10)=1.3, CH(3)); 4.18 (q, 2H,  $^3J$  (8,9)=7.1,  $\text{CH}_2$ (8)); 3.81 ( $\approx$ sex, 1H,  $^3J$  (6,7)= $^3J$  (6,5)=6.0, CH(6)); 2.27-2.14 (dm, 2H,  $^3J$  (4,3)=7.4,  $\text{CH}_2$ (4)); 1.83 (d, 3H,  $^4J$  (10,3)=1.3,  $\text{CH}_3$ (10)); 1.57-1.50 (dm, 2H,  $^3J$  (5,6)=6.0,  $\text{CH}_2$ (5)); 1.29 (t, 3H,  $^3J$  (9,8)=7.1,  $\text{CH}_3$ (9)); 1.14 (d, 3H,  $^3J$  (7,6)=6.0,  $\text{CH}_3$ (7)); 0.89 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ (14)); 0.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ (11)); 0.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ (12)).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

168.25 (C(1)); 142.17 (C(3)); 127.74 (C(2)); 68.04 (C(6)); 60.36 (C(8)); 38.28 (C(5)); 25.85 (C(14)); 24.96 (C(4)); 23.70 (C(7)); 18.09 (C(13)); 14.29 (C(9)); 12.28 (C(10)); -4.35 (C(11)); -4.78 (C(12)).

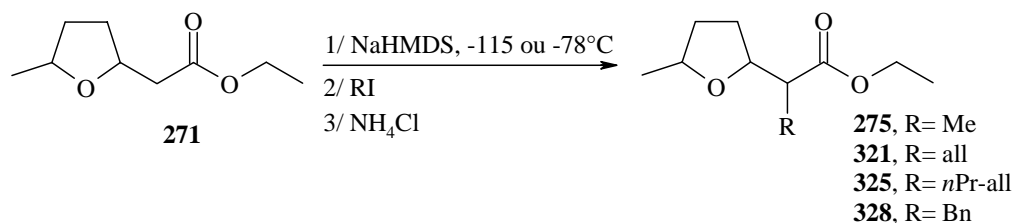
(E)-6-Hydroxy-2-méthylhept-2-énoate d'éthyle (330)



Du [2-méthyl-(6-diméthyl-*tert*-butyl-siloxy)]-hept-2-énoate d'éthyle (**358**) (0.98 g, produit brut) et 17 mL de THF sont introduits dans un bicol. Goutte à goutte, le TBAF (6.5 mL, 6.5 mmol, solution 1M dans THF contenant 5%  $\text{H}_2\text{O}$ ) est ajouté. Un bain de glace est placé sous le système lors de l'addition de TBAF. La réaction est laissée à 25°C durant 16 heures. 30 mL d'acétate d'éthyle et 30 mL d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 fois 30 mL) puis les phases organiques sont rassemblées et traitées avec une solution de NaCl saturée (60 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et les solvants sont évaporés. Le produit **330** est purifié sur colonne chromatographique, utilisant de l'hexane comme éluant de départ puis hexane:acétate d'éthyle en augmentant la polarité de l'éluant jusqu'à (75:25) pour récolter l'alcool (0.26 g, 51%, rendement calculé sur les 2 étapes). Le produit obtenu **330** est un liquide incolore, dont l'analyse RMN est la même que précédemment.

22.13. Alkylation de **271** via l'énolate généré par NaHMDS

**Schéma général :**



2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)propanoate d'éthyle (275)

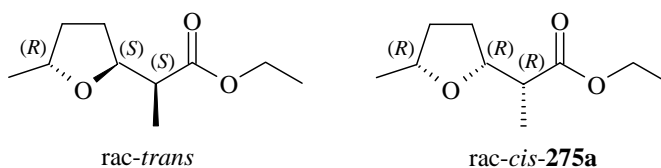
A -115°C :

Sous une atmosphère d'argon, 6 mL de 2-Me-THF\* et une solution 1M de NaHMDS (7.5 mL, 7.5 mmol) sont agités dans un tricol de 50 mL. Le mélange est refroidi à -60°C et 2.4 mL de DMPU ainsi que 4 mL de THF\* sont ajoutés. Le mélange est refroidi à -115°C, une solution de l'ester **271** (1.0 g, 5.8 mmol) dans 4 mL de THF\* et 2 mL de 2-Me-THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions (en 28 minutes) le long de la paroi froide du ballon. Après 2 heures à -115°C, une solution d'iodure de méthyle (2.85 mL, 46 mmol) est ajoutée goutte à goutte par portions le long de la paroi froide du ballon. Après 2 heures à -115°C, la solution remonte à -40°C en 45 minutes et 10 mL d'une solution saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sont ajoutés ainsi que 30 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase aqueuse est extraite par trois fois 30 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases

éthérées réunies sont lavées par 30 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrées. L'évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif donne 3.1 g d'une huile. Cette huile est purifiée sur colonne (hexane : AcOEt 90 : 10). Le produit **275** est obtenu (550 mg, 2.95 mmol, 50%) sous forme d'un mélange non déterminé d'isomères. On récupère aussi des traces de **271** n'ayant pas réagi et des traces des composés **308** et **309** issus de la réaction de rétro-michael intramoléculaire.

#### A -78°C :

Sous une atmosphère d'argon, 7 mL de THF\* et 1 mL de DMPU sont agités dans un tricol de 50 mL. Le mélange est refroidi à -75°C et une solution 1M de NaHMDS (3.8 mL, 3.8 mmol) sont ajoutés. Le mélange est refroidi à -78°C, une solution de l'ester **271** (500 mg, 2.9 mmol) dans 4 mL de THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions (en 16 minutes) le long de la paroi froide du ballon. Après 1h40 à -78°C, une solution d'iodure de méthyle (1.8 mL, 29 mmol) dans 2 mL de THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions le long de la paroi froide du ballon. Après 1h40 à -78°C, la solution remonte à -50°C en 40 minutes et 7 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl sont ajoutés ainsi que 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est extraite par trois fois 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases éthérées réunies sont lavées par 20 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrées. L'évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif donne 2.1 g d'une huile. Cette huile est purifiée deux fois sur colonne (hexane : AcOEt 90 : 10). Notre produit est obtenu (338 mg, 1.81 mmol, 62%) sous forme d'un couple d'énantiomères majoritaire. D'après la RMN <sup>1</sup>H, il s'agit d'un des deux isomères 2,5-*cis* disubstitués obtenus par hydrogénation, **275a** (données analytiques paragraphe 22.9.1). L'autre couple d'énantiomères minoritaire est probablement 2,5-*trans* disubstitués. Une hypothèse stéréochimique est postulée ci-dessous (voir la Figure 124 du paragraphe 14.2).



#### 2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-énoate d'éthyle (**321**)

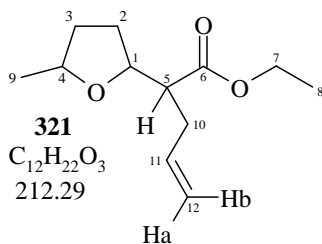
#### A -115°C :

Sous une atmosphère d'argon, 3 mL de 2-Me-THF\* et une solution 1M de NaHMDS (3.8 mL, 3.8 mmol) sont agités dans un tricol de 50 mL. Le mélange est refroidi à -60°C et 1.2 mL de DMPU ainsi que 2 mL de THF\* sont ajoutés. Le mélange est refroidi à -115°C, une solution de l'ester **271** (500 mg, 2.9 mmol) dans 2 mL de THF\* et 1 mL de 2-Me-THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions (en 25 minutes) le long de la paroi froide du ballon. Après 2 heures à -115°C, une solution d'iodure d'allyle (2.65 mL, 29 mmol) est ajoutée goutte à goutte par portions (en 17 minutes) le long de la paroi froide du ballon. Après 1h15 à -115°C, la solution remonte à -50°C en 35 minutes et 7.5 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl et 1 mL d'eau sont ajoutés ainsi que 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est extraite par deux fois 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases éthérées réunies sont lavées par 20 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrées. L'évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif donne 1.96 g d'une huile. Cette huile est purifiée sur colonne (hexane : AcOEt 90 : 10). Le produit **321** est obtenu (227 mg, 1.06 mmol, 38%) sous forme de deux couples d'énantiomères, d'après la RMN <sup>1</sup>H (75 : 25). On récupère ensuite des traces de **271** n'ayant pas réagi (15 mg, 0.09 mmol, 3%).

A -78°C :

Sous une atmosphère d'argon, 7 mL de THF\* et 1 mL de DMPU sont agités dans un tricol de 50 mL. Le mélange est refroidi à -78°C et une solution 1M de NaHMDS (3.8 mL, 3.8 mmol) est ajoutée. A -78°C, une solution de l'ester **271** (500 mg, 2.9 mmol) dans 5 mL de THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions (en 15 minutes) le long de la paroi froide du ballon. Après 1h40 à -78°C, une solution d'iodure d'allyle (2 mL, 21.9 mmol) dans 2 mL de THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions (en 10 minutes) le long de la paroi froide du ballon. Après 1h30 à -78°C, la solution remonte à -50°C en 30 minutes. A -50°C, 7.5 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl et 1 mL d'eau sont ajoutés ainsi que 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est extraite par deux fois 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont lavées par 20 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrées. L'évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif donne 1.3 g d'une huile. Cette huile est purifiée sur colonne (55 g de silice, hexane : AcOEt 90 : 10). Le produit **321** (340 mg, 1.6 mmol, 55%) sous forme de deux couples d'énantiomères, d'après la RMN <sup>1</sup>H (55 : 45). Un sous produit issu de la réaction de rétro-michael intramoléculaire est isolé mais il n'est pas entièrement caractérisé, il s'agit probablement du 2-allyl-6-hydroxy-hèpt-2-énoate d'éthyle (50 mg, 0.23 mmol, 8%).

Données analytiques de **321**, réaction à -115°C :



R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 90:10)= 0.20

IR (film. KBr):

3079<sub>vw</sub>, 2974<sub>s</sub>, 2935<sub>m</sub>, 2872<sub>w</sub>, 1735<sub>vs</sub>, 1643<sub>w</sub>, 1444<sub>w</sub>, 1376<sub>m</sub>, 1344<sub>w</sub>, 1299<sub>vw</sub>, 1268<sub>w</sub>, 1176<sub>s</sub>, 1132<sub>w</sub>, 1093<sub>s</sub>, 1027<sub>m</sub>, 914<sub>w</sub>, 855<sub>vw</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

2 isomères (75:25) :

5.77 (*dddd*, 1H, <sup>3</sup>J(11,12b)=17.1, <sup>3</sup>J(11,12a)=10.1, <sup>3</sup>J(11,10a)*obs.*=7.1, <sup>3</sup>J(11,10b)*obs.*=6.8, CH(11)); 5.76 (*m*, 1H, CH(11')); 5.05 (*≈dq*, 2H, <sup>3</sup>J(12b,11)=<sup>3</sup>J(12b',11')=17.1, <sup>3</sup>J(12b,12a)=<sup>3</sup>J(12b',12a')*≈*<sup>3</sup>J(12b,10)=<sup>3</sup>J(12b',10b')*obs.*=1.5, CHH(12b) et CHH(12b')); 4.98 (*dd*, 2H, <sup>3</sup>J(12a,11)=<sup>3</sup>J(12a',11')= 10.1, <sup>2</sup>J(12a,12b)=<sup>2</sup>J(12a',12b')*obs.*=1.0, CHH(12a) et CHH(12a')); 4.18 (*dq*, 1H, <sup>2</sup>J(7a,7b)=10.5, <sup>3</sup>J(7a,8)=7.1, CHH(7a)); 4.17 (*dq*, 1H, <sup>2</sup>J(7a',7b')=10.5, <sup>3</sup>J(7a',8')=7.1, CHH(7a')); 4.15 (*m*, 1H, CH(1')); 4.14 (*dq*, 1H, <sup>2</sup>J(7b,7a)=10.5, <sup>3</sup>J(7b,8)=7.1, CHH(7b)); 4.11 (*dq*, 1H, <sup>2</sup>J(7b',7a')=10.5, <sup>3</sup>J(7b',8')=7.1, CHH(7b')); 4.08 (*≈dm*, 1H, <sup>3</sup>J(4',3a' ou 3b')*obs.*=8.2, <sup>3</sup>J(4',3b' ou 3a')=<sup>3</sup>J(4',9')*≈*6.1, CH(4')); 4.01 (*≈q*, 1H, <sup>3</sup>J(1,2a)*obs.*=<sup>3</sup>J(1,2b)*obs.*=<sup>3</sup>J(1,5)*obs.*=7.3, CH(1)); 3.97 (*≈dq*, 1H, <sup>3</sup>J(4,3a)=7.5, <sup>3</sup>J(4,3b)=<sup>3</sup>J(4,9)*≈*6.1, CH(4)); 2.49 (*ddd*, 2H, <sup>3</sup>J(5,10a)=<sup>3</sup>J(5',10a')*obs.*=10.2, <sup>3</sup>J(5,1)*obs.*=<sup>3</sup>J(5',1')*obs.*=8.0, <sup>3</sup>J(5,10b)=<sup>3</sup>J(5',10b')*obs.*=4.3, CH(5), CH(5')); 2.38-2.30 (*m*, 2H, CHH(10a) et CHH(10a')); 2.28-2.15 (*m*, 2H, CHH(10b) et CHH(10b')); 2.08-1.91 (*m*, 4H, CHH(2a), CHH(2a'), CHH(3a), CHH(3a')); 1.74-1.60 (*m*, 2H, CHH(2b), CHH(2b')); 1.50-1.38 (*m*, 2H, CHH(3b), CHH(3b')); 1.24 (*t*, 3H,

$^3J(8',7')=7.1$ ,  $CH_3(8')$ ); 1.24 (t, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $CH_3(8)$ ); 1.19 (d, 3H,  $^3J(9,4)\approx 6.1$ ,  $CH_3(9)$ ); 1.18 (d, 3H,  $^3J(9',4')\approx 6.1$ ,  $CH_3(9')$ ).

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

173.60 (C(6) et C(6'))); 135.06 (C(11) et C(11'))); 116.60 (C(12) et C(12'))); 79.70 et 79.10 (C(1) et C(1'))); 75.45 et 75.00 (C(4) et C(4'))); 60.20 (C(7) et C(7'))); 51.48 et 51.34 (C(5) et C(5'))); 33.58 et 33.15 ((C(3) et C(3'))); 32.93 et 32.54 ((C(10) et C(10'))); 30.12 et 29.14 (C(2) (C(2'))); 21.26 et 21.10 (C(9) et C(9'))); 14.27 (C(8) et C(8')).

EI<sup>+</sup>-SM :

213.31 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 171.31 (20, [M-41]<sup>+</sup>= [M-allyl]<sup>+</sup>), 125.26 (30, [M-87]<sup>+</sup>= [M-allyl-EtOH]<sup>+</sup>), 85.25 (50, [M-125]<sup>+</sup>), 67.23 (42, [M-145]<sup>+</sup>).

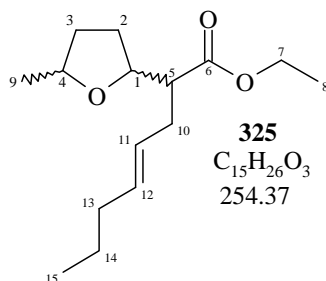
HR-SM (analyse effectuée sur **321** obtenu par la réaction à -78°C) :

[M+Na]<sup>+</sup> : calculée= 235.13047, trouvée= 235.13003

(E)-2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)oct-4-énoate d'éthyle (**325**)

Sous une atmosphère d'argon, 3 mL de 2-Me-THF\* et une solution 1M de NaHMDS (3.75 mL, 3.75 mmol) sont agités dans un tricol de 50 mL. Le mélange est refroidi à -80°C et 1.2 mL de DMPU ainsi que 2 mL de THF\* sont ajoutés. Le mélange est refroidi à -115°C, une solution de l'ester **271** (0.5 g, 2.9 mmol) dans 2 mL de THF\* et 1 mL de 2-Me-THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions (en 18 minutes) le long de la paroi froide du ballon. Après 2 heures à -115°C, une solution de 1-iodo-hex-2-ène (**323**) (4 g, 19 mmol) est ajoutée goutte à goutte par portions le long de la paroi froide du ballon. Après 2 heures à -115°C, la solution remonte à -45°C en 45 minutes et 6 mL d'une solution saturée en  $NH_4Cl$  sont ajoutés ainsi que 20 mL d' $Et_2O$ . La phase aqueuse est extraite par deux fois 20 mL d' $Et_2O$ . Les phases étherées réunies sont lavées par 30 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur  $MgSO_4$ , puis filtrées. L'évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif donne 5.4 g d'une huile. Cette huile est purifiée sur colonne (hexane : AcOEt par gradient). Notre produit **325** est obtenu (305 mg, 1.2 mmol, 41%) sous forme de deux couples d'énantiomères, d'après la RMN  $^1H$  (60 : 40). On récupère aussi environ 20% de **271**, dans une proportion 2,5-*cis* : 2,5-*trans* = 70 :30 d'après la RMN  $^1H$ .

Données analytiques de **325** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.29

IR (film. KBr):

2965s, 2931s, 2872m, 1737vs, 1464w, 1377m, 1343w, 1266w, 1233w, 1206m, 1162m, 1131w, 1024m, 969vw, 855vw, 723vw.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères (60:40) :

5.28-5.50 (*m*, 4H, CH(11), CH(11'), CH(12), CH(12')); 3.98-4.22 (*m*, 8H,  $^3J(7,8)$  ou  $^3J(7',8')=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ,  $\text{CH}_2(7')$ , CH(1), CH(1'), CH(4), CH(4')); 2.25-2.40 (*m*, 4H,  $\text{CH}_2(10)$  et  $\text{CH}_2(10')$ ); 2.38-2.49 (*m*, 2H, CH(5) et CH(5')); 1.92-2.15 (*m*, 10H, CHH(13b), CHH(13b'), CHH(2b), CHH(2b'), CHH(3b), CHH(3b'), CHH(13b) et CHH(13b'), CHH(13a) ou CHH(13a'), CHH(2a) ou CHH(2a')); 1.68-1.74 (*m*, 1H, CHH(2a) ou CHH(2a')); 1.45-1.53 (*m*, 1H, CHH(13a) ou CHH(13a')); 1.30-1.40 (*m*, 4H,  $\text{CH}_2(14)$  et  $\text{CH}_2(14')$ ); 1.26 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)$  ou  $^3J(8',7')=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$  ou  $\text{CH}_3(8')$ ); 1.25 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)$  ou  $^3J(8',7')=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$  ou  $\text{CH}_3(8')$ ); 1.21 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)$  ou  $^3J(9',4')$  obs.=6.1,  $\text{CH}_3(9)$  ou  $\text{CH}_3(9')$ ); 1.20 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)$  ou  $^3J(9',4')$  obs.=6.1,  $\text{CH}_3(9)$  ou  $\text{CH}_3(9')$ ); 0.90 (*t*, 3H,  $^3J(15,14)=7.4$ ,  $\text{CH}_3(15)$  ou  $\text{CH}_3(15')$ ); 0.87 (*t*, 3H,  $^3J(15,14)=7.4$ ,  $\text{CH}_3(15)$  ou  $\text{CH}_3(15')$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

174.33 et 174.29 (C(6)); 133.16 et 132.26 (C(11)); 126.75 et 126.24 (C(12)); 80.30 et 80.25 ((C(1)); 75.86 et 75.39 (C(4)); 60.67 et 60.56 (C(7)); 52.68 et 52.45 (C(5)); 34.97 et 34.04 (C(3)); 33.00 et 32.97 (C(13)); 29.71 et 29.68 (C(2)); 27.28 et 27.07 (C(10)); 23.10 et 22.88 (C(14)); 21.76 et 21.56 (C(9)); 14.73 et 14.70 (C(8)); 14.19 et 13.99 (C(15)).

ESI<sup>+</sup>-SM :

Les deux couples d'énantiomères ont des temps de rétention suffisamment distincts pour être analysés séparément en CG-SM.

Temps de rétention : 12.95 min. :

255.31 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 225.33 (14), 209.31 (16), 191.39 (10), 139.31 (10), 137.27 (25), 95.29 (25), 85.25 (28), 67.21 (23).

Temps de rétention : 13.07 min. :

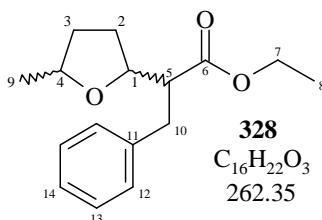
255.30 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 209.38 (8), 191.38 (6), 139.31 (10), 125.30 (11), 95.29 (12), 85.26 (15), 67.21 (10).

HR-SM :

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : calculée= 277.17741, trouvée= 277.17696

### 2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)-3-phénylpropanoate d'éthyle (328)

Sous une atmosphère d'argon, 5 mL de THF\* et 1 mL de DMPU sont agités dans un tricol de 50 mL. Le mélange est refroidi à  $-78^\circ\text{C}$  et une solution 1M de NaHMDS (3.8 mL, 3.8 mmol) est ajoutée. A  $-78^\circ\text{C}$ , une solution de l'ester **271** (500 mg, 2.9 mmol) dans 5 mL de THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions (en 15 minutes) le long de la paroi froide du ballon. Après 1h40 à  $-78^\circ\text{C}$ , une solution d'iodure de benzyle (2.53 g, 11.6 mmol) dans 2 mL de THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions (en 13 minutes) le long de la paroi froide du ballon. Après 30 minutes à  $-78^\circ\text{C}$ , la solution remonte à  $-50^\circ\text{C}$  en 30 minutes. A  $-50^\circ\text{C}$ , 7 mL d'une solution saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et 1 mL d'eau sont ajoutés ainsi que 20 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase aqueuse est extraite par deux fois 20 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases étherées réunies sont lavées par 20 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis filtrées. L'évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif donne 3.23 g d'une huile. Cette huile est purifiée sur colonne (60 g de silice, hexane : AcOEt 90:10). Notre produit **328** est obtenu sous forme de deux couples d'énantiomères (450 mg, 1.71 mmol, 59%), d'après la RMN  $^1\text{H}$  (60 : 40).

Données analytiques de **328** : $R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.27

IR (film. KBr):

3086vw, 3063vw, 3029w, 2972s, 2932m, 2870m, 1733vs, 1655vw, 1604vw, 1585vw, 1496m, 1455m, 1445m, 1376s, 1344m, 1299m, 1265m, 1238m, 1205s, 1162s, 1120m, 1088s, 1030s, 951vw, 911vw, 895vw, 873vw, 856vw, 804vw, 746m, 700s, 570vw, 526vw.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

2 isomères (60:40) :

7.27-7.17 (m, 10H, CH(12), CH(13), CH(14), CH(12'), CH(13'), CH(14')); 4.25 (td, 1H, <sup>3</sup>J(1',2')<sub>obs.</sub>=7.7, <sup>3</sup>J(1',5')<sub>obs.</sub>=6.4, CH(1')); 4.18-3.98 (m, 7H, <sup>3</sup>J(7,8)=<sup>3</sup>J(7',8')=7.1, CH(1), CH(4), CH(4'), CH<sub>2</sub>(7), CH<sub>2</sub>(7')); 2.93-2.71 (m, 6H, CH(5), CH(5'), CH<sub>2</sub>(10), CH<sub>2</sub>(10')); 2.13-1.95 (m, 4H, CHH(2a), CHH(2a'), CHH(3a), CHH(3a')); 1.80-1.68 (m, 2H, CHH(2b), CHH(2b')); 1.54-1.43 (m, 2H, CHH(3b), CHH(3b')); 1.22 (d, 3H, <sup>3</sup>J(9,4)<sub>obs.</sub>=5.9, CH<sub>3</sub>(9)); 1.21 (d, 3H, <sup>3</sup>J(9',4')<sub>obs.</sub>=5.9, CH<sub>3</sub>(9')); 1.07 (t, 3H, <sup>3</sup>J(8,7)=7.1, CH<sub>3</sub>(8)); 1.07 (t, 3H, <sup>3</sup>J(8',7')=7.1, CH<sub>3</sub>(8')).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

173.52 et 173.46 (C(6), C(6')); 138.96 (C(11), C(11')); 128.84 (C(12), C(12')); 128.29 (C(13), C(13')); 126.26 (C(14), C(14')); 79.91 (C(1)); 79.32 (C(1')); 75.54 et 75.13 (C(4), C(4')); 60.17 (C(7)); 53.82 et 53.65 (C(5), C(5')); 35.07 et 34.85 (C(10), CH<sub>2</sub>(10')); 33.62 et 33.61 (C(3), C(3')); 30.31 et 29.35 (C(2), C(2')); 21.27 et 21.13 (C(9), C(9')); 14.05 (C(8), C(8')).

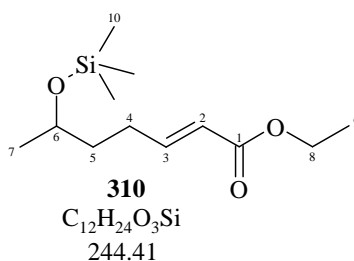
ESI<sup>+</sup>-SM :

263.32 (63, [M+H]<sup>+</sup>), 217.35 (12), 171.35 (100, [M-93]<sup>+</sup>= [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>), 146.39 (10), 131.36 (34), 125.40 (39), 91.42 (11), 85.39 (33), 67.32 (16).

HR-SM :

[M+Na]<sup>+</sup> : calculée= 285.14611, trouvée= 285.14646

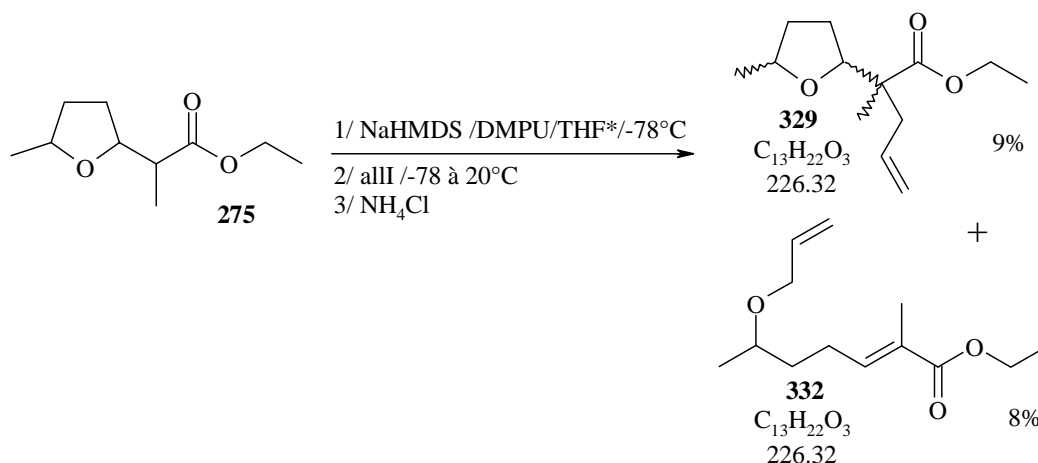
Parfois, le premier produit isolé sur colonne est le (6-triméthylsiloxy)-hept-2-énoate d'éthyle (**310**), sous forme de traces.

(E)-6-Triméthylsiloxyhept-2-énoate d'éthyle (310)Données analytiques de **310** : $R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.55RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6,99 (*dt*, 1H, <sup>3</sup>*J*(3,2)= 15,6, <sup>3</sup>*J*(3,4)=7,8, CH(3)); 5,83 (*dt*, 1H, <sup>3</sup>*J*(2,3)=15,6, <sup>3</sup>*J*(2,4)*obs.*=1,6, CH(2)); 4,18 (*q*, 2H, <sup>3</sup>*J*(8,9)=7,1, CH<sub>2</sub>(8)); 3,86 (*qm*, 1H, <sup>3</sup>*J*(6,7)=6,1, CH(6)); 2,15-2,35 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>(4)); 1,50-1,70 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>(5)); 1,30 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(9,8)=7,1, CH<sub>3</sub>(9)); 1,17 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J*(7,6)=6,1, CH<sub>3</sub>(7)); 0,13 (*s*, 9H, CH<sub>3</sub>(10)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

167,06 (C(1)); 149,54 (C(3)); 121,67 (C(2)); 68,17 (C(6)); 60,53 (C(8)); 38,02 (C(5)); 29,03 (C(4)); 24,26 (C(7)); 14,67 (C(9)); 0,66 (C(10)).

22.14. Alkylation de **275** via l'énolate généré par NaHMDS

Sous une atmosphère d'argon, 5 mL de THF\* et 1 mL de DMPU sont agités dans un tricol de 50 mL. Le mélange est refroidi à -78°C et une solution 1M de NaHMDS (3.5 mL, 3.5 mmol) est ajoutée. A -78°C, une solution de l'ester **275** (500 mg, 2.7 mmol) dans 5 mL de THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions (en 10 minutes) le long de la paroi froide du ballon. Après 1h40 à -78°C, une solution d'iodure d'allyle (1.42 mL, 15.5 mmol) est ajoutée goutte à goutte par portions (en 8 minutes) le long de la paroi froide du ballon. La solution remonte à -40°C en 45 minutes. La CCM indiquant une conversion assez faible, la solution remonte de -40°C à 0°C en 2 heures, puis de 0°C à 20°C en 4 heures. Une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (7.5 mL) est ajoutée ainsi que 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est extraite par trois fois 15 mL d'Et<sub>2</sub>O.

Les phases étherées réunies sont lavées par 20 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrées. L'évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif donne 2.4 grammes d'une huile.

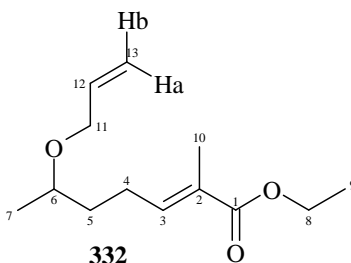
Cette huile est purifiée sur colonne (50 g de silice, hexane : AcOEt 95 : 5). Une première fraction contient **332** (35 mg, 0.15 mmol, 5.5%). Une deuxième fraction de 24 mg est un mélange de produits. Une troisième fraction de 100 mg contient un mélange de **329** et **332** et des traces de **275**. Une quatrième fraction de 192 mg contient **275** (10.3 mmol, 38%) dont le rapport isomérique à changé. L'analyse RMN <sup>1</sup>H de cette fraction montre un isomère majoritaire de **275**, probablement l'isomère 2 *cis*.

La troisième fraction de 100 mg contenant un mélange de **329** et **332** est repurifiée sur colonne : on isole d'abord **332** seul (8 mg, 0.035 mmol, 1%), puis 50 mg d'un mélange **329** : **332** (80 : 20, soit 7% de **329** et 1.6% de **332**). L'analyse RMN <sup>1</sup>H de cette fraction montre un isomère majoritaire de **329**, probablement l'isomère 1 *cis*.

Enfin, 14 mg d'un mélange **329** : **275** (85 : 15, soit 2% de **329** et 0.5% de **275**).

(E)-6-(Allyloxy)-2-méthylhept-2-énoate d'éthyle (**332**)

Données analytiques de **332** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.39

IR (film. KBr):

3080<sub>vw</sub>, 2976<sub>s</sub>, 2931<sub>s</sub>, 2866<sub>m</sub>, 1713<sub>vs</sub>, 1650<sub>m</sub>, 1463<sub>m</sub>, 1447<sub>m</sub>, 1385<sub>m</sub>, 1368<sub>m</sub>, 1337<sub>w</sub>, 1274<sub>s</sub>, 1241<sub>s</sub>, 1203<sub>s</sub>, 1135<sub>s</sub>, 1095<sub>s</sub>, 1031<sub>s</sub>, 997<sub>m</sub>, 922<sub>m</sub>, 873<sub>vw</sub>, 746<sub>w</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.75 (*td*, 1H, <sup>3</sup>*J*(3,4)=7.5, <sup>3</sup>*J*(3,10)*obs.*≈1.4, CH(3)); 5.85-5.95 (*m*, <sup>3</sup>*J*(12,13a)=17.2, <sup>3</sup>*J*(12,13b)=10.4, CH(12)); 5.28-5.23 (*dm*, <sup>3</sup>*J*(13a,12)=17.2, CHH(13a)); 5.16-5.12 (*dm*, <sup>3</sup>*J*(13b,12)=10.4, CHH(13b)); 4.17 (*q*, 2H, <sup>3</sup>*J*(8,9)=7.14, CH<sub>2</sub>(8)); 4.03 (*ddt*, 1H, <sup>2</sup>*J*(11a,11b)=12.6, <sup>3</sup>*J*(11a,12)=5.6, <sup>4</sup>*J*(11a,13a)≈<sup>4</sup>*J*(11a,13b)≈1.2, CHH(11a)); 3.88 (*ddt*, 1H, <sup>2</sup>*J*(11b,11a)=12.6, <sup>3</sup>*J*(11b,12)=5.6, <sup>4</sup>*J*(11b,13a)≈<sup>4</sup>*J*(11b,13b)≈1.2, CHH(11b)); 3.44 (≈*sex*, 1H, <sup>3</sup>*J*(6,7)≈<sup>3</sup>*J*(6,5)≈6.1, CH(6)); 2.26 (*q*, 2H, <sup>3</sup>*J*(4,5)≈<sup>3</sup>*J*(4,3)≈7.5, CH<sub>2</sub>(4)); 1.83 (*d*, 3H, <sup>4</sup>*J*(10,3)*obs.*=0.7, CH<sub>3</sub>(10)); 1.66 (≈*dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(5a,5b)≈14.0, <sup>3</sup>*J*(5a,6)≈<sup>3</sup>*J*(5a,4)≈7.1, CHH(5a)); 1.55 (*m*, 1H, CHH(5b)); 1.28 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(9,8)=7.14, CH<sub>3</sub>(9)); 1.15 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J*(7,6)=6.1, CH<sub>3</sub>(7)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

168.22 (C(1)); 141.86 (C(3)); 135.29 (C(12)); 127.93 (C(2)); 116.43 (C(13)); 74.09 (C(6)); 69.41 (C(11)); 60.36 (C(8)); 35.67 (C(5)); 24.69 (C(4)); 19.52 (C(7)); 14.25 (C(9)); 12.29 (C(10)).

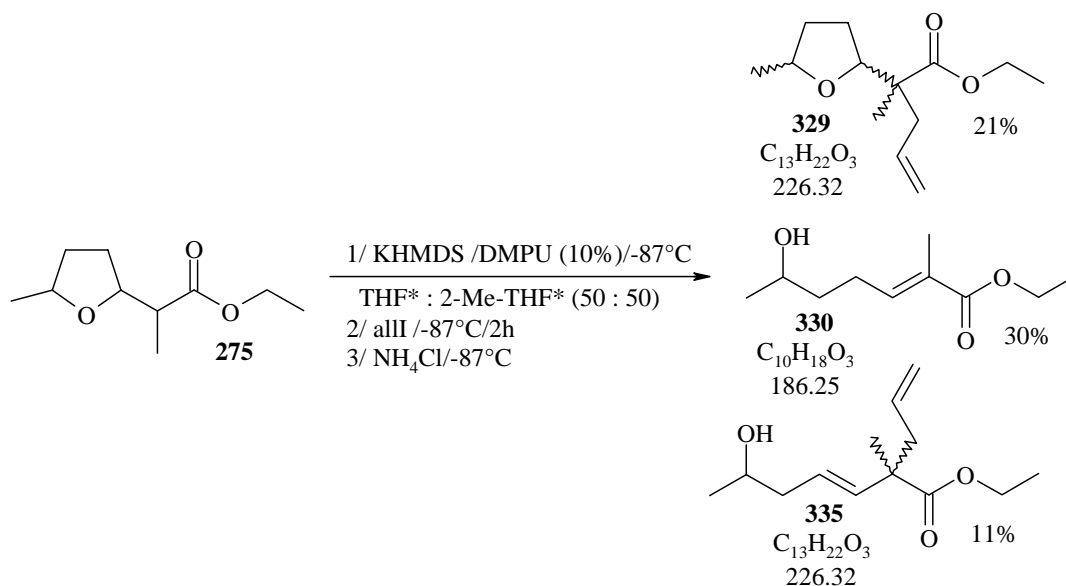
EI<sup>+</sup>-SM :

227.28 (56, [M+H]<sup>+</sup>), 182.35 (13, [M-44]<sup>+</sup>), 181.35 (100, [M-45]<sup>+</sup>= [M-OEt]<sup>+</sup>), 169.43 (14, [M-58]<sup>+</sup>), 139.37 (28, [M-88]<sup>+</sup>), 123.42 (22, [M-104]<sup>+</sup>), 95.43 (54, [M-132]<sup>+</sup>), 67.36 (13, [M-160]<sup>+</sup>).

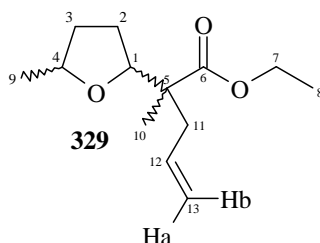
Les données analytiques de **329** ne sont pas connues dans ces conditions. L'analyse RMN <sup>1</sup>H 200 MHz de la fraction de mélange montre que l'isomère majoritaire de **329** est probablement l'isomère 2 *cis*-**329**.

## 22.15. Alkylation de **275** via l'énolate généré par KHMDS

### 2-Méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-énoate d'éthyle (**329**)



Dans un tricol et sous une atmosphère d'argon, 7.5 mL de THF\*, 7.5 mL de 2-Me-THF\* et 1.5 mL de DMPU sont introduits. Le système est refroidi à -87°C puis KHMDS (1.05 g, 5.23 mmol) est ajouté. Goutte à goutte, **275** (0.76 g, 4.03 mmol) contenu dans 1.5 mL de THF\* et 1.5 mL de 2-Me-THF\* est ajouté. Après 45 minutes, de l'iodure d'allyle (1.8 mL, 20.13 mmol) contenu dans 1.5 mL de THF\* et 1.5 mL de 2-Me-THF\* est ajouté goutte à goutte à la une solution. Après 45 minutes, 15 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl et 30 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés à -78°C. La solution remonte au dessus de 0°C et 30 mL d'eau est ajouté pour dissoudre les sels. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 40 mL d'Et<sub>2</sub>O puis les phases organiques sont rassemblées et traitées avec une solution de NaCl saturée (100 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et les solvants sont évaporés. Le produit est purifié sur colonne chromatographique, utilisant de l'hexane comme éluant de départ puis hexane : Et<sub>2</sub>O par gradient jusqu'à (50 : 50). Quatre fractions sont récoltées. La première est un dérivé silylé, la seconde est **329** (0.19 g, 21%), la troisième est **335** (0.11 g, 11%) et quatrième est **330** (0.23 g, 30%).

Données analytiques de **329** : $R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.33RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères (60 : 40) :

5.76-5.65 (*m*, 2H,  $^3J(12,11a)=^3J(12',11a')$ obs.=7.0,  $^3J(12,13b)=^3J(12',13b')$ =17.0, CH(12) et CH(12')); 5.07-5.01 (*m*, 4H, ,  $^3J(13b,12)=^3J(13b',12')$ =17.0, CHH(13b), CHH(13b'), CHH(13a) et CHH(13a')); 4.25-4.06 ((*m*, 6H,  $^3J(8,7)=^3J(8',7')$ =7.1,  $\text{CH}_2(7)$ ,  $\text{CH}_2(7')$ , CH(1'), CH(4')); 4.07 ( $\approx t$ , 1H,  $^3J(1,2)$ obs. $\approx$ 7.3, CH(1)); 3.98 ( $\approx$ dquint, 1H,  $^3J(4,9)\approx^3J(4,3a$  ou  $3b)\approx$ 6.1,  $^3J(4,3b$  ou  $3a)$ obs. $\approx$ 7.4, CH(4)); 2.53-2.48 (*m*, 1H,  $^3J(11a,12)$ obs.=7.0, CHH(11a)); 2.28 ( $\approx dd$ , 1H,  $^3J(11a',11b')=13.4$ ,  $^3J(11a',12')$ obs.=7.0, CHH(11a')); 2.16-2.01 (*m*, 2H,  $^3J(11b,11a)=13.4$ , CHH(11b) et CHH(11b')); 2.00-1.70 (*m*, 6H, CHH(3a), CHH(3a'), CHH(2a), CHH(2a'), CHH(2b), CHH(2b')); 1.53-1.41 (*m*, 1H, CHH(3b')); 1.39-1.33 (*m*, 1H, CHH(3b)); 1.25 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 1.24 (*t*, 3H,  $^3J(8',7')=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8')$ ); 1.19 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ); 1.18 (*d*, 3H,  $^3J(9',4')=6.1$ ,  $\text{CH}_3(9')$ ); 1.11 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(10)$ ); 1.10 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(10')$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

175.35 et 175.32 (C(6) et C(6')); 133.90 (C(12) et C(12')); 117.86 (C(13) et C(13')); 83.60 et 83.10 (C(1) et C(1')); 75.86 et 75.27 (C(4) et C(4')); 60.4 et 60.2 (C(7) et C(7')); 50.00 et 49.38 (C(5) et C(5')); 40.39 et 40.13 (C(11) et C(11')); 33.97 et 32.85 (C(2) et C(2')); 27.26 et 26.16 (C(3) et C(3')); 21.15 et 20.97 (C(9) et C(9')); 16.40 et 16.16 (C(10) et C(10')); 14.24 (C(8) et C(8')).

EI $^+$ -SM :

Les deux couples d'énantiomères ont des temps de rétention (Tr) suffisamment distincts pour être analysés séparément en CG-SM.

10.22 min. :

227.27 (40,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 185.33 (20,  $[\text{M}-41]^+$ ), 139.24 (65,  $[\text{M}-87]^+$ ), 114.24 (20,  $[\text{M}-112]^+$ ), 85.31 (50,  $[\text{M}-141]^+$ ), 67.23 (100,  $[\text{M}-159]^+$ ).

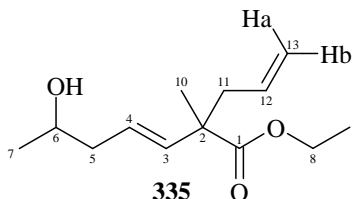
10.39 min. :

227.27 (17,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 185.24 (13,  $[\text{M}-41]^+$ ), 139.23 (42,  $[\text{M}-87]^+$ ), 114.23 (20,  $[\text{M}-112]^+$ ), 85.24 (46,  $[\text{M}-141]^+$ ), 67.22 (100,  $[\text{M}-159]^+$ ).

CG : Programme 1

Temps de rétention : 17.891 min., 62%, isomère 2 *cis*-**329**Temps de rétention : 18.087 min., 32%, isomère 2 *trans*-**329**

HR-SM :

[M+Na]<sup>+</sup> : calculée= 249.14611, trouvée= 249.14602[M+H]<sup>+</sup> : calculée= 227.16417, trouvée= 227.16417(E)-2-Allyl-6-hydroxy-2-méthylhept-3-énoate d'éthyle (335)Données analytiques de **335** : $R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.33

IR (film. KBr):

3427br, 3079vw, 2978s, 2933m, 1729vs, 1641w, 1457m, 1378m, 1285m, 1230s, 1180m, 1143s, 1118s, 1077m, 1023m, 995w, 976m, 918w, 863vw.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

2 isomères (65 : 35) :

5.72-5.68 (m, 2H, CH(12) et CH(12')); 5.69 (≈dt, 2H, <sup>3</sup>J(3,4)= <sup>3</sup>J(3',4')=15.8, <sup>3</sup>J(3,5)= <sup>3</sup>J(3',5')=1.2, CH(3) et CH(3')); 5.52-5.45 (m, 1H, CH(4')); 5.49 (dt, 1H, <sup>3</sup>J(4,3)=15.8, CH(4)); 5.06-5.02 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(13) et CH<sub>2</sub>(13')); 4.12 (q, 2H, 4H, <sup>3</sup>J(8,9)= <sup>3</sup>J(8',9')=7.1, CH<sub>2</sub>(8) et CH<sub>2</sub>(8')); 3.79 (≈dq, 1H, <sup>3</sup>J(6',5')<sub>obs.</sub>=7.5, <sup>3</sup>J(6',7')= <sup>3</sup>J(6',5')=6.2, CH(6')); 3.79 (≈dq, 1H, <sup>3</sup>J(6,5)<sub>obs.</sub>=7.5, <sup>3</sup>J(6,7)= <sup>3</sup>J(6,5)=6.1, CH(6)); 2.45 (brdt, 2H, <sup>2</sup>J(11b,11a)<sub>obs.</sub>= <sup>2</sup>J(11b',11a')<sub>obs.</sub>=14.3, <sup>3</sup>J(11b,12)<sub>obs.</sub>= <sup>3</sup>J(11b',12')<sub>obs.</sub>=7.0, CH(11b) et CH(11b')); 2.34 (≈ddt, 2H, <sup>2</sup>J(11a,11b)<sub>obs.</sub>= <sup>2</sup>J(11a',11b')<sub>obs.</sub>=13.7, <sup>3</sup>J(11a,12)<sub>obs.</sub>= <sup>3</sup>J(11a',12')<sub>obs.</sub>=7.2, <sup>4</sup>J(11a,13)<sub>obs.</sub>= <sup>4</sup>J(11a',13')<sub>obs.</sub>=1.2, CH(11a) et CH(11a')); 2.27-2.20 (m, 2H, <sup>2</sup>J(5b,5a)= <sup>2</sup>J(5b',5a')=13.6, CHH(5b) et CHH(5b'), partiellement résolu); 2.13 (dtd, 2H, <sup>2</sup>J(5a,5b)= <sup>2</sup>J(5a',5b')=13.6, <sup>3</sup>J(5a,6)= <sup>3</sup>J(5a',6')= <sup>3</sup>J(5a,4)= <sup>3</sup>J(5a',4')= 7.5, <sup>4</sup>J(5a,3)= <sup>4</sup>J(5a',3')= 1.0, CH(5a) et CH(5a')); 1.89 (br, 2H, OH); 1.26 (s, 6H, CH<sub>3</sub>(10) et CH<sub>3</sub>(10')); 1.23 (t, 6H, <sup>3</sup>J(9,8)= <sup>3</sup>J(9',8')=7.1, CH<sub>3</sub>(9) et CH<sub>3</sub>(9')); 1.17 (d, 3H, <sup>3</sup>J(7,6)=6.2, CH<sub>3</sub>(7)); 1.16 (d, 3H, <sup>3</sup>J(7',6')=6.20, CH<sub>3</sub>(7')).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

175.52 et 175.48 (C(1) et C(1')); 136.87 (C(3) et C(3')); 133.86 et 133.80 (C(12) et C(12')); 125.64 et 125.55 (C(4) et C(4')); 118.18 (C(13) et C(13')); 69.91 et 66.89 (C(6) et C(6')); 60.74 (C(8) et C(8')); 47.73 et 47.68 (C(2) et C(2')); 43.52 et 43.44 (C(11) et C(11')); 42.43 (C(5) et C(5')); 22.51 (C(7) et C(7')); 21.14 et 21.02 (C(10) et C(10')); 14.13 (C(9) et C(9')).

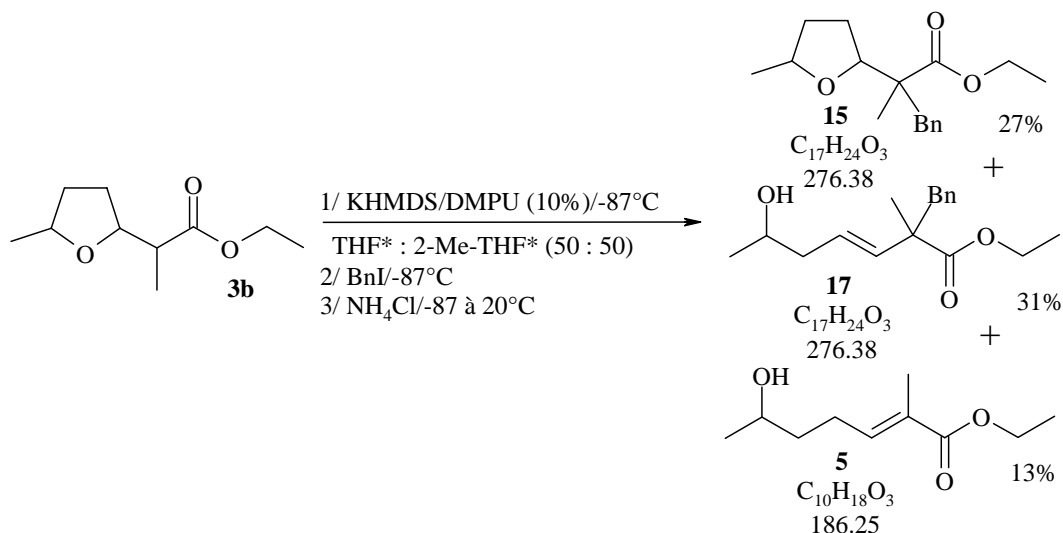
APCI<sup>+</sup>-SM :228.0 (14, [M+2]<sup>+</sup>), 226.9 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 275.0 (32, [M-1]<sup>+</sup>), 210.1 (12, [M-16]<sup>+</sup>), 209.1 (86, [M-17]<sup>+</sup>), 156.9 (12, [M-69]<sup>+</sup>).

HR-SM :

[M+Na]<sup>+</sup> : calculée= 249.1461, trouvée= 249.14611

Les analyses du (*E*)-6-Hydroxy-2-méthylhept-2-énoate d'éthyle (**330**) formé sont les mêmes que pour la réaction du rétro-Michael avec LiHMDS (paragraphe 22.12).

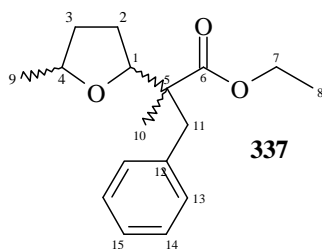
2-Méthyl-2-[(5-méthyl)-tétrahydrofuran-2-yl]-3-phényl-propanoate d'éthyle (**337**)



Dans un tricol et sous une atmosphère d'argon, 2.5 mL de THF\*, 2.5 mL de 2-Me-THF\* et 0.5 mL de DMPU sont introduits. Le système est refroidi à -87°C puis KHMDS (0.35 g, 1.75 mmol) est ajouté. Goutte à goutte, **275** (0.25 g, 1.34 mmol) contenu dans 0.5 mL de THF\* et 0.5 mL de 2-Me-THF\* est ajouté. Après 45 minutes, de l'iodure de benzyle (876 mg, 4.02 mmol) contenu dans 0.5 mL de THF\* et 0.5 mL de 2-Me-THF\* est ajouté goutte à goutte à la une solution. Après 45 minutes, 5 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl et 20 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés à -80°C. La solution remonte à -20°C et la phase aqueuse est extraite avec de l'Et<sub>2</sub>O (4 fois 15 mL) puis les phases organiques sont rassemblées et traitées avec une solution de NaCl saturée (20 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et les solvants sont évaporés. Le produit est purifié sur colonne chromatographique, utilisant de l'hexane comme éluant de départ puis hexane : Et<sub>2</sub>O par gradient jusqu'à (50 : 50). Deux fractions sont récoltées. La première est **336** (100 mg, 0.36 mmol, 27%), la seconde fraction est 147 mg d'un mélange de **20** et **6b** (66 : 33 d'après la RMN <sup>1</sup>H). Soit 31% de **337** et 13% de **330**.

Afin de caractériser **337**, la seconde fraction est purifiée sur silice. On obtient 38 mg de **338** pur, puis une fraction de mélange de **338** avec **330**.

Données analytiques de **337** :



R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 90:10)= 0.21

IR (film. KBr):

3086<sub>vw</sub>, 3063<sub>vw</sub>, 3030<sub>w</sub>, 2972<sub>s</sub>, 2974<sub>s</sub>, 2932<sub>m</sub>, 2873<sub>w</sub>, 1721<sub>vs</sub>, 1638<sub>vw</sub>, 1604<sub>vw</sub>, 1496<sub>w</sub>, 1455<sub>m</sub>, 1381<sub>m</sub>, 1339<sub>w</sub>, 1300<sub>w</sub>, 1271<sub>m</sub>, 1225<sub>m</sub>, 1182<sub>s</sub>, 1093<sub>vs</sub>, 1024<sub>s</sub>, 965<sub>vw</sub>, 938<sub>vw</sub>, 864<sub>vw</sub>, 821<sub>vw</sub>, 770<sub>vw</sub>, 743<sub>w</sub>, 702<sub>m</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

2 isomères (55 : 45) :

7.26-7.12 (*m*, 10H, CH(13), CH(13'), CH(14), CH(14'), CH(15), CH(15')); 4.25 (*dd*, 1H, <sup>3</sup>J(1',2a')<sub>obs.</sub>≈6.4, <sup>3</sup>J(1',2b')=9.2, CH(1')); 4.08-4.14 (*m*, 2H, CH(1) CH(4')); 4.11 (*q*, 4H, <sup>3</sup>J(7,8)=<sup>3</sup>J(7',8')=7.1, CH<sub>2</sub>(7) et CH<sub>2</sub>(7')); 3.98 (*≈dq*, 1H, <sup>3</sup>J(4,9)≈<sup>3</sup>J(4,3a)≈6.1, <sup>3</sup>J(4,3b)≈7.5, CH(4)); 3.12 (*d*, 1H, <sup>2</sup>J(11b',11a')≈13.0, CHH(11b')); 3.09 (*d*, 1H, <sup>2</sup>J(11b,11a)≈13.0, CHH(11b)); 2.62 (*d*, 2H, <sup>2</sup>J(11a,11b)=<sup>2</sup>J(11a',11b')≈13.0, CHH(11a) et CHH(11a')); 2.06-1.80 (*m*, 6H, CHH(3b), CHH(3b'), CH<sub>2</sub>(2) et CH<sub>2</sub>(2')); 1.54-1.38 (*m*, 2H, CHH(3a), CHH(3a')); 1.22 (*d*, 3H, <sup>3</sup>J(9',4')=6.1, CH<sub>3</sub>(9')); 1.21 (*d*, 3H, <sup>3</sup>J(9,4)=6.1, CH<sub>3</sub>(9)); 1.21 (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(8',7')=7.1, CH<sub>3</sub>(8')); 1.20 (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(8,7)=7.1, CH<sub>3</sub>(8)); 1.06 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(10)); 1.05 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(10')).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

175.23 (C(6) et C(6')); 137.44 (C(12) et C(12')); 130.21 (C(14) et C(14')); 127.91 (C(13) et C(13')); 126.35 (C(15) et C(15')); 83.77 et 83.20 (C(1) et C(1')), 75.86 et 75.31 (C(4) et C(4')), 60.39 (C(7) et C(7')); 51.37 et 50.84 (C(5) et C(5')); 41.81 et 41.57 (C(11) et C(11')); 33.98 et 33.93 (C(3) et C(3')); 27.45 et 26.32 (C(2) et C(2')); 21.24 et 20.99 (C(9) et C(9')); 16.18 et 15.80 (C(10) et C(10')); 14.13 et 14.10 (C(8) et C(8')).

APCI<sup>+</sup>-SM :

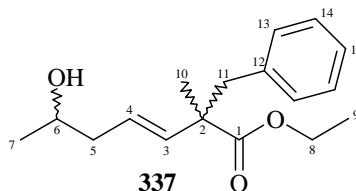
278.0 (19, [M+2H]<sup>+</sup>), 277.0 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 275.1 (9, [M-H]<sup>+</sup>), 232.0 (10, [M-44]<sup>+</sup>), 231.1 (64, [M-45]<sup>+</sup>), 213.1 (10, [M-63]<sup>+</sup>), 203.1 (24, [M-73]<sup>+</sup>), 185.1 (18, [M-91]<sup>+</sup>), 171.2 (6, [M-105]<sup>+</sup>).

HR-SM :

[M+Na]<sup>+</sup> : calculée= 299.1618, trouvée= 299.16187

(E)-2-Benzyl-6-hydroxy-2-méthylhept-3-èneate d'éthyle (337)

Données analytiques de **337** :



R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 50:50)= 0.88

IR (film. KBr):

3424<sub>br</sub>, 3086<sub>vw</sub>, 3063<sub>w</sub>, 3030<sub>m</sub>, 2976<sub>s</sub>, 2930<sub>s</sub>, 1725<sub>vs</sub>, 1584<sub>vw</sub>, 1604<sub>w</sub>, 1495<sub>m</sub>, 1454<sub>s</sub>, 1378<sub>m</sub>, 1298<sub>m</sub>, 1271<sub>m</sub>, 1228<sub>s</sub>, 1186<sub>m</sub>, 1109<sub>s</sub>, 1024<sub>m</sub>, 978<sub>m</sub>, 941<sub>vw</sub>, 941<sub>vw</sub>, 863<sub>vw</sub>, 742<sub>w</sub>, 703<sub>m</sub>.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères (60 : 40)

7.27-7.18 (*m*, 6H,  $\text{CH}(13)$ ,  $\text{CH}(13')$ ,  $\text{CH}(15)$  et  $\text{CH}(15')$ ); 7.11-7.09 (*m*, 2H,  $\text{CH}(14)$  et  $\text{CH}(14')$ ); 5.82-5.78 (*dm*, 1H,  $^3J(3',4')=15.7$ ,  $\text{CH}(3')$ ); 5.80-5.77 (*dm*, 1H,  $^3J(3,4)=15.7$ ,  $\text{CH}(3)$ ); 5.52-5.45 (*m*, 1H,); 5.47-5.40 (*dm*, 2H,  $^3J(4,3)=^3J(4',3')=15.7$ ,  $\text{CH}(4)$  et  $\text{CH}(4')$ ); 4.13 (*dd*, 2H,  $^3J(8a,8b)=^3J(8a',8b')=14.3$ ,  $^3J(8a,9)=^3J(8a',9')=7.1$ ,  $\text{CH}_2(8)$ ); 4.12 (*dd*, 2H,  $^3J(8b,8a)=^3J(8b',8a')=14.3$ ,  $^3J(8b,9)=^3J(8b',9')=7.1$ ,  $\text{CH}_2(8')$ ); 3.80-3.72 (*m*, 2H,  $^3J(6,7)=^3J(6',7')=6.2$ ,  $\text{CH}(6)$  et  $\text{CH}(6')$ ); 3.03 (*dd*, 2H,  $^2J(11b,11a)=^2J(11b',11a')=13.2$ , *Jobs.*=2.8,  $\text{CH}(11b)$  et  $\text{CH}(11b')$ ); 2.91 (*dd*, 2H,  $^2J(11a,11b)=^2J(11a',11b')=13.2$ , *Jobs.*=1.2,  $\text{CH}(11a)$  et  $\text{CH}(11a')$ ); 2.26-2.21 (*dm*, 2H,  $^2J(5b,5a)=^2J(5b',5a')=13.6$ ,  $\text{CH}(5b)$  et  $\text{CH}(5b')$ ); 2.18-2.10 (*dm*, 2H,  $^2J(5a,5b)=^2J(5a',5b')=13.6$ ,  $\text{CH}(5a)$  et  $\text{CH}(5a')$ ); 1.89 (*br*, 2H, OH); 1.24 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(10)$ ); 1.24 (*t*, 3H,  $^3J(9',8')=7.14$ ,  $\text{CH}_3(9')$ ); 1.23 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(10')$ ); 1.23 (*t*, 3H,  $^3J(9,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ); 1.15 (*d*, 3H,  $^3J(7,6)=6.2$ ,  $\text{CH}_3(7)$ ); 1.14 (*d*, 3H,  $^3J(7',6')=6.2$ ,  $\text{CH}_3(7')$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

175.49 et 175.46 (C1 et C1'); 137.16 (C12 et C12'); 136.76 (C3 et C3'); 130.24 (C14 et C14'); 127.83 et 127.80 (C13 et C13'); 126.49 et 126.44 (C15 et C15'); 125.80 et 125.66 (C4 et C4'); 66.98 et 66.95 (C6 et C6'); 60.75 (C8 et C8'); 49.07 et 49.02 (C2 et C2'); 45.41 et 45.30 (C11 et C11'); 42.55 et 42.40 (C5 et C5'); 22.52 et 22.48 (C7 et C7'); 20.74 et 20.46 (C10 et C10'); 14.04 (C9 et C9').

APCI $^+$ -SM :

277.9 (16,  $[\text{M}+2]^+$ ), 276.9 (80,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 259.1 (100,  $[\text{M}-17]^+$ ), 185.1 (31,  $[\text{M}-91]^+$ ), 143.1 (13,  $[\text{M}-133]^+$ ).

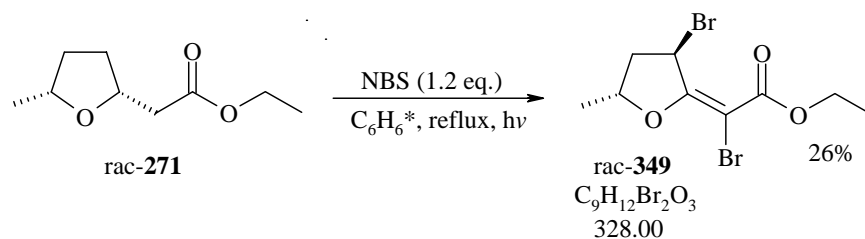
HR-SM :

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : calculée= 299.1618 trouvée= 299.16182

Les analyses par RMN de **330** sont les mêmes que paragraphe 22.12.

## 22.16. Bromation radicalaire

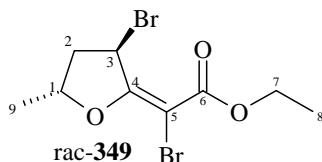
rac-Acétate de [(Z)-2-bromo-2-((3R,5R)-3-bromo-5-méthylidihydrofuran-2(3H)-ylidène)éthyle  
**(349)** <sup>[232]</sup>



A 20°C et sous une atmosphère d'argon, l'ester **271** (0.5 g, 2.9 mmol) est dissous dans 15 mL de benzène\*. La NBS (1.86 g, 10.5 mmol) est ajoutée puis la solution portée au reflux à l'aide d'une lampe (Luxram, 30V, 200W, intensité lumineuse  $I_m = 2800$  cd). Après 2 heures de reflux le mélange est refroidi par un bain de glace à 10°C environ, un solide blanc précipite (NBS et/ou dérivés), il est filtré et l'huile brune-orangée est concentrée à l'évaporateur rotatif. On obtient 900 mg d'une huile qui est purifiée sur colonne avec hexane : AcOEt (90 : 10)

pour éluant. Le composé **349** est isolé sous forme d'huile jaune (250 mg, 0.7 mmol, 26%). Cette huile est cristallisée dans l'hexane, un solide blanc est obtenu.

Données analytiques de **349** : (sur l'huile avant cristallisation)



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.40

IR (film. KBr):

3056 $\nu_w$ , 2981 $m$ , 2933 $w$ , 2874 $\nu_w$ , 1699 $\nu_s$ , 1646 $m$ , 1618 $\nu_s$ , 1445 $m$ , 1436 $m$ , 1387 $s$ , 1367 $m$ , 1335 $w$ , 1274 $\nu_s$ , 1221 $\nu_s$ , 1190 $s$ , 1134 $s$ , 1120 $s$ , 1085 $\nu_s$ , 1062 $\nu_s$ , 999 $w$ , 927 $s$ , 897 $w$ , 862 $\nu_w$ , 836 $\nu_w$ , 805 $w$ , 791 $w$ , 774 $\nu_w$ , 760 $w$ , 725 $\nu_w$ , 688 $\nu_w$ , 626 $\nu_w$ , 529 $w$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère majoritaire (92%):

5.80 (*d*, 1H,  $^3J(3,2b)=5.6$ , CH(3)); 5.05 (*dqd*, 1H,  $^3J(1,2a)=4.40$ ,  $^3J(1,9)=6.2$ ,  $^3J(1,2b)=10.6$ , CH(1)); 4.31 (*dq*, 1H,  $^3J(7a,7b)=10.8$ ,  $^3J(7a,8)=7.1$ , CHH(7a)); 4.26 (*dq*, 1H,  $^3J(7b,7a)=10.8$ ,  $^3J(7b,8)=7.1$ , CHH(7b)); 2.65 (*dd*, 1H,  $^2J(2a,1)=4.4$ ,  $^3J(2a,2b)=14.2$ , CHH(2a)); 2.20 (*ddd*, 1H,  $^3J(2b,3)=5.6$ ,  $^3J(2b,1)=10.6$ ,  $^3J(2b,2a)=14.2$ , CHH(2b)); 1.55 (*d*, 3H,  $^3J(9,1)=6.2$ , CH<sub>3</sub>(9)); 1.36 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.2$ , CH<sub>3</sub>(8)).

Isomère minoritaire (8%):

5.78 (*d*, 1H,  $^3J(3,2b)=5.6$ , CH(3)); 1.29 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8)); 4.90 (*m*, 1H,  $^3J(1,2a)=4.3$ , CH(1), partiellement résolu); 4.17-4.26 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>(7)); 2.54 (*dd*, 1H,  $^2J(2a,1)=4.3$ ,  $^3J(2a,2b)=14.3$ , CHH(2a)); 2.07 (*ddd*, 1H,  $^3J(2b,3)=5.6$ ,  $^3J(2b,1)_{\text{obs.}}=10.5$ ,  $^3J(2b,2a)=14.3$ , CHH(2b)); 1.36 (*d*, 3H,  $^3J(9,1)_{\text{obs.}}=6.2$ , CH<sub>3</sub>(9)); 1.36 (*t*, 3H,  $^3J(8',7')=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8)).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

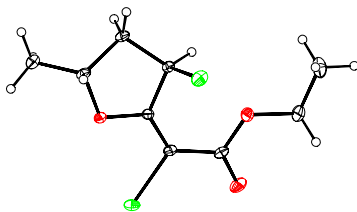
Isomère majoritaire :

169.12 (C(6)); 163.50 (C(4)); 87.27 (C(5)); 80.38 (C(1)); 62.32 (C(7)); 45.64 (C(3)); 44.88 (C(2)); 19.63 (C(9)); 14.62 (C(8)).

ESI<sup>+</sup>-SM :

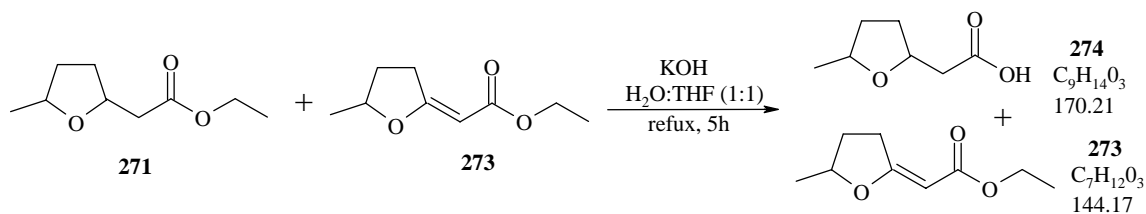
327.3 (55, [M]<sup>+</sup>), 247.7 (100, [M-79.6]<sup>+</sup> = [M-Br]<sup>+</sup>); 218.7 (85, [M-108.6]<sup>+</sup> = [M-EtBr]<sup>+</sup>); 202.8 (27, [M-124.5]<sup>+</sup>); 174.9 (23, [M-152.4]<sup>+</sup>); 146.9 (17, [M-152.4]<sup>+</sup>); 65.2 (12, [M-152.4]<sup>+</sup>).

Rayons X de **349** : (cristallisation dans l'hexane)



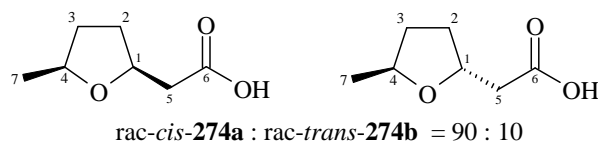
### 22.17. Saponification des esters <sup>[191]</sup>

Acide 2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)acétique (**274**)



L'ester (300 mg, soit 1.57 mmol de **271** et environ 10% de **273**, soit 0.17 mmol) est dissous dans 21 mL de THF puis, à 20°C et sous agitation, le KOH (323 mg, 5.76 mmol) dissout dans 21 mL d'eau distillée est ajouté par portions. Le mélange est porté au reflux pendant 16 heures puis le THF évaporé. Sous agitation HCl 32% (0.78 mL, 6.96 mmol) est ajouté goutte à goutte. Quatre fractions d'Et<sub>2</sub>O de 15 mL sont utilisées pour extraire notre produit. Les fractions réunies sont lavées par une solution 15 mL de NaCl saturé. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation, l'acide **274** est obtenu sous forme d'une huile jaune suffisamment pure, mais il est purifié sur silice (hexane : AcOEt 90 : 10, puis AcOEt pur pour éluant) afin de le séparer des environ 10% de **274** restants. On isole ainsi **273** non saponifié (22 mg, 0.13 mmol) afin de le caractériser. Une seconde fraction contient **274** sous forme d'une huile incolore (176 mg, 12.2 mmol, 78%).

Données analytiques de **274** :



$R_f$  ( AcOEt /MeOH 90:10)= 0.32

IR (film. KBr):

3030 $br$ , 1713 $s$ , 1384 $m$ , 1294 $m$ , 1207 $m$ , 1170 $m$ , 1114 $m$ , 1082 $s$ , 932 $w$ , 909 $w$ , 836 $w$ , 633 $w$ , 500  $vw$ .

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

Isomère *cis*-**274a** :

8.50-9.50 (*br*, 1H, OH); 4.27 (*qd*, 1H,  $^3J(1,5a)_{\text{obs.}} \approx ^3J(1,2a)_{\text{obs.}} \approx ^3J(1,2b)_{\text{obs.}} = 6.0$ ,  $^3J(1,5b)_{\text{obs.}} = 6.9$ , CH(1)); 4.05 (*dq*, 1H,  $^3J(4,3a) = 7.5$ ,  $^3J(4,7) = ^3J(4,3b)_{\text{obs.}} = 6.2$ , CH(4)); 2.67 (*dd*, 1H,  $^2J(5b,5a) = 15.7$ ,  $^3J(5b,1)_{\text{obs.}} = 7.1$ , CHH(5b)); 2.57 (*dd*, 1H,  $^2J(5a,5b) = 15.7$ ,  $^3J(5a,1) \approx 6.0$ , CHH(5a)); 1.99-2.24 (*m*, 2H, CHH(3a) et CHH(2a)); 1.61-1.70 (*m*, 1H, CHH(2b)); 1.49-1.58 (*m*, 1H, CHH(3b)); 1.27 (*d*, 3H,  $^3J(7,4) = 6.2$ ,  $\text{CH}_3(7)$ ).

Isomère *trans*-**274b** :

8.50-9.50 (*br*, 1H, OH); 4.40-4.47 (*m*, 1H, CH(1)); 4.13-4.22 (*m*, 1H, CH(4)); 2.64 (*dd*, 1H,  $^2J(5b,5a) = 15.4$ ,  $^3J(5b,1)_{\text{obs.}} = 7.4$ , CHH(5b)); 2.52 (*dd*, 1H,  $^2J(5a,5b) = 15.4$ ,  $^3J(5a,1)_{\text{obs.}} = 5.7$ , CHH(5a)); 1.99-2.24 (*m*, 2H, CHH(3a) et CHH(2a)); 1.61-1.70 (*m*, 1H, CHH(2b)); 1.49-1.58 (*m*, 1H, CHH(3b)); 1.24 (*d*, 3H,  $^3J(7,4)_{\text{obs.}} = 6.1$ ,  $\text{CH}_3(7)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère *cis* :

176.14 (C(6)), 76.03 (C(4)), 75.00 (C(1)), 40.86 (C(5)), 32.52 (C(3)), 31.11 (C(2)), 20.30 (C(7)).

Isomère *trans* :

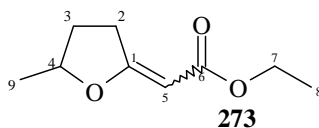
176.19 (C(6)), 75.24 (C(4)), 74.53 (C(1)), 40.59 (C(5)), 32.48 (C(2)), 32.01 (C(3)), 21.04 (C(7)).

ESI<sup>-</sup>-SM :

143.1 (100,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

### 2-(5-Méthyl-dihydrofuran-2(3H)-ylidène)acétate d'éthyle (**273**)

Données analytiques de **273** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10) = 0.40

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

5.26 (*≈t*, 1H,  $^4J(5,2)_{\text{obs.}} \approx 1.8$ , CH(5)); 4.53 (*dq*, 1H,  $^3J(4,3a) = 8.1$ ,  $^3J(4,3b)_{\text{obs.}} = ^3J(4,9) = 6.2$ , CH(4)); 4.12 (*q*, 2H,  $^3J(7,8) = 7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 3.34 (*dddd*, 1H,  $^2J(2b,2a) = 18.4$ ,  $^3J(2b,3a) = 9.1$ ,  $^3J(2b,3b) = 4.0$ ,  $^4J(2b,5) = 1.5$ , CHH(2b)); 2.96 (*dtd*, 1H,  $^2J(2a,2b) = 18.4$ ,  $^3J(2a,3a) = ^3J(2a,3b) = 9.1$ ,  $^4J(2a,5) = 2.0$ , CHH(2a)); 2.22 (*m*, 1H,  $^2J(3b,3a) = 12.4$ , CHH(3b)); 1.66 (*dtd*, 1H,  $^2J(3a,3b) = 12.4$ ,  $^3J(3a,3a) = ^3J(3a,2b) = 9.1$ ,  $^3J(3a,4) = 8.1$ , CHH(3a)); 1.26 (*t*, 3H,  $^3J(8,7) = 7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 1.36 (*d*, 3H,  $^3J(9,4) = 6.2$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ).

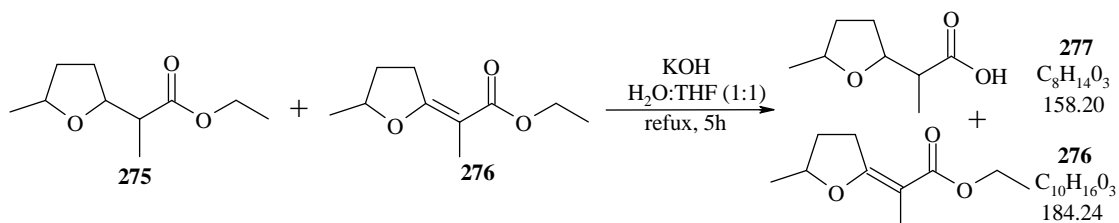
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

176.85 (C(1)); 169.12 (C(6)); 89.64 (C(5)); 80.70 (C(4)); 59.52 (C(7)); 31.18 et 31.45 (C(2) et C(3)); 20.78 (C(9)); 14.87 (C(8)).

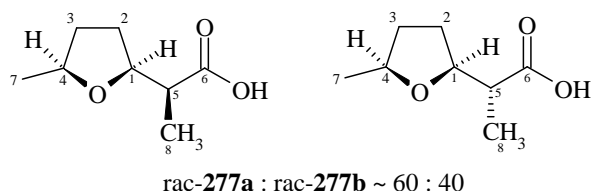
On observe certains signaux d'une molécule largement minoritaire, probablement l'isomère (*Z*)-**273**

EI<sup>+</sup>-SM :

170.81 (22, M<sup>+</sup>), 169.80 (77, [M-H]<sup>+</sup>), 141.94 (13, [M-29]<sup>+</sup>), 124.95 (64, [M-45]<sup>+</sup>), 123.97 (64, [M-46]<sup>+</sup>), 113.02 (13, [M-58]<sup>+</sup>), 98.06 (41, [M-73]<sup>+</sup>), 97.09 (60, [M-74]<sup>+</sup> = [CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>), 69.13 (100, [M-102]<sup>+</sup> = [HCO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>).

Acide 2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)propionique (277)

L'ester **275** (470 mg) sous forme de deux couples d'énantiomères majoritaires (60 : 40), en présence d'environ 10% de **276** (soit 2.27 mmol de **275** et 0.26 mmol de **276**) est dissous dans 30 mL de THF à 20°C. Sous agitation, le KOH (472 mg, 8.4 mmol) dissout dans 30 mL d'eau distillée est ajouté par portions. Le mélange est porté au reflux pendant 16 heures puis le THF évaporé. Sous agitation HCl 32% (1.17 mL, 10.4 mmol) est ajouté goutte à goutte. Quatre fractions d'Et<sub>2</sub>O de 30 mL sont utilisées pour extraire notre produit. Les fractions réunies sont lavées par une solution 40 mL de NaCl saturé. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation, l'acide **277** est obtenu sous forme d'une huile jaune, il est purifié sur silice (hexane:AcOEt (90:10), puis AcOEt:MeOH (95:5) pour éluant) afin de séparer des environ 10% de **276** restants. On isole ainsi **276** non saponifié (29 mg, 0.16 mmol) afin de le caractériser. Après séchage 40 minutes sous 7.10<sup>-2</sup> mmHg à 25°C, la seconde fraction contient **277** sous forme d'une huile incolore (310 mg, 1.96 mmol, 86%).

Données analytiques de **277** :

Sur le mélange des isomères :

 $R_f$  (AcOEt /MeOH 95:5)= 0.71

IR (film. KBr):

3078<sub>br</sub>, 2842<sub>s</sub>, 2974<sub>vs</sub>, 2879<sub>s</sub>, 1736<sub>vs</sub>, 1711<sub>vs</sub>, 1461<sub>m</sub>, 1417<sub>w</sub>, 1379<sub>m</sub>, 1287<sub>m</sub>, 1226<sub>m</sub>, 1207<sub>m</sub>, 1092<sub>s</sub>, 1020<sub>m</sub>, 949<sub>w</sub>, 900<sub>w</sub>, 850<sub>w</sub>, 648<sub>vw</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

9.48-8.48 (*br*, 2H, OH, OH'); 4.18-3.90 (*m*, 4H, CH(1), CH(1'), CH(4), CH(4')); 2.74 (*qd*, 1H, <sup>3</sup>J(5',8')=7.1, <sup>3</sup>J(5',1')=5.5, CH(5')); 2.53 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>J(5,1)<sub>obs.</sub>=8.1, <sup>3</sup>J(5,8)=7.1, CH(5)); 2.13-1.96 (*m*, 4H, CHH(3b), CHH(3b'), CHH(2b), CHH(2b')); 1.74-1.60 (*m*, 2H, CHH(3a), CH<sub>2</sub>(3a')); 1.58-1.50 (*m*, 2H, CHH(2a), CHH(2a')); 1.28 (*d*, 3H, <sup>3</sup>J(7',4')=6.1, CH<sub>3</sub>(7')); 1.26

(*d*, 3H,  $^3J(7,4)=6.1$ ,  $CH_3(7)$ ); 1.20 (*d*, 3H,  $^3J(8',5')=7.1$ ,  $CH_3(8')$ ); 1.19 (*d*, 3H,  $^3J(8,5)=7.1$ ,  $CH_3(8)$ ).

On observe aussi certains signaux des deux couples d'énantiomères minoritaires, dont la jonction de cycle tétrahydrofurane est 2,5-*trans*-disubstituée.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

9.00 (*br*, 2H, OH, OH'); 4.20-3.95 (*m*, 4H,  $CH(1)$ ,  $CH(1')$ ,  $CH(4)$ ,  $CH(4')$ ); 2.72 (*≈quint*, 1H,  $^3J(5',8')\approx ^3J(5',1')\approx 7.0$ ,  $CH(5')$ ); 2.53 (*dq*, 1H,  $^3J(5,1)_{obs.}=8.2$ ,  $^3J(5,8)=7.1$ ,  $CH(5)$ ); 2.10-1.97 (*m*, 4H,  $CHH(3b)$ ,  $CHH(3b')$ ,  $CHH(2b)$ ,  $CHH(2b')$ ); 1.74-1.62 (*m*, 2H,  $CHH(3a)$ ,  $CHH(3a')$ ); 1.57-1.50 (*m*, 2H,  $CHH(2a)$ ,  $CHH(2a')$ ); 1.30 (*d*, 3H,  $^3J(7',4')=6.1$ ,  $CH_3(7')$ ); 1.28 (*d*, 3H,  $^3J(7,4)=6.1$ ,  $CH_3(7)$ ); 1.21 (*d*, 3H,  $^3J(8,5)=7.1$ ,  $CH_3(8)$ ); 1.20 (*d*, 3H,  $^3J(8',5')=7.1$ ,  $CH_3(8')$ ).

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

179.58 et 179.15 (C(6) et C(6')), 80.23 (C(4) et C(4')), 76.00 (C(1) et C(1')), 45.17 (C(5) et C(5')), 32.77 et 32.50 (C(3) et C(3')), 28.95 (C(2) et C(2')), 21.05 et 21.27 (C(7) et C(7')), 13.31 et 13.13 (C(8) et C(8')).

ESI<sup>-</sup>-SM :

157.3 (100, [M-H]<sup>-</sup>).

L'ester **275a** (0.60 g, 3.2 mmol, séparé sur colonne de **275b**) est saponifié dans les mêmes conditions. On obtient **277a** (0.51 g, 3.2 mmol, 100%) en présence d'un des 2 couples d'énantiomères minoritaires, dont la jonction de cycle tétrahydrofurane est 2,5-*trans*-disubstituée (*cis* : *trans* = 90 : 10).

Données analytiques de **277a** :

RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

Isomère majoritaire *cis*-**277a**

11.50 (*br*, 1H, OH); 4.16-3.95 (*m*, 2H,  $^3J(4,7)=6.1$ ,  $CH(4)$ ,  $CH(1)$ ); 2.53 (*dq*, 1H,  $^3J(5,1)_{obs.}=8.1$ ,  $^3J(5,8)=7.1$ ,  $CH(5)$ ); 2.12-1.94 (*m*, 2H,  $CHH(3b)$ ,  $CHH(2b)$ ); 1.74-1.45 (*m*, 2H,  $CHH(3a)$ ,  $CHH(2a)$ ); 1.26 (*d*, 3H,  $^3J(7,4)=6.1$ ,  $CH_3(7)$ ); 1.19 (*d*, 3H,  $^3J(8,5)=7.1$ ,  $CH_3(8)$ ).

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

On observe quelques signaux distincts de l'isomère minoritaire, *trans*-**277c** ou *trans*-**277d**.

10.40 (*br*, 2H, OH, OH<sub>*trans*</sub>); 4.18-4.12 (*m*, 2H,  $^3J(4_{trans},7_{trans})=6.1$ ,  $CH(1_{trans})$ ,  $CH(4_{trans})$ ); 4.10-3.99 (*m*, 2H,  $^3J(4,7)=6.1$ ,  $CH(1)$ ,  $CH(4)$ ); 2.53 (*dq*, 1H,  $^3J(5,1)_{obs.}=8.1$ ,  $^3J(5,8)=7.1$ ,  $CH(5)$ ); 2.50 (*dq*, 1H,  $^3J(5_{trans},1_{trans})_{obs.}=8.8$ ,  $^3J(5_{trans},8_{trans})=7.1$ ,  $CH(5_{trans})$ ); 2.08-1.96 (*m*, 4H,  $CHH(3b)$ ,  $CHH(3b_{trans})$ ,  $CHH(2b)$ ,  $CHH(2b_{trans})$ ); 1.70-1.60 (*m*, 2H,  $CHH(3a)$ ,  $CH_2(3a_{trans})$ ); 1.23 (*d*, 3H,  $^3J(7,4)=6.1$ ,  $CH_3(7)$ ); 1.225 (*d*, 3H,  $^3J(7_{trans},4_{trans})=6.1$ ,  $CH_3(7_{trans})$ ); 1.16 (*d*, 3H,  $^3J(8,5)=7.1$ ,  $CH_3(8)$ ); 1.14 (*d*, 3H,  $^3J(8_{trans},5_{trans})=7.1$ ,  $CH_3(8_{trans})$ ).

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

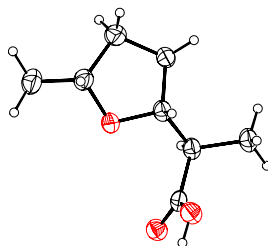
179.35 (C(6)), 80.18 (C(4)), 76.00 (C(1)), 45.09 (C(5)), 32.44 (C(3)), 29.00 (C(2)), 21.25 (C(7)), 13.31 (C(8)).

Signaux de l'isomère *trans*-**277c** ou *trans*-**277d** :

179.35 (C(6<sub>*trans*</sub>)), 79.70 (C(4<sub>*trans*</sub>)), 75.68 (C(1<sub>*trans*</sub>)), 44.98 (C(5<sub>*trans*</sub>)), 33.63 (C(3<sub>*trans*</sub>)), 30.32 (C(2<sub>*trans*</sub>)), 20.97 (C(7<sub>*trans*</sub>)), 12.98 (C(8<sub>*trans*</sub>)).

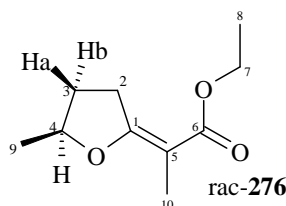
APCI<sup>-</sup>-SM :  
157.1 (100, [M-H]<sup>-</sup>).

Rayons X de **277a** :



(E)-2-(5-Méthyl-dihydrofuran-2(3H)-ylidène)propanoate d'éthyle (276)

Données analytiques de **276** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.27

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

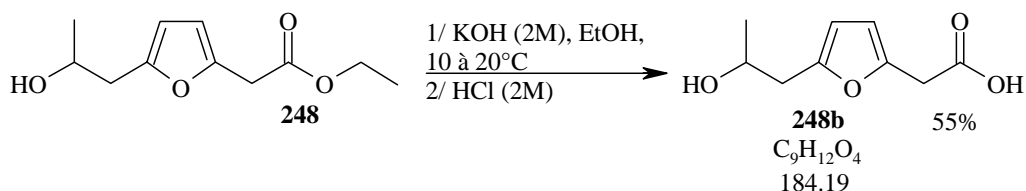
4.50 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(4,3a)=8.1, <sup>3</sup>*J*(4,3b)=<sup>3</sup>*J*(4,9)=6.2, CH(4)); 4.17 (*q*, 2H, <sup>3</sup>*J*(7,8)=7.1, CH<sub>2</sub>(7)); 3.26 (*dddq*, 1H, <sup>2</sup>*J*(2b,2a)=18.3, <sup>3</sup>*J*(2b,3a)=9.0, <sup>3</sup>*J*(2b,3b)=4.1, <sup>5</sup>*J*(2b,10)=1.3, CHH(2b)); 2.94 (*≈dtq*, 1H, <sup>2</sup>*J*(2a,2b)=18.3, <sup>3</sup>*J*(2a,3a)≈<sup>3</sup>*J*(2a,3b)≈9.0, <sup>5</sup>*J*(2a,10)=1.7, CHH(2a)); 2.20 (*dddd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(3b,3a)=12.3, <sup>3</sup>*J*(3b,2a)=9.0, <sup>3</sup>*J*(3b,4)=8.1, <sup>3</sup>*J*(3b,2b)=4.1, CHH(3b)); 1.80 (*≈t*, 3H, <sup>5</sup>*J*(10,2)*obs.*=1.5, CH<sub>3</sub>(10)); 1.66 (*dtd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(3a,3b)=12.3, <sup>3</sup>*J*(3a,2a)=<sup>3</sup>*J*(3a,2b)=9.0, <sup>3</sup>*J*(3a,4)=8.1, CHH(3a)); 1.37 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J*(9,4)= 6.2, CH<sub>3</sub>(9)); 1.27 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(8,7)= 7.1, CH<sub>3</sub>(8)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

170.67 et 169.94 (C(1) et C(6)); 97.50 (C5); 79.87 (C(4)); 59.80 (C(7)); 32.14 (C(3)) ; 31.85 (C(2)); 21.00 (C(9)); 14.91 (C(8)); 11.72 (C(10)).

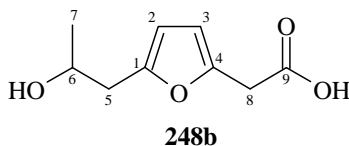
EI<sup>+</sup>-SM :

185.32 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 184.32 (78, [M]<sup>+</sup>), 139.30 (58, [M - H-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 138.30 (58, [M-46]<sup>+</sup>), 111.30 (27, [M - H - CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>), 102.23 (65, [M-83]<sup>+</sup>).

Acide 2-(5-(2-hydroxypropyl)furan-2-yl)acétique (**248b**) <sup>[158]</sup>

A l'ester **248** (950 mg, 4.5 mmol) dans l'éthanol (50 ml), une solution 2 M d'hydroxyde de potassium est ajoutée (13.5 mL, 27.0 mmol) à 10°C. Le mélange est agité pendant 2 heures et remonte à 20°C (on observe la disparition quasi-totale de l'ester par CCM). La solution est lentement acidifiée avec une solution 2 M de HCl, puis le mélange réactionnel est extrait avec 100 mL d'AcOEt, la phase organique est lavée avec 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et filtrée. Après évaporation du solvant, 700 mg d'une huile contenant majoritairement l'acide **248b** est obtenu. D'après le calcul selon la RMN <sup>1</sup>H, AcOH : **248** : **248b** = 21 : 21 : 58. Soit 2.48 mmol de **248b** pur (55%). Afin d'être caractérisé, une partie du produit est purifiée sur silice avec AcOEt : MeOH comme éluant.

Données analytiques de **248b** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.17 (*d*, 1H, <sup>3</sup>*J*(3,2)=3.1, CH(3)); 6.07 (*d*, 1H, <sup>3</sup>*J*(2,3)=3.1, CH(2)); 5.75 (*br*, 2H, OH) ; 4.07 (*dqd*, 1H, <sup>3</sup>*J*(6,5')=7.7, <sup>3</sup>*J*(6,7)=6.2, <sup>3</sup>*J*(6,5)=4.6, CH(6)); 3.69 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>(8)); 2.80 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(5,5')=15.0, <sup>3</sup>*J*(5,6)=4.6, CH(5)); 2.72 (*dd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(5',5)=15.0, <sup>3</sup>*J*(5',6)=7.7, CH(5')); 1.25 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J*(7,6)=6.2, CH<sub>3</sub>(7)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

174.87 (C(9)), 152.97 (C(4)), 146.52 (C(1)), 109.53 (C(3)), 108.47 (C(2)), 67.29 (C(6)), 38.28 (C(5)), 34.21 (C(8)), 22.94 (C(7)).

ESI<sup>+</sup>-SM :

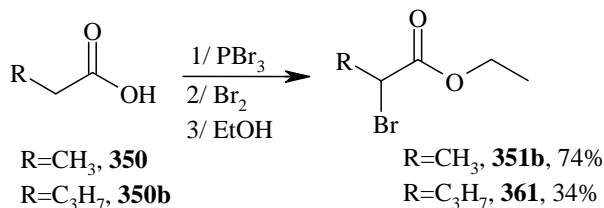
207.1 (100, [M+Na]<sup>+</sup>).

ESI<sup>-</sup>-SM :

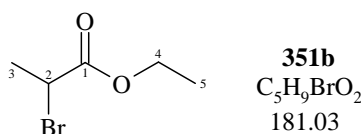
183.2 (100, [M-H]<sup>-</sup>).

22.18. Réactions de Hell-Vollhardt-Zelinsky <sup>[239]</sup>22.18.1. Essais sur des acides non fonctionnalisés

Schéma général :

1-Bromopropanoate d'éthyle (351b)

Sous argon, une mixture de **350** (7 g, 94.5 mmol) et de tribromure de phosphore (3.55 mL, 37.8 mmol) est agitée, puis chauffée à 105-110°C. A cette température, le brome (5.83 mL, 113.4 mmol) est ajouté goutte à goutte, par portions au fur et à mesure de sa disparition. Après 2h45, tout le brome a été ajouté et le mélange est chauffé encore 3 heures. La mixture est refroidie par un bain de glace 40 mL d'EtOH\* sont ajoutés par portions. Après 30 minutes à 20°C, 150 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés, puis 300 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> (10%) par portions (dégagement gazeux). La phase aqueuse est lavée 4 fois par 400 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques réunies sont lavées par 150 mL d'une solution de NaCl saturé. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et le solvant concentré à l'évaporateur rotatif. Le 2-bromopropanoate d'éthyle **351b** est obtenu sous forme d'une huile jaune orangée (12.6 g, 69.6 mmol, 74%).

Données analytiques de **351b** : $R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.56RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

4.36 (*q*, 1H, <sup>3</sup>*J*(2,3)=6.9, CH(2)); 4.25 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(4a,4b)=10.8, <sup>3</sup>*J*(4a,5)=7.1, CHH(4a)); 4.21 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(4b,4a)=10.8, <sup>3</sup>*J*(4b,5)=7.1, CHH(4b)); 1.83 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J*(3,2)=6.9, CH<sub>3</sub>(3)); 1.31 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(5,4)=7.1, CH<sub>3</sub>(5)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

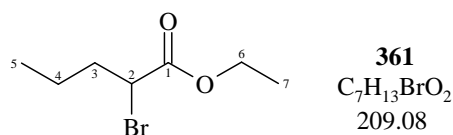
170.27 (C(1)); 62.02 (C(4)); 40.24 (C(2)); 21.65 (C(3)); 13.95 (C(5)).

1-Bromopentanoate d'éthyle (361)

Sous argon, une mixture de **350b** (2 g, 19.6 mmol) et de tribromure de phosphore (49.0 mmol, 4.6 mL) est agitée, puis chauffée à 105-110°C. A cette température, le brome (90.2 mmol, 4.6 mL) est ajouté goutte à goutte, par portions au fur et à mesure de sa disparition. Le mélange est chauffé 2h15 et est refroidie par un bain de glace. 20 mL d'EtOH\* sont ajoutés par

portions. Après 30 minutes à 20°C, 200 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés, puis 300 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> (10%) par portions (dégagement gazeux). La phase organique est lavée par 100 mL d'une solution de NaCl saturé puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et le solvant concentré à l'évaporateur rotatif. On obtient 2.7 g d'une huile orange qui est purifiée sur colonne avec hexane : AcOEt (95 : 5) pour éluant. Le 2-bromopentanoate d'éthyle (**361**) est obtenu sous forme d'une huile jaune orangée (1.60 g, 6.7 mmol, 34%).

Données analytiques de **361** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.91

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

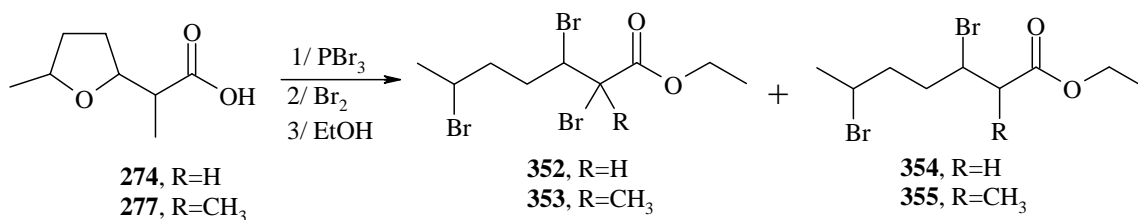
4.28 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(6a,6b)=10.8, <sup>3</sup>*J*(6a,7)=7.1, CHH(6a)); 4.25 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(6b,6a)=10.8, <sup>3</sup>*J*(6b,7)=7.1, CHH(6b)); 4.23 (*dd*, 1H, <sup>3</sup>*J*(2,3a)*obs.*=7.9, <sup>3</sup>*J*(2,3b)*obs.*=6.9, CH(2)); 2.08-1.92 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>(3)); 1.54-1.42 (*m*, 1H, CHH(4a)); 1.42-1.34 (*m*, 1H, CHH(4b)); 1.28 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(7,6)=7.1, CH<sub>3</sub>(7)); 0.94 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(5,4)*obs.*=7.4, CH<sub>3</sub>(5)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

169.91 (C(1)); 61.87 (C(6)); 61.85 (C(2)); 36.81 (C(3)); 20.55 (C(4)); 13.95 (C(7)); 13.28 (C(5)).

### 22.18.2. Réaction sur les modèles de l'acide nonactique

Schéma général :



#### 2.3,6-Tribromo-heptanoate d'éthyle (**352**)

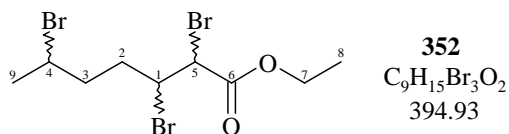
Sous argon, un mélange d'acide **274** (1.0 g, 6.93 mmol) et de tribromure de phosphore (0.91 mL, 9.71 mmol) est agité à 0°C. Après addition, le mélange remonte à 20°C et est agité une heure. Le brome (13.20 mmol, 0.68 mL) est ajouté goutte à goutte, par portions au fur et à mesure de sa disparition puis le mélange est chauffé 15 heures à 75°C. Le mélange est refroidi par un bain de glace 7 mL d'EtOH\* sont ajoutés par portions. Après une heure à reflux, 60 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés, puis 90 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> (10%) par portions (dégagement gazeux). La phase aqueuse est lavée une fois par 30 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques réunies sont lavées par 60 mL d'une solution de NaCl saturé. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et le solvant concentré à l'évaporateur rotatif. L'huile obtenue (1.986 g) est purifiée sur colonne avec hexane : AcOEt (95 : 5) pour éluant. Le composé **352**

est obtenu sous forme d'une huile jaune orangée (333 mg, 0.84 mmol, 12%), puis le composé **354** (525 mg, 1.66 mmol, 24%) est ensuite isolé, sous forme d'une huile jaune orangée.

Le mode opératoire est optimisé dans le but d'obtenir majoritairement **352** :

Sous argon, une mixture d'acide **274** (0.2 g, 1.4 mmol) et de tribromure de phosphore (0.05 mL, 0.6 mmol) est agitée, puis chauffée à 90°C pendant 40 minutes. A cette température, le brome (1.7 mmol, 0.09 mL) est ajouté goutte à goutte, par portions au fur et à mesure de sa disparition. Après 30 minutes, tout le brome a été ajouté et le mélange est chauffé encore trois heures. La mixture est refroidie par un bain de glace et 2 mL d'EtOH\* sont ajoutés par portions. Après 30 minutes à 20°C, 10 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés, puis 15 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> (10%) par portions (dégagement gazeux). La phase aqueuse est lavée 2 fois par 100 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques réunies sont lavées par 10 mL d'une solution de NaCl saturé. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et le solvant concentré à l'évaporateur rotatif. L'huile obtenue (0.46 g) est purifiée sur colonne avec hexane : AcOEt (95 : 5) pour éluant. Le composé **352** est obtenu sous forme d'une huile jaune orangée (0.21 g, 0.54 mmol, 39%).

Données analytiques de **352** :



R<sub>F</sub> (hexane/AcOEt 90:10)= 0.63

IR (film. KBr):

2975<sub>m</sub>, 2875<sub>w</sub>, 1736<sub>vs</sub>, 1463<sub>w</sub>, 1447<sub>w</sub>, 1377<sub>m</sub>, 1279<sub>m</sub>, 1300<sub>m</sub>, 1202<sub>s</sub>, 1175<sub>s</sub>, 1086<sub>s</sub>, 1031<sub>s</sub>, 936<sub>vw</sub>, 881<sub>vw</sub>, 853<sub>vw</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

2 isomères (50:50)

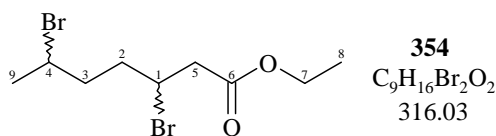
4.39-4.37 (*m*, 4H, CH(1), CH(1'), CH(5), CH(5')); 4.27 (*q*, 4H, <sup>3</sup>J(7,8)= <sup>3</sup>J(7',8')=7.1, CH<sub>2</sub>(7), CH<sub>2</sub>(7')); 4.19-4.09 (*m*, 2H, CH(4), CH(4')); 2.63-2.53 (*m*, 1H, CHH(2b')); 2.45-2.37 (*m*, 1H, CHH(2b)); 2.15-2.03 (*m*, 3H, CHH(2a), CHH(3b), CHH(3b')); 2.02-1.90 (*m*, 3H, CHH(2a'), CHH(3a), CHH(3a')); 1.76 (*d*, 3H, <sup>3</sup>J(9,4)<sub>obs.</sub> ou <sup>3</sup>J(9',4')<sub>obs.</sub>=6.7, CH<sub>3</sub>(9) ou CH<sub>3</sub>(9')); 1.75 (*d*, 3H, <sup>3</sup>J(9,4)<sub>obs.</sub> ou <sup>3</sup>J(9',4')<sub>obs.</sub>=6.7, CH<sub>3</sub>(9) ou CH<sub>3</sub>(9')); 1.31 (*t*, 6H, <sup>3</sup>J(8,7)=<sup>3</sup>J(8',7')=7.1, CH<sub>3</sub>(8), CH<sub>3</sub>(8')).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

167.65 et 167.61 (C(6), C(6')); 62.51 (C(7), C(7')); 51.73 et 51.46 (C(1), C(1')); 49.95 et 49.75 (C(4), C(4')); 47.74 et 47.67 (C(5), C(5')); 37.91 et 37.51 (C(3), C(3')); 33.75 et 33.58 (C(2), C(2')); 26.64 et 26.44 (C(9), C(9')); 13.90 (C(8), C(8')).

EI<sup>+</sup>-SM :

396.85 (5, [M+H]<sup>+</sup>), 315 (20, [M-Br]<sup>+</sup>), 235 (30, [M-2Br]<sup>+</sup>), 205 (5%), 153 (70, [M-2Br-HBr]<sup>+</sup>), 125 (25, [M-2Br-HBr-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 107 (60, [M-2Br-HBr-EtOH]<sup>+</sup>), 79.5 (100).

3,6-Dibromo-heptanoate d'éthyle (354)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

2 isomères (50:50)

4.40-4.30 (*m*, 2H, CH(1), CH(1')); 4.19 (*q*, 4H, <sup>3</sup>J(7,8)=<sup>3</sup>J(7',8')=7.2, CH<sub>2</sub>(7), CH<sub>2</sub>(7')); 4.19-4.09 (*m*, 2H, CH(4), CH(4')); 2.98-2.80 (*m*, 4H, CH<sub>2</sub>(5), CH<sub>2</sub>(5')); 2.13-2.23 (*m*, 2H, CHH(2b'), CHH(2b')); 2.08-1.98 (*m*, 4H, CHH(2b), CHH(2b'), CHH(3a), CHH(3a')); 2.15-2.03 (*m*, H, CHH(3b), CHH(3b')); 1.90-1.96 (*m*, 2H, CHH(3b), CHH(3b')); 1.76 (*d*, 3H, <sup>3</sup>J(9,4) ou <sup>3</sup>J(9',4')=6.7, CH<sub>3</sub>(9) ou CH<sub>3</sub>(9')); 1.74 (*d*, 3H, <sup>3</sup>J(9,4)*obs.* ou <sup>3</sup>J(9',4')*obs.*=6.7, CH<sub>3</sub>(9) ou CH<sub>3</sub>(9')); 1.28 (*t*, 6H, <sup>3</sup>J(8,7)*obs.*=<sup>3</sup>J(8',7')*obs.*=7.2, CH<sub>3</sub>(8), CH<sub>3</sub>(8')).

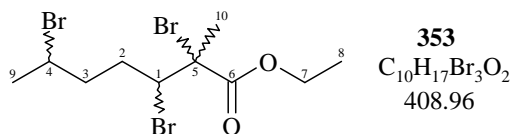
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

170.03 (C(6), C(6')); 61.04 (C(7), C(7')); 50.50 et 50.50 (C(4), C(4')); 49.19 et 48.77 (C(1), C(1')); 44.40 (C(5), C(5')); 39.14 et 38.50 (C(2), C(2')); 37.08 et 36.47 (C(3), C(3')); 26.59 et 26.52 (C(9), C(9')); 14.21 (C(8), C(8')).

2-Méthyl-2,3,6-tribromo-heptanoate d'éthyle (353)

Sous argon, une mixture d'acide **277** (0.2 g, 1.3 mmol) et de tribromure de phosphore (0.5 mmol, 0.05 mL) est agitée, puis chauffée à 90°C pendant 40 minutes. A cette température, le brome (1.7 mmol, 0.09 mL) est ajouté goutte à goutte, par portions au fur et à mesure de sa disparition. Après 30 minutes, tout le brome a été ajouté et le mélange est chauffé encore 3 heures. A mixture est refroidie par un bain de glace 2 mL d'EtOH\* sont ajoutés par portions. Après 30 minutes à 20°C, 10 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés, puis 15 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> (10%) par portions (dégagement gazeux). La phase aqueuse est lavée 2 fois par 100 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques réunies sont lavées par 10 mL d'une solution de NaCl saturé. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et le solvant concentré à l'évaporateur rotatif. L'huile obtenue (0.37 g) est purifiée sur silice avec hexane : AcOEt (90 : 10) pour éluant. Seul le composé **353** est isolé, sous forme d'une huile jaune orangée (0.16 g, 0.39 mmol, 30%).

Données analytiques de **353** :



R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 90:10)= 0.63

IR (film. KBr):

2975*m*, 2875*w*, 1736 *vs*, 1463*w*, 1447*w*, 1377*m*, 1279*m*, 1300*m*, 1202*s*, 1175*s*, 1086*s*, 1031*s*, 936*vw*, 881*vw*, 853*vw*.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères (50:50 environ) :

4.59 (*dd*, 1H,  $^3J(1,2a)_{\text{obs.}} \approx 1.6$ ,  $^3J(1,2b)_{\text{obs.}} \approx 11.2$ , CH(1)); 4.57 (*dd*, 1H,  $^3J(1',2a')_{\text{obs.}} \approx 1.6$ ,  $^3J(1',2b')_{\text{obs.}} \approx 11.2$ , CH(1')); 4.43-4.26 (*m*, 4H,  $^3J(7,8) = ^3J(7',8') = 7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ,  $\text{CH}_2(7')$ ); 4.25-4.08 (*m*, 2H, CH(6), CH(6')); 2.74-2.66 (*m*, 1H, CHH(2a)); 2.60-2.50 (*m*, 1H, CHH(2a')); 2.28-2.14 (*m*, 2H, CHH(3a), CHH(3a')); 2.03-1.89 (*m*, 3H, CHH(2a'), CHH(3a), CHH(3a')); 1.97 et 1.96 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(10)$  et *s*, 3H,  $\text{CH}_3(10')$ ); 1.86-1.74 (*m*, 1H, CHH(2a)); 1.77 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)_{\text{obs.}}$  ou  $^3J(9',4')_{\text{obs.}} = 6.7$ ,  $\text{CH}_3(9)$  ou  $\text{CH}_3(9')$ ); 1.76 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)_{\text{obs.}}$  ou  $^3J(9',4')_{\text{obs.}} = 6.7$ ,  $\text{CH}_3(9)$  ou  $\text{CH}_3(9')$ ); 1.33 (*t*, 6H,  $^3J(8,7) = ^3J(8',7') = 7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ,  $\text{CH}_3(8')$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

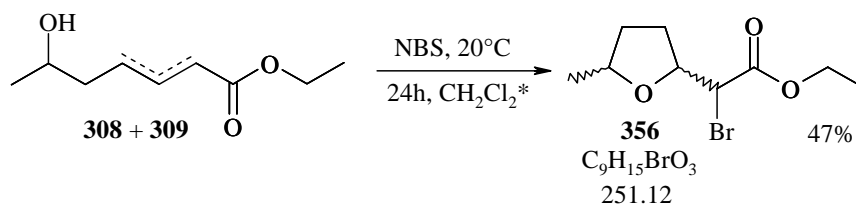
169.37 et 169.39 (C(6), C(6')); 63.01 (C(7), C(7')); 62.38 (C(5), C(5')); 58.92 et 58.39 (C(1), C(1')); 50.60 et 50.11 (C(4), C(4')); 40.07 et 39.55 (C(3), C(3')); 32.66 et 32.09 (C(2), C(2')); 27.05 et 26.91 (C(9), C(9')); 22.27 (C(10), C(10')); 14.24 (C(8), C(8')).

HR-SM :

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : calculée= 430.86559, trouvée= 430.86501

## 22.19. Halogénocyclisation 5-*exo-tet* <sup>[240, 241]</sup>

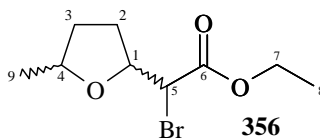
### 2-Bromo-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (356)



Dans un bicol placé sous argon, un mélange de **308** et **309** (200 mg, 1.2 mmol) est dissous dans 2.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$ . La solution est agitée un  $20^\circ\text{C}$  et la NBS (231 mg, 1.3 mmol) est ajoutée. Après 24 heures le mélange est filtré sur celite et l'huile résultante filtrée sur 20 g de silice avec hexane : AcOEt (90 : 10) pour éluant. 140 mg de **356** sont obtenus (47%), **309** restant n'est pas récupéré.

Note : La NBS peut être recristallisée dans l'eau.

Données analytiques de **356** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.36

IR (film. KBr):

2975s, 2933m, 2874w, 1744vs, 1615vw, 1463w, 1446w, 1375m, 1291m, 1269s, 1215m, 1178m, 1145s, 1083s, 1026s, 967vw, 913vw, 893vw, 862vw, 818vw, 791vw, 698vw, 613vw.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères (66:34)

4.48 (*dt*, 1H,  $^3J(1,5)=8.8$ ,  $^3J(1,2)_{\text{obs.}}=6.8$ , CH(1)); 4.39-4.33 (*m*, 1H, CH(1')); 4.26 (*q*, 4H,  $^3J(7,8)=^3J(7',8')=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ,  $\text{CH}_2(7')$ ); 4.17 ( $\approx$ *dquint*, 1H,  $^3J(4,3a \text{ ou } 3b)_{\text{obs.}}=8.3$  et  $^3J(4,9)=^3J(4,3a \text{ ou } 3b)=6.1$ , CH(4)); 4.12-4.08 (*m*, 1H, CH(4')); 4.07 (*d*, 1H,  $^3J(5,1)=8.8$ , CH(5)); 4.03 (*d*, 1H,  $^3J(5',1')=8.8$ , CH(5')); 2.31-2.23 (*m*, 1H, CHH(3b)); 2.20-2.12 (*m*, 1H, CHH(3b')); 2.11-1.98 (*m*, 3H, CHH(2b), CHH(2b'), CHH(3a)); 1.97-1.87 (*m*, 1H, CHH(3a)); 1.59-1.49 (*m*, 2H, CHH(2a), CHH(2a')); 1.31 (*t*, 6H,  $^3J(8,7)=^3J(8',7')=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ,  $\text{CH}_3(8')$ ); 1.24 (*d*, 3H,  $^3J(9',4')=6.1$ ,  $\text{CH}_3(9')$ ); 1.21 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

isomère 1 (66%):

168.96 (C(6)); 79.09 (C(1)), 76.92 (C(4)), 62.33 (C(7)); 48.64 (C(5)); 33.91 (C(2)); 30.79 (C(3)); 21.30 (C(9)); 11.77 (C(8)).

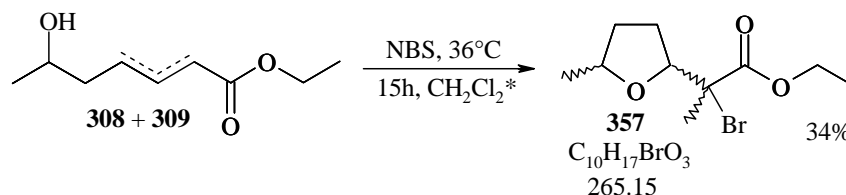
isomère 2 (34%):

169.02 (C(6')); 79.58 (C(1')), 77.77 (C(4')), 62.33 (C(7')); 48.36 (C(5')); 32.87 (C(2')); 30.11 (C(3')); 21.86 (C(9')); 11.77 (C(8')).

EI $^+$ -SM :

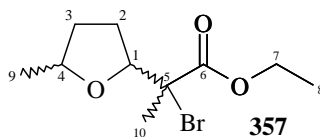
251.22 (72,  $[\text{M}]^+$ ); 171.30 (18,  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ ); 143.28 (12,  $[\text{M}-108]^+$ ); 125.27 (100,  $[\text{M}-\text{Br}-\text{EtOH}]^+$ ); 97.27 (24); 85.25 (42); 67.23 (54).

2-Bromo-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)propanoate d'éthyle (357)



Dans un bicol placé sous argon, un mélange de **308** et **309** (200 mg, 1.1 mmol) est dissous dans 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$ . La solution est agitée à 20°C et la NBS (282 mg, 2.0 mmol) est ajoutée et le mélange est chauffé à 36°C. Après 15 heures le mélange est filtré sur celite et l'huile résultante filtrée sur 20 g de silice avec hexane : AcOEt (90 : 10) pour éluant. 100 mg (0.37 mmol) **9b** sont obtenus (34%). **7b** restant n'est pas récupéré.

Données analytiques de **357** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.31

IR (film. KBr):

2977 $m$ , 2933 $w$ , 2872 $vw$ , 1738 $vs$ , 1700 $w$ , 1643 $vw$ , 1446 $w$ , 1384 $w$ , 1299 $w$ , 1260 $s$ , 1215 $vw$ , 1192 $w$ , 1129 $m$ , 1090 $s$ , 1054 $w$ , 1018 $w$ , 899 $vw$ , 862 $vw$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

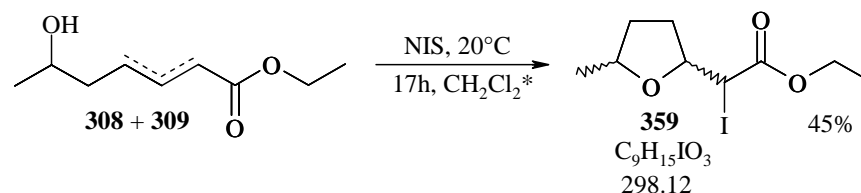
2 isomères (70:30)

4.58 ( $\approx t$ , 1H,  $^3J(1,2)_{\text{obs.}}=7.4$ , CH(1)); 4.49 ( $dd$ , 1H,  $^3J(1',2a'$  ou  $2b')$  $_{\text{obs.}}=8.2$ ,  $^3J(1',2a'$  ou  $2b')$  $_{\text{obs.}}=5.8$ , CH(1')); 4.30-4.23 ( $m$ , 2H, CH<sub>2</sub>(7')); 4.27 ( $\approx q$ , 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ , CH<sub>2</sub>(7)); 4.23-4.14 ( $m$ , 1H, CH(4)); 4.07 ( $\approx dq$ , 1H,  $J_{\text{obs.}}=8.5$  et  $^3J(4',9')=^3J(4',3a$  ou  $3b)_{\text{obs.}}=6.0$ , CH(4')); 2.27-1.95 ( $m$ , 6H, CHH(3b'), CHH(3b), CHH(2a), CHH(2a'), CHH(2b), CHH(2b')); 1.89 ( $s$ , 3H, CH<sub>3</sub>(10)); 1.85 ( $s$ , 3H, CH<sub>3</sub>(10')); 1.59-1.51 ( $m$ , 1H, CHH(3a)); 1.42-1.36 ( $m$ , 1H, CHH(3a')); 1.31 ( $t$ , 3H,  $^3J(8',7')_{\text{obs.}}=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8')); 1.31 ( $t$ , 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8)); 1.23 ( $d$ , 3H,  $^3J(9',4')=6.0$ , CH<sub>3</sub>(9')); 1.21 ( $d$ , 3H,  $^3J(9,4)_{\text{obs.}}=6.0$ , CH<sub>3</sub>(9)).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

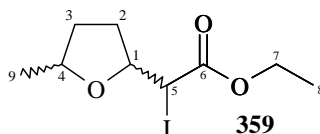
170.84 et 170.89 (C(6) et C(6')); 82.63 et 82.38 (C(1) et C(1')), 77.82 (C(4)), 77.70 (C(4')), 62.46 (C(7) et C(7')); 33.91 (C(2)); 34.48 (C(3)); 33.58 (C(3')); 29.59 (C(2)); 29.01 (C(2')); 23.35 (C(10)); 22.65 (C(10')); 21.43 (C(9)); 21.08 (C(9')); 14.25 (C(8) et C(8')).

2-Iodo-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (359)



Dans un bicol placé sous argon, un mélange de **308** et **309** (580 mg, 3.4 mmol) est dissous dans 12 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$ . La solution est refroidie à  $0^\circ\text{C}$  et la NIS (900 mg, 4.0 mmol) est ajoutée et le mélange remonte à  $20^\circ\text{C}$ . Après 17 heures le mélange est filtré sur celite et l'huile résultante filtrée sur 20 g de silice avec hexane : AcOEt (90 : 10) pour éluant. Nous obtenons 405 mg (1.4 mmol, 40%) de **359** sous forme d'une huile rouge instable. Ensuite, la polarité est augmentée avec hexane : AcOEt (75 : 25) pour éluant, **309** n'ayant pas réagi est alors isolé (230 mg, 1.4 mmol, 40%).

Données analytiques de **359** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.32

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères (65:35)

Isomère majoritaire :

4.42 ( $dt$ , 1H,  $^3J(1,5)=9.4$ ,  $^3J(1,2)_{\text{obs.}}=6.9$ , CH(1)); 4.25 ( $q$ , 4H,  $^3J(7,8)=7.1$ , CH<sub>2</sub>(7)); 4.25-4.17 ( $m$ , 1H, CH(4)); 4.21 ( $d$ , 1H,  $^3J(5,1)=9.4$ , CH(5)); 2.39-2.12 ( $m$ , 1H, CHH(2b)); 2.10-1.92 ( $m$ , 1H, CHH(3b)); 1.88-1.76 ( $m$ , 1H, CHH(2a)); 1.61-1.47 ( $m$ , 1H, CHH(3a)); 1.29 ( $t$ , 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8)); 1.20 ( $d$ , 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ , CH<sub>3</sub>(9)).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère majoritaire (65%):

170.00 (C(6)); 79.32 (C(1)), 76.52 (C(4)), 62.71 (C(7)); 33.95 ( $_2$ (3)); 32.31 (C(2)); 26.36 (C(5)); 21.94 (C(9)); 13.67 (C(8)).

Isomère minoritaire (35%):

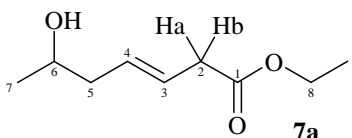
170.08 (C(6)); 79.78 (C(1)), 76.64 (C(4)), 62.71 (C(7)); 32.50 (C(3)); 31.34 (C(2)); 26.07 (C(5)); 21.69 (C(9)); 13.67 (C(8)).

EI $^+$ -SM :

299.23 (36,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 253.16 (5,  $[\text{M}-45]^+ = [\text{M}-\text{EtO}]^+$ ); 171.30 (24,  $[\text{M}-127]^+ = [\text{M}-\text{I}]^+$ ), 143.29 (23,  $[\text{M}-155]^+ = [\text{M}-\text{I}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ ), 125.26 (100,  $[\text{M}-155]^+ = [\text{M}-\text{I}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 97.27 (24,  $[\text{M}-201]^+$ ), 95.26 (43,  $[\text{M}-213]^+$ ), 67.24 (63,  $[\text{M}-231]^+$ ).

(E)-6-Hydroxyhept-3-énoate d'éthyle **7** (**309**)

Données analytiques de **309** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 25:75)= 0.65

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

5.76-5.62 (*m*, 2H,  $\text{CH}(3)$  et  $\text{CH}(4)$ ); 4.15 (*q*, 2H,  $^3J(8,9)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(8)$ ); 3.85 ( $\approx_{\text{sex}}$ , 1H,  $^3J(6,7)_{\text{obs.}} = ^3J(6,5)_{\text{obs.}} = 6.2$ ,  $\text{CH}(6)$ ); 3.16 ( $\approx_{\text{ddd}}$ , 1H,  $^2J(2a,2b)_{\text{obs.}} = 16.1$ ,  $^3J(2a,3)_{\text{obs.}} = 7.20$ ,  $^4J(2a,4)_{\text{obs.}} = 0.9$ ,  $\text{CHH}(2a)$ ); 3.08 ( $\approx_{\text{ddd}}$ , 1H,  $^2J(2b,2a)_{\text{obs.}} = 16.1$ ,  $^3J(2b,3)_{\text{obs.}} = 6.9$ ,  $^4J(2b,4)_{\text{obs.}} = 1.1$ ,  $\text{CHH}(2b)$ ); 2.28-2.17 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2(5)$ ); 2.10 (*br*, 1H, OH); 1.26 (*t*, 3H,  $^3J(9,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ); 1.22 (*d*, 3H,  $^3J(7,6)=6.2$ ,  $\text{CH}_3(7)$ ).

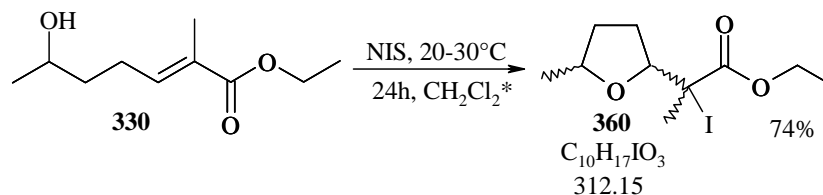
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

171.96 (C(1)); 129.26 (C(4)); 123.93 (C(3)); 67.14 (C(6)); 60.77 (C(8)); 37.12 (C(5)); 33.04 (C(2)); 22.83 (C(7)); 14.10 (C(9)).

HR-SM :

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : calculée= 195.09971, trouvée= 195.09936

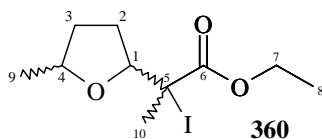
2-Iodo-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)propanoate d'éthyle (**360**)



L'acrylate **330** pur (0.41 g, 2.22 mmol) et 12 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$  sont introduit dans un tricol sous une atmosphère d'argon. NIS (0.62 g, 2.78 mmol) est ajouté puis encore un excès de NIS (0.25 g, 1.11 mmol) après 4 heures. Le système est agité et chauffé à 30°C durant 16 heures, à

l'abi de la lumière à l'aide d'une feuille d'aluminium. 20 mL d'une solution saturée en  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  et 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 fois 20 mL) puis les phases organiques sont rassemblées et traitées avec une solution de  $\text{NaCl}$  saturée (50 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et les solvants sont évaporés. Le produit est purifié sur colonne chromatographique, utilisant de l'hexane comme éluant de départ puis hexane : AcOEt (90 : 10). Le produit **360** obtenu est un liquide légèrement jaunâtre assez instable (0.51 g, 74%).

Données analytiques de **360** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.42

$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.74

IR (film. KBr):

2975 $m$ , 2931 $w$ , 2871 $w$ , 2110 $vw$ , 1730 $vs$ , 1446 $m$ , 1377 $w$ , 1330 $vw$ , 1297 $w$ , 1252 $s$ , 1196 $w$ , 1128 $m$ , 1085 $s$ , 1049 $m$ , 1024 $m$ , 970 $vw$ , 898 $vw$ , 873 $vw$ , 862 $vw$ , 588 $vw$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères ( $\approx 55:45$ ) :

4.49 (*dd*, 1H,  $^3J(1,2a)=7.1$ ,  $^3J(1,2b)=8.0$ ,  $\text{CH}(1)$ ); 4.37 (*dd*, 1H,  $^3J(1',2a')=5.8$ ,  $^3J(1',2b')=8.0$ ,  $\text{CH}(1')$ ); 4.28-4.15 (*m*, 1H,  $^3J(4,9)=6.1$ ,  $\text{CH}(4)$ ); 4.24 (*q*, 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 4.23 (*q*, 2H,  $^3J(7',8')=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7')$ ); 4.11-4.06 (*m*, 1H,  $^3J(4',9')=6.0$ ,  $\text{CH}(4')$ ); 2.36-2.29 (*m*, 1H,  $^3J(2a,1)=7.1$ ,  $\text{CHH}(2a)$ ); 2.24-2.19 (*m*, 1H,  $^3J(2a',1')=5.8$ ,  $\text{CHH}(2a')$ ); 2.10-1.92 (*m*, 4H,  $^3J(2b,1)=^3J(2b',1')=8.0$ ,  $\text{CHH}(2b)$ ,  $\text{CHH}(2b')$ ,  $\text{CHH}(3a')$ ,  $\text{CHH}(3a)$ ); 2.03 (*s*, 1H,  $\text{CH}_3(10)$ ); 2.01 (*s*, 1H,  $\text{CH}_3(10')$ ); 1.60-1.42 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(3b)$  et  $\text{CHH}(3b')$ ); 1.29 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 1.28 (*t*, 3H,  $^3J(8',7')=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8')$ ); 1.20 (*d*, 3H,  $^3J(9',4')=6.0$ ,  $\text{CH}_3(9')$ ); 1.18 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ).

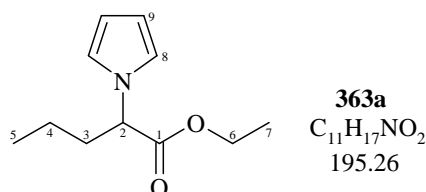
$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

172.1 et 172.0 (C(6) et C(6')); 83.4 et 83.0 (C(1') et C(1)); 77.8 et 77.7 (C(4) et C(4')); 61.9 (C(7) et C(7')); 44.8 et 44.1 (C(5) et C(5')); 34.5 et 33.1 (C(3) et C(3')); 31.0 et 30.4 (C(2) et C(2')); 24.5 et 24.2 (C(10) et C(10')); 21.2 et 20.7 (C(9) et C(9')); 13.6 (C(8)) et (C(8')).



alors ajouté lentement dans 2 mL de DMF\*. La solution est agitée à 20°C pendant 16 heures. Le DMF\* est évaporé et l'huile résultante est reprise par 20 mL d'un mélange Et<sub>2</sub>O : AcOEt (1 : 1). 10 mL de NaCl saturé sont ajoutés et la phase organique est extraite par 2 fois 15 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et le solvant concentré à l'évaporateur rotatif. L'huile (250 mg) contenant encore 55% molaire de pyrrole est purifiée sur colonne avec hexane : AcOEt (90 : 10) pour éluant. On obtient **363a** (0.3 mmol, 60 mg, 30%).

Données analytiques de **363a** :



R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 90:10)= 0.42

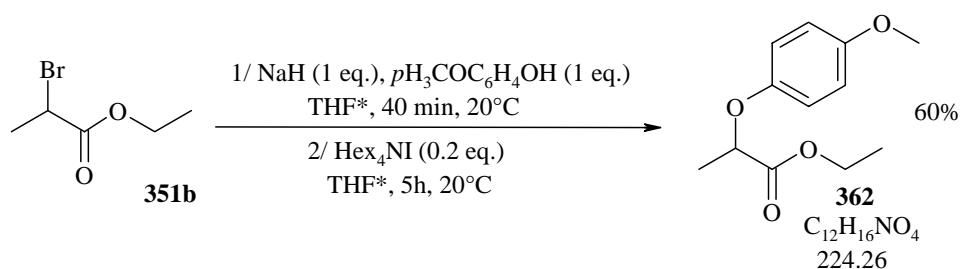
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

6.77 (t, 2H, <sup>3</sup>J(8a,9)≈<sup>3</sup>J(8a,8b)≈2.2, CH(8)); 6.19 (t, 2H, <sup>3</sup>J(9,8a)≈<sup>3</sup>J(9,8b)≈2.2, CH(9)); 4.57 (dd, 2H, <sup>3</sup>J(2,3a)<sub>obs.</sub>=9.5, <sup>3</sup>J(2,3b)<sub>obs.</sub>=6.1, CH(2)); 4.21 (dq, 1H, <sup>3</sup>J(6a,6b)=10.9, <sup>3</sup>J(6a,7)=7.1, CHH(6a)); 4.18 (dq, 1H, <sup>3</sup>J(6b,6a)=10.9, <sup>3</sup>J(6b,7)=7.1, CHH(6b)); 1.96-2.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(3)); 1.24-1.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(4)); 1.27 (t, 3H, <sup>3</sup>J(7,6)=7.1, CH<sub>3</sub>(7)); 0.94 (t, 3H, <sup>3</sup>J(5,4)<sub>obs.</sub>=7.4, CH<sub>3</sub>(5)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

170.96 (C(1)), 120.04 (C(8)), 108.40 (C(9)), 61.81 (C(2)), 61.45 (C(6)), 34.93 (C(3)), 19.14 (C(4)), 14.13 (C(7)), 13.52 (C(5)).

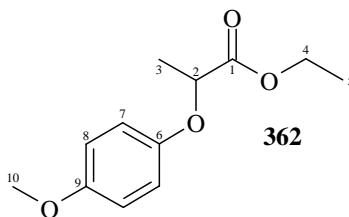
Propanoate de 2-(4-méthoxy-phénoxy)éthyle (**362**) <sup>[246]</sup>



Une solution de *p*-méthoxyphénolate de sodium est préparée par l'ajout de NaH (132 mg, 5.5 mmol) à une solution agitée de *p*-méthoxyphénol (683 mg, 5.5 mmol) dans 35 mL de THF\* à 20°C et sous argon. L'agitation est continuée jusqu'à la fin du dégagement d'hydrogène. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à la seringue à une solution de **351b** (1.0 g, 5.5 mmol) avec l'iodure de tétra-*n*-hexylammonium (532 mg, 1.1 mmol), sous argon à -2°C. Le mélange est agité à cette température pendant 8 heures (réaction suivie par CCM). 60 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés, puis 40 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase organique est lavée 2 fois avec 40 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée à l'évaporateur rotatif. 1.15 g d'une huile orange sont obtenus. La conversion par rapport au *p*-méthoxyphénol est estimée à 77% par RMN <sup>1</sup>H. L'huile est purifiée sur colonne

avec hexane : AcOEt (90 : 10) pour éluant. Le composé **362** est isolé sous forme d'huile incolore (750 mg, 3.34 mmol, 60%).

Données analytiques de **362** :



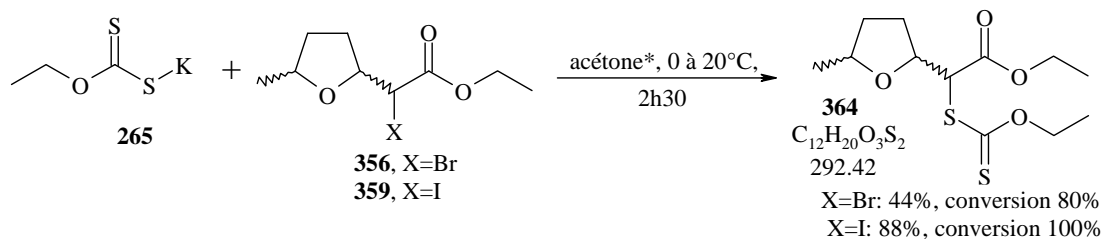
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

7.29-7.40 (*m*, 4H,  $\text{CH}(7)$  et  $\text{CH}(8)$ , système AA' XX' non résolu); 4.67 (*q*, 1H,  $^3J(2,3)=6.8$ ,  $\text{CH}_2(2)$ ); 4.23 (*q*, 2H,  $^3J(4,5)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(4)$ ); 3.78 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(10)$ ); 1.61 (*d*, 3H,  $^3J(3,2)=6.8$ ,  $\text{CH}_3(3)$ ); 1.27 (*t*, 3H,  $^3J(5,4)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(5)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

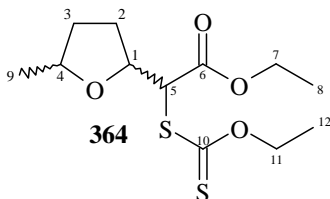
172.87 (C(1)), 154.83 (C(9)), 152.09 (C(6)), 116.89 et 115.01 (C(7) et C(8)), 74.03 (C(2)), 61.61 (C(4)), 56.05 (C(10)), 19.03 (C(3)), 14.55 (C(5)).

2-(Ethoxycarbonothioylthio)-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (**364**) <sup>[182]</sup>



Sous argon et agitation, le xanthate **265** (89 mg, 0.55 mmol) est dissous dans 2 mL d'acétone\*. Le mélange est refroidi à 0°C et l'iodoester **359** (150 mg, 0.50 mmol) est ajouté dans 2 mL d'acétone\* goutte à goutte. Le mélange remonte à 20°C et est agité 16 heures. 5 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  et 3 mL d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$  à 5% sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par deux fois 10 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases étherées réunies sont lavées par 5 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis filtrées. L'évaporation des solvants donne **364** (130 mg, 0.44 mmol, 88%).

Données analytiques de **364** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.22

IR (film. KBr):

2976 $m$ , 2935 $w$ , 2901 $vw$ , 2872 $vw$ , 1735 $s$ , 1611 $vw$ , 1462 $vw$ , 1445 $w$ , 1384 $w$ , 1367 $w$ , 1228 $s$ , 1152 $m$ , 1112 $m$ , 1086 $m$ , 1050 $vs$ , 918 $vw$ , 891 $vw$ , 857 $vw$ , 812 $vw$ , 757 $vw$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères majoritaires (80 : 20 environ), isomère majoritaire à 80% :

4.65 ( $q$ , 2H,  $^3J(11,12)=7.2$ ,  $\text{CH}_2(11)$ ); 4.62 ( $d$ ,  $^3J(5,1)=5.2$ ,  $\text{CH}(5)$ ); 4.55 ( $dm$ ,  $^3J(1,5)=5.2$ , partiellement résolu,  $\text{CH}(1)$ ); 4.25 ( $q$ , 2H,  $^3J(7,8)=7.2$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 4.15 ( $\approx$ *dquint*, 1H,  $^3J(4,3a$  ou  $3b)_{obs.}=8.4$  et  $^3J(4,9)=^3J(4,3a$  ou  $3b)=6.1$ ,  $\text{CH}(4)$ ); 2.08-2.05 ( $m$ , 2H,  $\text{CHH}(2b)$  et  $\text{CHH}(3b)$ ); 2.03-1.94 ( $m$ , 1H,  $\text{CHH}(2a)$ ); 1.58-1.51 ( $m$ , 2H,  $\text{CHH}(3a)$ ); 1.44 ( $t$ , 3H,  $^3J(12,11)=7.2$ ,  $\text{CH}_3(12)$ ); 1.31 ( $t$ , 3H,  $^3J(8,7)=7.2$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 1.22 ( $d$ , 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère majoritaire à 80% :

213.37 (C(10)); 169.96 (C(6)); 77.80 (C(1)), 76.97 (C(4)), 70.94 (C(11)); 62.28 (C(7)); 58.57 (C(5)); 34.09 (C(3)); 30.62 (C(2)); 21.35 (C(9)); 14.55 (C(12)); 14.12 (C(8)).

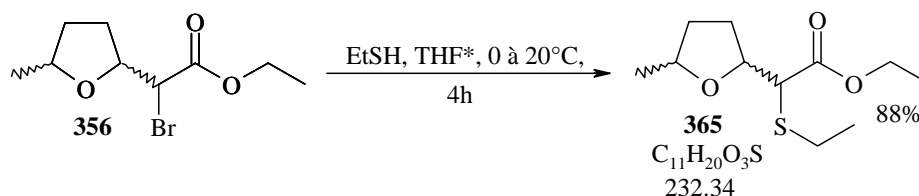
Isomère minoritaire à 20% :

213.63 (C(10)); 169.88 (C(6)); 77.27 (C(1)), 77.66 (C(4)), 70.94 (C(11)); 62.28 (C(7)); 58.40 (C(5)); 33.24 (C(3)); 29.75 (C(2)); 21.25 (C(9)); 14.55 (C(12)); 14.12 (C(8)).

EI $^+$ -SM :

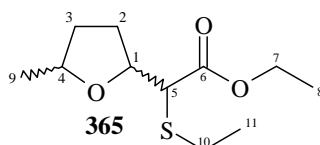
293.27 (8,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 247.24 (14,  $[\text{M}-45]^+ = [\text{M}-\text{OEt}]^+$ ); 171.30 (100,  $[\text{M}-121]^+ = [\text{M}-\text{SC}(\text{S})\text{OEt}]^+$ ), 125.28 (87,  $[\text{M}-167]^+ = [\text{M}-\text{SC}(\text{S})\text{OEt}-\text{OEt}]^+$ ), 98.30 (28,  $[\text{M}-194]^+$ ), 37.50 (26,  $[\text{M}-254]^+$ ).

2-(Ethylthio)-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (365) <sup>[247]</sup>



De l'éthanethiol (0.06 mL, 0.8 mmol) est mis en solution dans 1 mL de THF\*, sous argon et agitation. Le mélange est refroidi à 0°C et du NaH (11 mg, 0.48 mmol) est ajouté par portions. Cette mixture peu homogène est ajoutée goutte à goutte sous argon au bromoester **366** (100 mg, 0.4 mmol) dissout dans 1 mL de THF\*. Le mélange remonte à 20°C et est agité 16 heures. 5 mL d'Et<sub>2</sub>O et 5 mL d'une solution saturée en NaCl sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par deux fois 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont lavées par 5 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrées. L'évaporation des solvants donne le produit **365** (82 mg, 0.35 mmol, 88%).

Données analytiques de **365** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.22

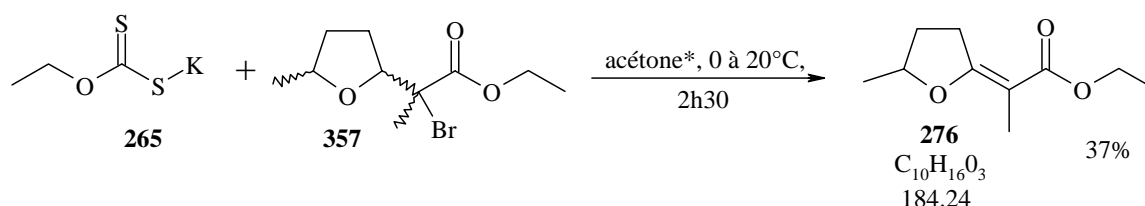
IR (film. KBr):

2972<sub>s</sub>, 2931<sub>m</sub>, 2873<sub>w</sub>, 1732<sub>vs</sub>, 1447<sub>w</sub>, 1376<sub>w</sub>, 1295<sub>m</sub>, 1266<sub>m</sub>, 1215<sub>w</sub>, 1150<sub>s</sub>, 1087<sub>s</sub>, 1024<sub>m</sub>, 897<sub>vw</sub>.

EI<sup>+</sup>-SM :

233.30 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 159.33 (32, [M-73]<sup>+</sup>= [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>), 148.31 (22, [M-84]<sup>+</sup>), 102.25 (32, [M-130]<sup>+</sup>), 85.28 (11, [M-147]<sup>+</sup>), 67.25 (20, [M-165]<sup>+</sup>).

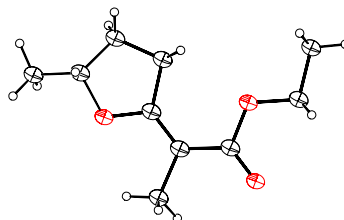
2(E)-2-(5-Méthyl-dihydrofuran-2(3H)-ylidène)propanoate d'éthyle (276) <sup>[182]</sup>



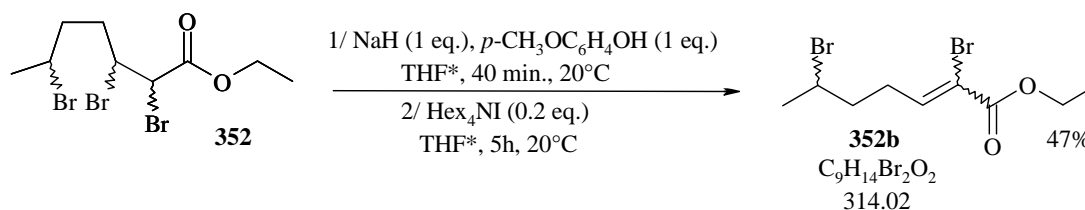
Sous argon et agitation, le **265** (100 mg, 0.63 mmol) est dissous dans 2 mL d'acétone\*. Le mélange est refroidi à 0°C et le bromoester **357** (80 mg, 0.30 mmol) est ajouté dans 2 mL d'acétone\* goutte à goutte. Le mélange remonte à 20°C et est agité 16 heures. 5 mL d'Et<sub>2</sub>O et 3 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 5% sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par deux fois 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases éthérées réunies sont lavées par 5 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrées. L'évaporation des solvants donne 95 mg d'une huile qui est purifiée sur 5.5 g de silice avec hexane : AcOEt (90 : 10) pour éluant. On récupère ainsi **357** n'ayant pas réagi (40 mg, 0.15 mmol, 50%), puis **276** (20 mg, 0.11 mmol, 37%) dans une deuxième fraction.

Ce produit **276** cristallise. Les déplacements chimiques et constantes de couplages en RMN <sup>1</sup>H sont les mêmes que paragraphe 22.17. La structure de **276** est déterminée par diffraction des rayons X.

Rayons X de **276** :

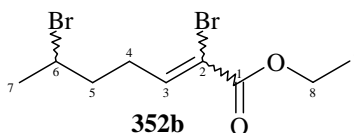


Dibromo-hept-2-énoate d'éthyle (352b)



Une solution de *p*-méthoxyphénolate de sodium est préparée par l'ajout de NaH (19 mg, 0.8 mmol) à une solution agitée de *p*-méthoxyphénol (100 mg, 0.8 mmol) dans 5 mL de THF\* à 20°C et sous argon. L'agitation est continuée jusqu'à la fin du dégagement d'hydrogène. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à la seringue à une solution de **352** (200 mg, 0.51 mmol) avec l'iodure de tétra-*n*-hexylammonium (385 mg, 0.8 mmol), sous argon à -2°C. Le mélange est agité à cette température pendant 6 heures (réaction suivie par CCM). Le mélange est encore agité 16 heures à 20°C. 15 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés, puis 15 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La phase organique est extraite par 3 fois 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont lavées par 15 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. 520 mg d'une huile orange sont obtenus. La conversion par rapport au *p*-méthoxyphénol n'est pas totale. L'huile est purifiée sur colonne avec hexane : AcOEt (80 : 20) pour éluant. Le composé **352b** est isolé sous forme d'huile (75 mg, 0.24 mmol, 47%).

Données analytiques de **352b** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.33

IR (film. KBr):

2982s, 2925s, 1725vs, 1626w, 1445m, 1369s, 1345m, 1258vs, 1227vs, 1167m, 1096m, 1046s, 946vw, 862vw, 748w.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

2 isomères (75:25), isomère majoritaire:

6.67 (t, 1H, <sup>3</sup>J(3,4)*obs.*=7.9, CH(3)); 6.66 (t, 1H, <sup>3</sup>J(3',4')*obs.*=8.0, CH(3')); 4.31 (q, 2H, <sup>3</sup>J(8',9')=7.1, CH<sub>2</sub>(8')); 4.30 (q, 2H, <sup>3</sup>J(8,9)=7.1, CH<sub>2</sub>(8)); 4.13 (qm, 1H, <sup>3</sup>J(6,7)=6.7, CH(6), CH(6')); 1.37 (t, 3H, <sup>3</sup>J(9,8)=7.1, CH<sub>3</sub>(9)); 2.60-2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(4), CH<sub>2</sub>(4')); 1.38 (t, 3H, <sup>3</sup>J(9',8')=7.1, CH<sub>3</sub>(9')); 1.85-2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(5), CH<sub>2</sub>(5')); 1.74 (d, 3H, <sup>3</sup>J(7,6)=6.7, CH<sub>3</sub>(7)).

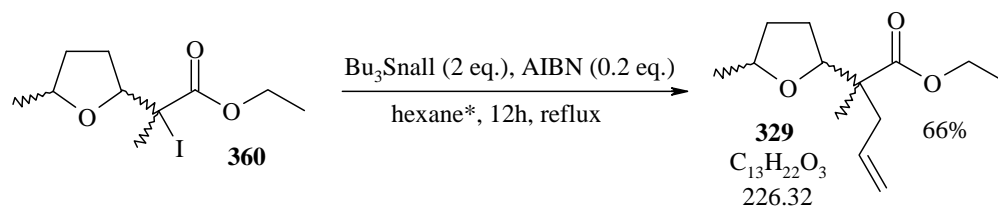
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

Isomère majoritaire:

163.16 (C(1)); 146.63 (C(3)); 112.82 (C(2)); 62.69 (C(8)); 50.53 (C(6)); 40.09 (C(5)); 29.21 (C(4)); 26.77 (C(7)); 14.55 (C(9)).

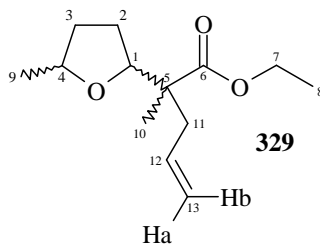
EI<sup>+</sup>-SM :

314.95 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 235.18 (20, [M-79]<sup>+</sup> = [M+H-Br]<sup>+</sup>), 205.20 (25, [M-191]<sup>+</sup>), 79.30 (15, [Br]<sup>+</sup>).

22.21. Substitutions radicalaires sur les  $\alpha$ -halogénoesters22.21.1. Substitution radicalaire avec  $\text{Bu}_3\text{SnAl}$  <sup>[231]</sup>2-Méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-énoate d'éthyle (329)

Sous une atmosphère d'argon, à 25°C, l'iodoester **360** fraîchement préparé (200 mg, 0.64 mmol) est dissous dans 6.5 mL d'hexane\*. Sous agitation, l'allyltributylétain (0.39 mL, 1.28 mmol) est ajouté goutte à goutte. La couleur rose disparaît et l'AIBN (21 mg, 0.13 mmol) est ajouté. Le mélange est porté au reflux. Après 12 heures, le mélange est refroidi à 25°C et 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl sont ajoutés. 30 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et la phase aqueuse est reprise une fois par 30 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile (1.04 g). L'huile est purifiée sur colonne avec hexane : AcOEt (90 : 10) pour éluant. Le composé **329** est isolé sous forme d'huile incolore (95 mg, 0.42 mmol, 66%). Il faut noter que des traces de l'excès d'allyltributylétain sont présentes.

Données analytiques de **329** :



CG : Programme 1

Temps de rétention : 17.442 min., 43%, isomère 1 *cis*-**329a**

Temps de rétention : 17.733 min., 57%, isomère 1 *trans*-**329c**

$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.25

IR (film. KBr):

3077<sub>w</sub>, 2975<sub>vs</sub>, 2932<sub>s</sub>, 2873<sub>m</sub>, 2110<sub>vw</sub>, 1730<sub>vs</sub>, 1641<sub>w</sub>, 1464<sub>m</sub>, 1445<sub>m</sub>, 1383<sub>m</sub>, 1287<sub>m</sub>, 1217<sub>s</sub>, 1144<sub>s</sub>, 1093<sub>s</sub>, 1024<sub>s</sub>, 916<sub>w</sub>, 859<sub>vw</sub>, 668<sub>vw</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

2 isomères (55 : 45) :

5.80-5.70 (*m*, 2H, <sup>3</sup>J(12,13a)=<sup>3</sup>J(12',13a')=10.1, <sup>3</sup>J(12,13b)=<sup>3</sup>J(12',13b')=17.0, CH(11) et CH(11'), partiellement résolu); 5.02 (*m*, 2H, <sup>3</sup>J(13b,12)=<sup>3</sup>J(13b',12')=17.0, CHH(13b) et

CHH(13b'), partiellement résolu); 5.00 (*m*, 2H,  $^3J(13a,12)=^3J(13a',12')=10.0$ , CHH(13a) et CHH(13a'), partiellement résolu); 4.13 ( $\approx t$ , 1H,  $^3J(1',2')\approx 6.9$ , CH(1')); 4.11 ( $\approx q$ , 4H,  $^3J(7,8)=^3J(7',8')=7.1$ , CH<sub>2</sub>(7), CH<sub>2</sub>(7')); 4.05-3.99 (*m*, 1H, CH(4)); 4.03 ( $\approx t$ , 1H,  $^3J(1,2)\approx 7.2$ , CH(1)); 3.92 ( $\approx quint$ , 1H,  $^3J(4',3a'$  ou  $3b')\approx 8.0$ ,  $^3J(4',9')\approx ^3J(4',3b'$  ou  $3a')\approx 6.1$ , CH(4')); 2.51 (*dd*, 2H,  $^3J(11b,12)=^3J(11b',12')=13.6$ ,  $^3J(11b,13a'$  ou  $13b)=^3J(11b',13a'$  ou  $13b')=6.8$ , CHH(11b) et CHH(11b')); 2.29 (*dt*, 2H,  $^3J(11a,12)=^3J(11a',12')=13.6$ ,  $^3J(11b,13)=^3J(11b',13')=8.3$ , CHH(11a) et CHH(11a')); 2.00-1.71 (*m*, 5H, CHH(3b), CHH(3b'), CHH(2b), CHH(2b') et CHH(2a)); 1.69-1.59 (*m*, 1H, CHH(2a')); 1.49-1.39 (*m*, 1H, CHH(3a)); 1.38-1.26 (*m*, 1H, CHH(3a')); 1.23 (*t*, 6H,  $^3J(8,7)=^3J(8',7')=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8) et CH<sub>3</sub>(8')); 1.18 (*d*, 6H,  $^3J(9,4)_{obs.}=^3J(9',4')=6.1$ , CH<sub>3</sub>(9) et CH<sub>3</sub>(9')); 1.08 (*s*, 6H, CH<sub>3</sub>(10) et CH<sub>3</sub>(10')).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

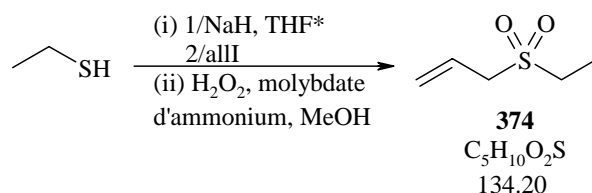
175.44 et 175.47 (C(6), C(6')); 134.64 (C(12), C(12')), 118.12 (C(13), C(13')), 80.20 et 80.26 (C(1), C(1')), 76.45 et 75.84 (C(4), C(4')), 60.65 (C(7), C(7')); 50.21 (C(5), C(5')); 42.39 et 42.12 (C(11), C(11')); 33.58 et 34.42 (C(3), C(3')); 28.12 et 27.50 (C(2), C(2')); 21.52 et 21.16 (C(9), C(9')); 16.23 et 16.09 (C(10), C(10')); 14.66 (C(8), C(8')).

ESI<sup>+</sup>-SM :

227.32 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

### 22.21.2. Synthèses de sulfones pour les substitutions radicalaires sans étain

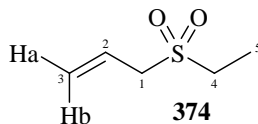
#### 3-Ethanesulfonyl-propène (374) [254, 255]



Une solution d'éthanethiolate de sodium est préparée par l'ajout d'éthanethiol (3.57 mL, 48.3 mmol) en 15 minutes à une suspension de NaH (2.51 g, 62.8 mmol, environ 60% dans l'huile) dans 40 mL de THF\* à 0°C et sous argon. Après l'addition, le mélange remonte à 20°C et est agité encore 30 minutes. Le mélange est refroidi à 10°C et l'iodure d'allyle (5.3 mL, 58.0 mmol) est ajouté en 12 minutes. Le mélange est agité à 20°C pendant 15 heures. 10 mL d'eau sont lentement ajoutés, puis 15 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est reprise par 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques réunies sont lavées avec 10 mL d'une solution de NaCl saturée, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrées à l'évaporateur rotatif (pas à sec). On obtient 13.86 g d'une huile contenant majoritairement le 3-éthylsulfanyl-propène, avec encore du THF et de l'iodure d'allyle. L'huile est transférée dans un ballon avec 75 mL de MeOH. 150 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) puis 1.1 g de molybdate d'ammonium sont ajoutés (réaction exothermique). Après 20 heures d'agitation, 100 mL d'une solution de NaCl saturée sont ajoutés, puis 75 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase aqueuse est reprise par 4 fois 75 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques réunies sont lavées avec 100 mL d'une solution de NaCl saturée, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile obtenue est distillée sous 0.25 mmHg et 100°C (bain d'huile chauffé à 170°C). Une fraction de 2 grammes est récupérée, elle contient majoritairement le 3-éthanesulfonyl-propène, mais pas totalement pur. De plus, l'analyse RMN montre que la majeure partie du 3-éthanesulfonyl-propène n'a pas été distillée. Dans le but d'obtenir du produit pur, les 2 grammes distillés sont purifiés sur colonne avec hexane :

AcOEt par gradient, jusqu'à AcOEt pur. On obtient **374** sous forme d'une huile jaune (1.49 g, 11.1 mmol, 23%) avec des traces d'AcOEt.

Données analytiques de **374** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 50:50)= 0.29

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

5.89 (*ddt*, 1H,  $^3J(2,3b)=17.1$ ,  $^3J(2,3a)=10.2$ ,  $^3J(2,1)=7.4$ ,  $\text{CH}(2)$ ); 5.44 ( $\approx dq$ , 1H,  $^3J(3a,2)=10.2$ ,  $^3J(3a,3b)_{\text{obs.}} \approx ^4J(3a,1)_{\text{obs.}} \approx 1.0$ ,  $\text{CHH}(3a)$ ); 5.41 ( $\approx dq$ , 1H,  $^3J(3b,2)=17.1$ ,  $^3J(3b,3a)_{\text{obs.}} \approx ^4J(3b,1)_{\text{obs.}} \approx 1.2$ ,  $\text{CHH}(3b)$ ); 3.66 (*d*,  $^3J(1,2)=7.4$ ,  $\text{CH}_2(1)$ ); 2.94 (*q*, 2H,  $^3J(4,5)=7.5$ ,  $\text{CH}_2(4)$ ); 1.33 (*t*, 3H,  $^3J(5,4)=7.5$ ,  $\text{CH}_3(5)$ ).

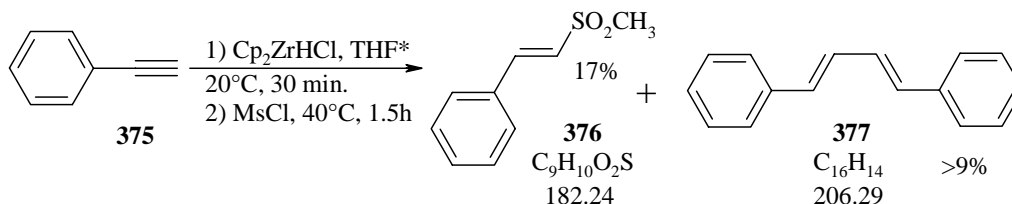
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

124.93 (C(2)), 124.29 (C(3)), 56.58 (C(1)), 45.43 (C(4)), 6.25 (C(5)).

EI $^+$ -SM :

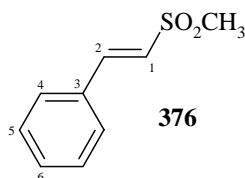
135.1 (34,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 106.1 (32,  $[\text{M}-29]^+$ ), 90.1 (100,  $[\text{M}-54]^+$ ), 78.1 (52,  $[\text{M}-56]^+$ ), 57.1 (57,  $[\text{M}-77]^+$ ).

((E)-2-Méthanesulfonyl-vinyl)benzène (**376**) <sup>[257]</sup>



Dans un tricol, 3 mL de THF\* sont introduits et le réactif de Schwartz (653 mg, 2.28 mmol) est ajouté. A 20°C, le phénylacétylène (**375**) (0.2 mL, 1.9 mmol) est ajouté goutte à goutte par portions en 10 minutes. Après l'addition, le mélange est agité 25 minutes puis, MsCl (0.29 mL, 3.8 mmol) est ajouté goutte à goutte par portions (température inférieure à 40°C). Après une 1h30 d'agitation, 10 mL d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$  à 10% et 10 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par quatre fois 10 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques réunies sont lavées par 10 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Après filtration et évaporation du solvant, on obtient un mélange huile et solide (0.71 g), qui est purifié sur gel de silice (par dépôt solide) avec hexane : AcOEt comme éluant, avec un gradient croissant en AcOEt. Une première fraction récolte le (E)-1,4-diphényl-but-1,3-diène (**377**) (35 mg, 0.17 mmol, 9%) en présence de quelques impuretés, une deuxième contient **376** (60 mg, 0.33 mmol, 17%).

Données analytiques de **376** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.08

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

7.63 (*d*, 1H,  $^3J(2,1)= 15.5$ ,  $\text{CH}(2)$ ); 7.53-7.51 (*m*, 2H); 7.48-7.39 (*m*, 3H); 6.93 (*d*, 1H,  $^3J(1,2)= 15.5$ ,  $\text{CH}(1)$ ); 3.05 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

144.47, 132.48, 131.84, 129.59 (2C), 129.00 (2C), 126.51, 43.71 ( $\text{CH}_3$ ).

APCI $^+$ -SM :

183.0 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

(E)-1,4-Diphényl-buta-1,3-diène (377)

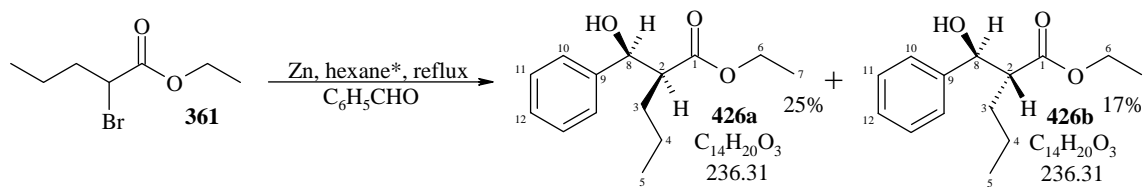
ESI $^+$ -SM :

229.2 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

## 22.22. Réactions de Reformatsky

Cette réaction de Reformatsky à partir de **361** n'est pas mentionnée dans la discussion.

Pentanoate de 2-(hydroxy(phényl)méthyl)éthyle (426)

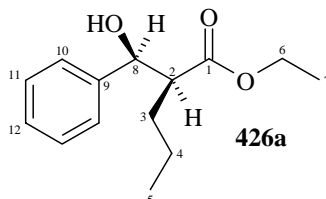


Activation du Zinc : Deux grammes de zinc sont agités dix minutes avec 15 mL d'une solution de HCl (1M). Le zinc est ensuite lavé avec deux fois 15 mL d'eau, deux fois 15 mL d'acétone et deux fois 10 mL de benzène\*. Le zinc ainsi activé est séché sous  $7.10^{-2}$  mmHg pendant 4 heures.

Sous argon, du zinc activé (150 mg, 2.3 mmol) est mis en suspension dans 2 mL de benzène\*. Le composé **361** (0.4 g, 1.9 mmol) est ajouté puis, sous agitation, le benzaldéhyde (0.19 mL, 1.9 mmol) est ajouté goutte à goutte à 20°C. Après 10 minutes, la réaction est portée au reflux pendant 2 h 30. Le mélange est refroidi à 20°C, dilué avec 5 mL d'Et<sub>2</sub>O et acidifié par l'ajout de 2 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2M) goutte à goutte. La phase organique est lavée avec 15 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> (10%), 10 mL d'eau et 10 mL d'une solution de NaCl saturé. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et les solvants concentrés à l'évaporateur rotatif. Une

huile incolore (440 mg) est obtenue. L'huile est purifiée sur colonne avec hexane : AcOEt (75 : 25) pour éluant. Les 2 couples d'énantiomères sont séparés, sous forme d'huiles incolores. La fraction 1 contient **426a** (111 mg, 0.47 mmol, 25%) et la fraction 2 contient **426b**, (87 mg, 0.37 mmol, 19%), soit un rendement global de 44%. Après plusieurs semaines, l'isomère **426b** cristallise et sa structure est confirmée aux Rayons X.

Données analytiques de **426a** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.16

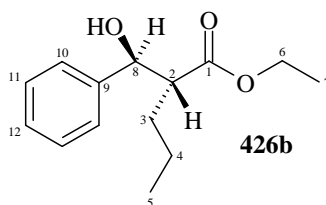
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

7.37-7.33 (*m*, 4H,  $\text{CH}(10)$  et  $\text{CH}(11)$ ); 7.33-7.31 (*m*, 1H,  $\text{CH}(12)$ ); 4.93 (*dd*, 1H,  $^3J(8,2)=5.6$ ,  $^3J(8,\text{OH})=2.7$ ,  $\text{CH}(8)$ ); 4.072 (*dq*, 1H,  $^2J(6a,6b)=11.6$ ,  $^3J(6a,7)=7.1$ ,  $\text{CHH}(6a)$ ); 4.070 (*dq*, 1H,  $^2J(6b,6a)=11.6$ ,  $^3J(6b,7)=7.1$ ,  $\text{CHH}(6b)$ ); 2.84 (*d*, 1H,  $^3J(\text{OH},8)=2.72$ ,  $\text{OH}$ ); 2.74 (*ddd*, 1H,  $^3J(2,3a)=10.5$ ,  $^3J(2,8)=5.6$ ,  $^3J(2,3b)=3.9$ ,  $\text{CH}(2)$ ); 1.76 (*dtd*, 1H,  $^3J(3a,3b)=13.6$ ,  $^3J(3a,2)=10.5$ ,  $^3J(3a,4)=5.0$ ,  $\text{CH}(3a)$ ); 1.60 (*dtd*, 1H,  $^3J(3b,3a)=13.6$ ,  $^3J(3b,4)=6.3$ ,  $^3J(3b,2)=3.9$ ,  $\text{CH}(3b)$ ); 1.41-1.35 (*m*, 1H,  $\text{CH}(4a)$ ); 1.34-1.25 (*m*, 1H,  $\text{CH}(4b)$ ); 1.15 (*t*, 3H,  $^3J(7,6)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(7)$ ); 0.89 (*t*, 3H,  $^3J(5,4)_{\text{obs.}}=7.3$ ,  $\text{CH}_3(5)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

175.56 (C(1)); 142.07 (C(9)); 128.67 (2C, C(11)); 128.07 (C(12)); 126.64 (2C, C(10)); 74.70 (C(8)); 60.89 (C(6)); 53.26 (C(2)); 29.64 (C(3)); 21.21 (C(4)); 14.49 (C(7)); 14.38 (C(5)).

Données analytiques de **426b** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.10

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

7.40-7.30 (*m*, 5H,  $\text{CH}(10)$ ,  $\text{CH}(11)$  et  $\text{CH}(12)$ ); 4.82 (*dd*, 1H,  $^3J(8,2)=7.6$ ,  $^3J(8,\text{OH})=5.7$ ,  $\text{CH}(8)$ ); 4.19 (*dq*, 1H,  $^2J(6a,6b)=13.9$ ,  $^3J(6a,7)=7.1$ ,  $\text{CHH}(6a)$ ); 4.17 (*dq*, 1H,  $^2J(6b,6a)=11.6$ ,  $^3J(6b,7)=7.1$ ,  $\text{CHH}(6b)$ ); 2.88 (*d*, 1H,  $^3J(\text{OH},8)=5.7$ ,  $\text{OH}$ ); 2.79 (*ddd*, 1H,  $^3J(2,3a)=9.9$ ,  $^3J(2,8)=7.6$ ,  $^3J(2,3b)=4.1$ ,  $\text{CH}(2)$ ); 1.66-1.56 (*m*, 1H,  $\text{CH}(3a)$  ou  $\text{CH}(3b)$ ); 1.37-1.27

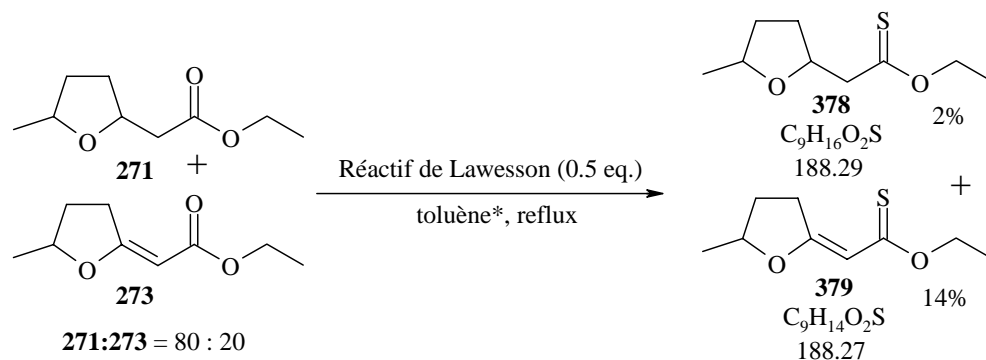
(*m*, 3H, CH(3a ou 3b), CH<sub>2</sub>(4)); 1.24 (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(7,6)=7.1, CH<sub>3</sub>(7)); 0.87 (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(5,4)<sub>obs.</sub>=7.1, CH<sub>3</sub>(5)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

175.87 (C(1)); 142.59 (C(9)); 128.88 (C(11)); 128.32 (2H, C(12)); 126.83 (2H, C(10)); 75.82 (C(8)); 60.99 (C(6)); 53.37 (C(2)); 32.10 (C(3)); 20.81 (C(4)); 14.62 (C(7)) 14.27 (C(5)).

## 22.23. Thionation des esters

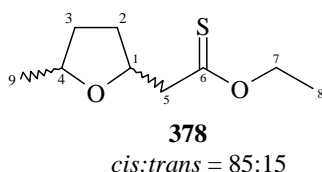
2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)thioacétate de *O*-éthyle (378) et (*E*)-2-(5-méthyl-dihydrofuran-2(3*H*)-ylidène)thioacétate de *O*-éthyle (379) <sup>[260, 261]</sup>



### Méthode 1 :

L'ester **271** (3.1 g, 18 mmol, en présence d'environ 20% de **273**) ainsi que le réactif de Lawesson (3.64 g, 9 mmol) sont mélangés dans 150 mL de toluène\*. Le mélange est porté à reflux pendant 23 heures puis est refroidi. Un solide blanc est filtré deux fois puis, le solvant est concentré à l'évaporateur rotatif, 7.1 g d'un mélange huile/solide sont obtenus. Ce mélange est purifié deux fois sur colonne avec hexane : AcOEt (97 : 3) pour éluant. On isole d'abord **379** (0.48 g, 2.6 mmol, 14%) puis **378** (80 mg, 0.4 mmol, 2%).

Données analytiques de **378** :



R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 95:5)= 0.31

IR (film. KBr):

2970<sub>vs</sub>, 2871<sub>s</sub>, 2873<sub>m</sub>, 1445<sub>m</sub>, 1372<sub>m</sub>, 1372<sub>s</sub>, 1300<sub>vs</sub>, 1260<sub>vs</sub>, 1201<sub>vs</sub>, 1170<sub>s</sub>, 1091<sub>vs</sub>, 1020<sub>s</sub>, 923<sub>w</sub>, 911<sub>w</sub>, 879<sub>vw</sub>, 810<sub>vw</sub>.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère majoritaire *cis*-**378** :

4.51 (*q*, 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 4.37 (*quint*, 1H,  $^3J(1,2)_{\text{obs.}}=^3J(1,5)_{\text{obs.}}=6.6$ ,  $\text{CH}(1)$ ); 4.00 (*dquint*, 1H,  $^3J(4,3b)_{\text{obs.}}=7.6$ ,  $^3J(4,9)=^3J(4,3a)_{\text{obs.}}=6.1$ ,  $\text{CH}(4)$ ); 3.07 (*dd*, 1H,  $^2J(5a,5b)=14.1$ ,  $^3J(5a,1)=6.5$ ,  $\text{CHH}(5a)$ ); 2.85 (*dd*, 1H,  $^2J(5b,5a)=14.1$ ,  $^3J(5b,1)=6.8$ ,  $\text{CHH}(5b)$ ); 2.10-1.95 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(3b)$  et  $\text{CHH}(2a)$ ); 1.73-1.65 (*m*, 1H,  $\text{CHH}(2b)$ ); 1.54-1.45 (*m*, 1H,  $\text{CHH}(3a)$ ); 1.41 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 1.24 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

*cis*-**378** :

220.73 (C(6)); 76.07 (C(1)); 75.25 (C(4)); 68.60 (C(7)); 54.00 (C(5)); 33.00 (C(3)); 31.27 (C(2)); 21.87 (C(9)); 14.00 (C(8)).

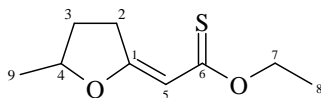
APCI $^+$ -SM :

188.9 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

HR-SM :

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : calculée= 211.07687, trouvée= 211.07637

Données analytiques de **379** :



**379**

$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.39

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère majoritaire:

6.12 ( $\approx t$ , 1H,  $^4J(5,3)_{\text{obs.}}=1.7$ ,  $\text{CH}(5)$ ); 4.55 (*dquint*, 1H,  $^3J(1,2a)_{\text{obs.}}=8.1$ ,  $^3J(1,2b)_{\text{obs.}}=^3J(1,9)=6.2$ ,  $\text{CH}(1)$ ); 4.50 (*q*, 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 3.40 (*dddd*, 1H,  $^2J(3b,3a)=18.9$ ,  $^3J(3b,2a)_{\text{obs.}}=9.1$ ,  $^3J(3b,2b)_{\text{obs.}}=4.1$ ,  $^4J(3b,5)_{\text{obs.}}=1.4$ ,  $\text{CHH}(3b)$ ); 2.96 (*dtd*, 1H,  $^2J(3a,3b)=18.9$ ,  $^3J(3a,2a)=^3J(3a,2b)=9.10$ ,  $^4J(3a,5)_{\text{obs.}}=1.9$ ,  $\text{CHH}(3a)$ ); 2.22 (*m*, 1H,  $\text{CHH}(2b)$ ); 1.66 (*m*, 1H,  $\text{CHH}(2a)$ ); 1.37 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 1.36 (*d*, 3H,  $^3J(9,1)=6.2$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère majoritaire:

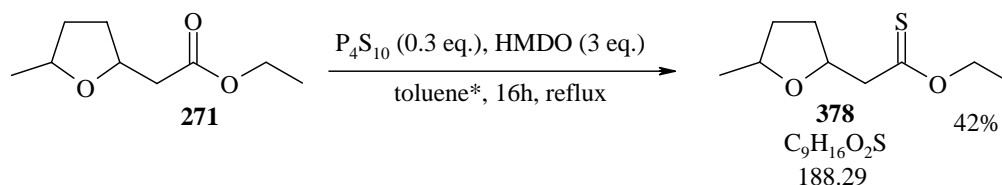
210.38 (C(6)); 175.99 (C(4)); 105.38 (C(5)); 80.90 (C(1)); 66.80 (C(7)); 33.10 (C(3)); 31.48 (C(2)); 20.81 (C(9)); 14.46 (C(8)).

Isomère minoritaire:

208.47 (C(6)); 168.94 (C(4)); 102.60 (C(5)); 84.21 (C(1)); 67.04 (C(7)); 33.36 (C(3)); 31.26 (C(2)); 20.87 (C(9)); 14.33 (C(8)).

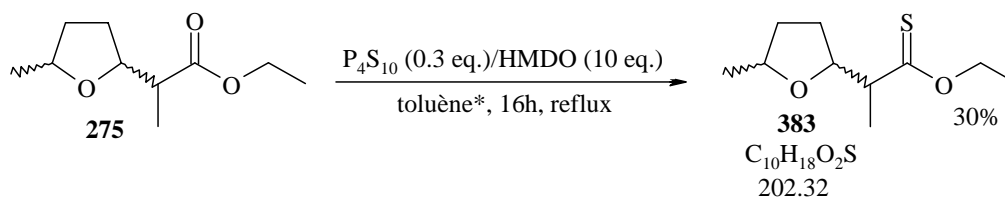
APCI $^+$ -SM :

187.1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

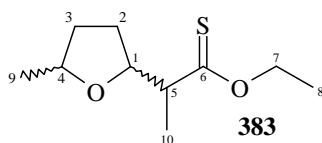
Méthode 2 : <sup>[264]</sup>

Sous argon, 260 mL toluène\* sont chauffés à 100°C. Du P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> (3.92 g, 8.8 mmol) et HMDO (19 mL, 88.2 mmol) sont ajoutés. Après 10 minutes, la mixture est portée à reflux et l'ester **271** (5.0 g, 29 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après 16 heures de reflux, le mélange est refroidi à 0°C puis, 20 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 5% sont ajoutés. La phase aqueuse est reprise par 200 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées, puis l'Et<sub>2</sub>O évaporé. Le toluène est distillé sous 20 mmHg (pas à sec, une CCM révèle que des traces de produit ont été distillées avec le toluène). Sur l'huile non distillée (9.98 g), la conversion en **271** est estimée à 60% par RMN <sup>1</sup>H. Cette huile est purifiée sur colonne avec 190 g de silice et un gradient d'élution de l'hexane pur à hexane : Et<sub>2</sub>O (90 : 10). La première fraction contient 12.16 mmol (42%) du thionio-ester **378**, en présence d'hexane. La deuxième fraction de contient le produit de départ **271** (700 mg, 0.41 mmol, 14%).

Les données analytiques de **378** sont les mêmes que précédemment.

2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)propanethioate de *O*-éthyle (**383**) <sup>[264]</sup>

Sous une atmosphère d'argon, 27 mL de toluène\* sont portés à reflux. Le HMDO (1.7 mL, 8.1 mmol) puis P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> (0.36 g, 0.81 mmol) sont ajoutés. Après deux minutes, l'ester **275** (0.5 g, 2.7 mmol) est ajouté. Le mélange est agité pendant 16 heures. Après refroidissement à 20°C, 20 mL de NaHCO<sub>3</sub> (10% aqueux) sont ajoutés. Après filtration sur celite, la phase aqueuse est extraite par deux fois 20 mL d'Et<sub>2</sub>O, puis, les phases organiques réunies sont lavées par 20 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et l'Et<sub>2</sub>O concentré à l'évaporateur rotatif. Le toluène est distillé à 30°C sous 40 mmHg. L'huile obtenue est purifiée avec 50 g de gel de silice avec hexane : Et<sub>2</sub>O (90 : 10) comme éluant. La première fraction contient 80 mg de l'isomère 1 *cis* de **383b** (0.40 mmol, 15%), la deuxième fraction contient 80 mg (0.40 mmol, 15%) de l'isomère 2 *cis* **383a**, la troisième 70 mg (0.38 mmol, 14%) du premier isomère de **275** n'ayant pas réagi (isomère 2 *cis* de **275a**), la quatrième 50 mg (0.27 mmol, 10%) du deuxième isomère de **275** n'ayant pas réagi (isomère 1 *cis* de **275b**).

Données analytiques de **383** :

Sur le mélange d'isomères :

CG, les quatre couples d'énantiomères sont visibles: Programme 2

Temps de rétention : 6.409 min., 36%, isomère 1 *cis*-**383b**Temps de rétention : 6.476 min., 4%, isomère 1 *trans*-**383c**Temps de rétention : 6.581 min., 58%, isomère 2 *cis*-**383a**Temps de rétention : 6.850 min., 2%, isomère 2 *trans*-**383d**Isomère 1 *cis*-**383b** : $R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.30RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

4.51 (*q*, 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 4.00-3.95 (*m*, 2H,  $^3J(1,5)=8.6$ ,  $\text{CH}(1)$  et  $\text{CH}(4)$ ); 2.90 (*dq*, 1H,  $^3J(5,1)=8.6$ ,  $^3J(5,10)=6.8$ ,  $\text{CH}(5)$ ); 1.99-1.88 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(3a)$  et  $\text{CHH}(2a)$ ); 1.72-1.65 (*m*, 1H,  $\text{CHH}(2b)$ ); 1.47-1.40 (*m*, 1H,  $\text{CHH}(3b)$ ); 1.39 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 1.34 (*d*, 3H,  $^3J(10,5)=6.8$ ,  $\text{CH}_3(10)$ ); 1.22 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)_{\text{obs.}}=6.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

225.80 (C(6)); 82.30 (C(1)); 75.61 (C(4)); 67.79 (C(7)); 56.74 (C(5)); 32.74 (C(3)); 29.53 (C(2)); 21.43 (C(9)); 18.04 (C(10)); 13.53 (C(8)).

APCI $^+$ -SM:

234.9 (16,  $[\text{M}+\text{MeOH}]^+$ ); 204.9 (12,  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ ); 203.9 (12,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); 202.9 (100,  $[\text{M}]^+$ ).

EI $^+$ -SM:

203.11 (7,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 173.14 (4,  $[\text{M} - \text{Et}]^+$ ), 169.14 (19), 156.02 (51,  $[\text{M} - \text{EtOH}]^+$ ), 141.08 (14), 117.06 (30), 99.09 (98), 98.09 (82), 85.12 (66), 83.12 (14), 67.11 (100), 57.15 (69).

Isomère 2 *cis*-**383a** : $R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.25RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

4.55 (*dq*, 1H,  $^2J(7a,7b)=11.0$ ,  $^3J(7a,8)=7.1$ ,  $\text{CHH}(7a)$ ); 4.51 (*dq*, 1H,  $^2J(7b,7a)=11.0$ ,  $^3J(7b,8)=7.1$ ,  $\text{CHH}(7b)$ ); 4.11 ( $\approx dt$ , 1H,  $^3J(1,5)=8.0$ ,  $^3J(1,2a)$  et  $2b)=6.8$ ,  $\text{CH}(1)$ ); 3.98 ( $\approx quint$ , 1H,  $^3J(4,3a)$  ou  $3b)_{\text{obs.}}=7.3$ ,  $^3J(4,3b)$  ou  $3a)_{\text{obs.}}=^3J(4,9)=6.1$ ,  $\text{CH}(4)$ ); 2.93 (*dq*, 1H,  $^3J(5,1)=8.0$ ,  $^3J(5,10)=6.9$ ,  $\text{CH}(5)$ ); 2.03-1.89 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(3a)$  et  $\text{CHH}(2a)$ ); 1.73-1.64 (*m*, 1H,  $^3J(2a,1)=6.8$ ,  $\text{CHH}(2b)$ ); 1.47-1.38 (*m*, 1H,  $\text{CHH}(3b)$ ); 1.39 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 1.19 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ); 1.16 (*d*, 3H,  $^3J(10,5)=6.9$ ,  $\text{CH}_3(10)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

226.45 (C(6)); 82.53 (C(1)); 75.50 (C(4)); 67.90 (C(7)); 55.89 (C(5)); 32.63 (C(3)); 28.66 (C(2)); 21.43 (C(9)); 16.56 (C(10)); 13.54 (C(8)).

APCI $^+$ -SM:

234.9 (3,  $[\text{M}+\text{MeOH}]^+$ ); 204.9 (6,  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ ); 203.9 (10,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); 202.9 (100,  $[\text{M}]^+$ ); 201.1 (10,  $[\text{M} - 2\text{H}]^+$ ).

EI $^+$ -SM:

204.15 (8,  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ ), 203.06 (69,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 202.03 (13,  $[\text{M}]^+$ ), 173.14 (6,  $[\text{M} - \text{Et}]^+$ ), 169.12 (28), 156.02 (76,  $[\text{M} - \text{EtOH}]^+$ ), 141.13 (16), 117.06 (27), 99.09 (100), 98.09 (60), 85.13 (89), 83.10 (16), 67.12 (94), 57.09 (69).

Sur le mélange d'isomères de **383** :

HR-SM :

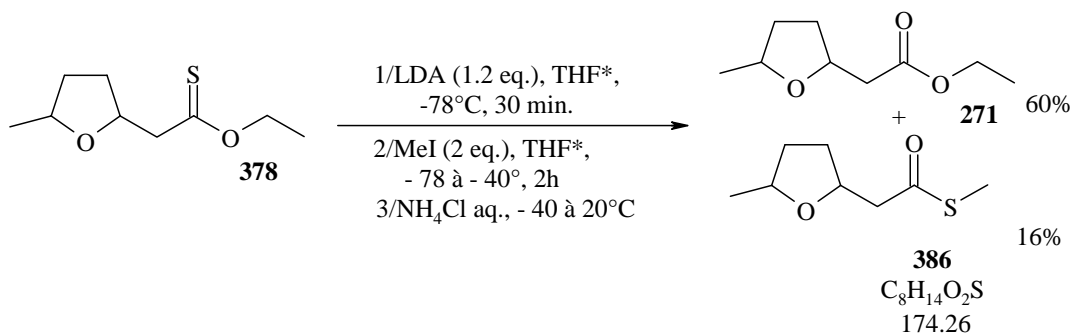
$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : calculée= 225.09252, trouvée= 225.09254

## 22.24. Alkylation des thione-esters

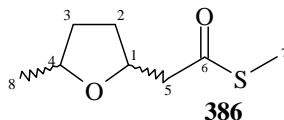
### 22.24.1. Composés obtenus avec LDA

#### 2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)thioacétate de *S*-méthyle (**386**)

Sous argon, une solution de 3 mL de THF\* et de *i*Pr $_2$ NH (0.21 mL, 1.49 mmol) est agitée et refroidie à 5°C. Du *n*-BuLi (1.6 M, 0.8 mL, 1.28 mmol) est ajouté goutte à goutte. 30 minutes après, le mélange est refroidi à -78°C et le thione-ester **378** (0.2 g, 1.06 mmol) est ajouté goutte à goutte dans 3 mL de THF\*. Après 30 minutes à -78°C, du MeI (0.13 mL, 2.0 mmol) est ajoutée goutte à goutte dans 1 mL de THF\*, par portions (grosse exothermicité). Le mélange remonte à -40°C en une heure puis est agité encore une heure à -40°C. On ajoute 10 ml d'une solution saturée en NH $_4$ Cl. La phase aqueuse est extraite par trois fois 10 ml d'Et $_2$ O. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO $_4$  puis filtrées. On obtient 180 mg d'une huile qui est purifiée sur colonne (10 g de silice) avec pour éluant hexane : Et $_2$ O par gradient croissant en Et $_2$ O. On isole **386** (30 mg, 0.17 mmol, 16%), puis **271** (110 mg, 64 mmol, 60%).



Données analytiques de **386** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.21

IR (film. KBr):

2969s, 2930m, 2872m, 1690vs, 1445w, 1417w, 1374w, 1342m, 1312w, 1283w, 1181vw, 1121m, 1088s, 1017s, 918vw, 881vw, 760w.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères 65:35.

4.44 (*≈quint*, 1H,  $^3J(1',2')$ obs.=  $^3J(1',5')\approx 6.8$ , CH(1')); 4.25 (*≈quint*, 1H,  $^3J(1,2)$ obs.=  $^3J(1,5)=6.6$ , CH(1)); 4.15-4.09 (*qm*, 1H,  $^3J(4',8')$ =6.1, CH(4')); 3.96 (*≈dq*quint, 1H,  $^3J(4,3a)$ obs.=7.4,  $^3J(4,3b)$ obs.=  $^3J(4,8)=6.1$ , CH(4)); 2.89 (*dd*, 1H,  $^2J(5a,5b)=14.6$ ,  $^3J(5a,1)=6.7$ , CHH(5a)); 2.87 (*dd*, 1H,  $^2J(5a',5b')=14.5$ ,  $^3J(5a',1')\approx 6.8$ , CHH(5a')); 2.66 (*dd*, 1H,  $^2J(5b,5a)=14.6$ ,  $^3J(5b,1)$ obs.=6.3, CHH(5b)); 2.45 (*dd*, 1H,  $^2J(5b',5a')=14.5$ ,  $^3J(5b',1')$ obs.=6.1, CHH(5b')); 2.30 (*s*, 6H, , CH<sub>3</sub>(7) et CH<sub>3</sub>(7')); 2.17-1.95 (*m*, 4H, CHH(3a), CHH(3a'), CHH(2a), CHH(2a')); 1.67-1.59 (*m*, 2H, CHH(2b), CHH(2b')); 1.55-1.43 (*m*, 2H, CHH(3b), CHH(3b')); 1.23 (*d*, 3H,  $^3J(8,4)=6.1$ , CH<sub>3</sub>(8)); 1.20 (*d*, 3H,  $^3J(8',4')=6.1$ , CH<sub>3</sub>(8')).

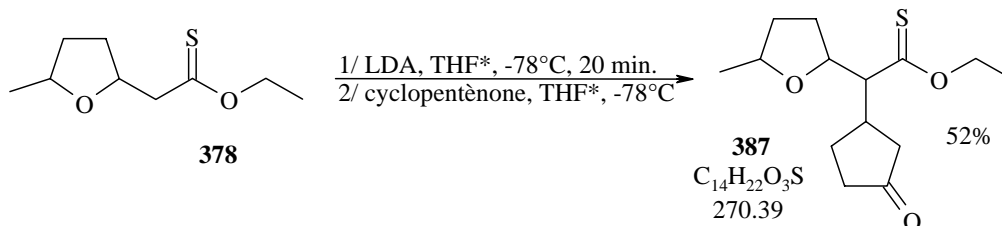
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

197.41 (C(6) et C(6')); 75.71 (C(4)); 75.49 (C(1)); 75.02 et 74.98 (C(1') et C(4')); 50.37 (C(5)); 50.04 (C(5')); 33.42 (C(3')); 32.54 (C(3)); 31.94 (C(2')); 31.12 (C(2)); 21.40 (C(8)); 21.16 (C(8')); 11.61 (C(7) et C(7')).

APCI<sup>+</sup>-SM:

174.9 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 172.9 (72, [M-1]<sup>+</sup>) 171.0 (12, [M-3]<sup>+</sup>), 144.9 (12, [M-29]<sup>+</sup>), 127.0 (12, [M-47]<sup>+</sup>), 85.0 (100, [M-89]<sup>+</sup>).

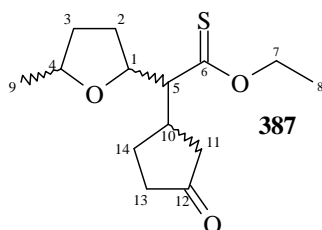
2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)-2-(3-oxocyclopentyl)thioacétate de *O*-éthyle (387) <sup>[265]</sup>



Une solution de diisopropylamine (0.21 mL, 1.49 mmol) dans 3 mL de THF\* est refroidie à 0°C sous une atmosphère d'argon. Du *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 0.8 mL, 1.29 mmol) est ajouté goutte à goutte et le mélange est agité 30 minutes. Le mélange est refroidi à -78°C et le thione-ester **378** (200 mg, 1.06 mmol, 2,5-*cis* : 2,5-*trans* = 90 : 10) est ajouté goutte à goutte dans 3 mL de THF\*. Après 30 minutes à -78°C, la cyclopent-2-en-1-one (0.13 mL, 1.59 mmol) est ajouté goutte à goutte dans 1 mL de THF\*. La température remonte lentement à -40°C en une heure et est maintenue à cette température encore une heure. 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NH<sub>4</sub>Cl sont ajoutés ainsi que 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est reprise deux fois par 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont lavées par une 10mL d'une solution de NaCl saturé, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient 360 mg d'une huile. L'huile est purifiée sur colonne (30 g de silice), avec un mélange hexane : Et<sub>2</sub>O (90 : 10) pour éluant. La première fraction contient **378** de départ (40 mg, 0.21 mmol, 2,5-*cis* : 2,5-*trans* = 70 : 30). Le composé **387** est ensuite

isolé sous forme d'huile jaune (150 mg, 55 mmol, 52%), deux couples d'énantiomères sont présents.

Données analytiques de **387** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.27

IR (film. KBr):

2969s, 2934w, 2873w, 1744vs, 1459vw, 1402vw, 1372w, 1314m, 1292m, 1228m, 1192m, 1162s, 1088m, 1017w, 894vw.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

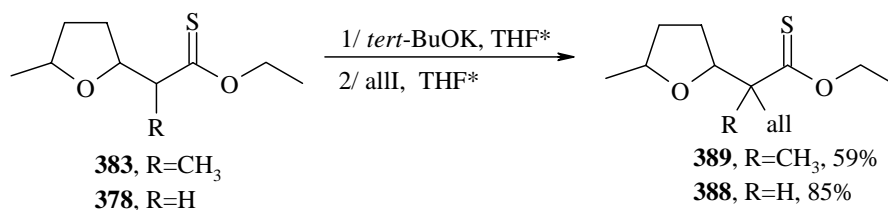
2 isomères majoritaires  $\approx$  75:25.

4.500 (*dq*, 1H,  $^2J(7a',7b')=12.1$ ,  $^3J(7a',8')=7.1$ , *CHH*(7a')); 4.477 (*dq*, 1H,  $^2J(7b',7a')=12.1$ ,  $^3J(7b',8')=7.1$ , *CHH*(7b')); 4.470 (*dq*, 1H,  $^2J(7a,7b)=12.1$ ,  $^3J(7a,8)=7.1$ , *CHH*(7a)); 4.468 (*dq*, 1H,  $^2J(7b,7a)=12.1$ ,  $^3J(7b,8)=7.1$ , *CHH*(7b)); 4.29 (*ddd*, 1H,  $^3J(1',5')$  et  $^3J(1',2a')$  et  $^3J(1',2b')$  = 9.2 et 7.4 et 6.3, *CH*(1')); 4.13 ( $\approx dt$ , 1H,  $^3J(1,5)=9.0$ ,  $^3J(1,2)\approx 7.8$ , *CH*(1)); 4.08-3.93 (*m*, 2H,  $^3J(9,4)=^3J(9',4')=6.1$ , *CH*(4), *CH*(4')); 2.79-2.58 (*m*, 2H, *CH*(10), *CH*(10')); 2.38-2.23 (*m*, 6H, *CHH*(14a), *CHH*(13a), *CHH*(11a), *CHH*(14a'), *CHH*(13a'), *CHH*(11a')); 2.22-2.18 (*m*, 4H, *CHH*(13b), *CHH*(11b), *CHH*(13b'), *CHH*(11b')); 2.02-1.88 (*m*, 4H, *CHH*(2a), *CHH*(3a), *CHH*(2a'), *CHH*(3a')); 1.78-1.67 (*m*, 4H, *CHH*(2b), *CHH*(14b), *CHH*(2b'), *CHH*(14b')); 1.48-1.38 (*m*, 2H, *CHH*(3b), *CHH*(3b')); 1.371 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3$ (8)); 1.368 (*t*, 3H,  $^3J(8',7')=7.1$ ,  $\text{CH}_3$ (8')); 1.19 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ ,  $\text{CH}_3$ (9)); 1.17 (*d*, 3H,  $^3J(9',4')=6.1$ ,  $\text{CH}_3$ (9')).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

221.93 et 218.61 (C(12) et C(6)); 222.08 et 218.58 (C(12') et C(6')); 80.63 (C(1)); 80.29(C(1')); 75.78 (C(4)); 75.11 (C(4')); 67.81 (C(7)); 66.71 (C(7')); 65.79 (C(5)); 65.39 (C(5')); 44.54 (C(11')); 42.41 (C(11)); 40.24 (C(10')); 40.08 (C(10)); 38.76 (C(13)); 38.03 (C(13')); 33.23 (C(3')); 32.34 (C(3)); 29.68 (C(2)); 28.26 (C(2')); 28.22 (C(14)); 27.17 (C(14')); 21.40 (C(9)); 21.07 (C(9')); 13.53 (C(8) et C(8')).

### 22.24.2. Alkylation *via* des thione-énolates générées par *tert*-BuOK <sup>[266]</sup>



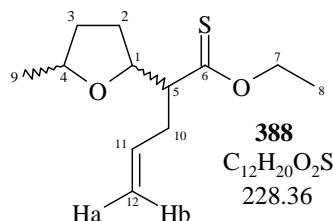
2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-ènethioate de O-éthyle (388)

Sous une atmosphère d'argon, le thione-ester **378** (0.2 g, 1.06 mmol) est dissous dans 4 mL de THF\*. Le mélange est agité et refroidi à -78°C. Le *tert*-BuOK (155 mg, 1.38 mmol) dans 2 mL de THF\* est ajoutée goutte à goutte par portions le long de la paroi froide du ballon. Après 15 minutes à -78°C, la remonte à -10°C. Après 6 minutes à -10°C, la solution est refroidi de nouveau à -78°C. Après 10 minutes à -78°C, l'iodure d'allyle (0.13 mL, 1.38 mmol) est ajoutée goutte à goutte par portions le long de la paroi froide du ballon. Le mélange remonte à -10 °C en deux heures et 10 mL d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl sont ajoutés, ainsi que 15 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est extraite par deux fois 15 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont lavées par 15 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrées. L'évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif donne une huile jaune. Cette huile est purifiée sur colonne (30 g de silice, hexane: Et<sub>2</sub>O par gradient). Deux taches sont visibles en CCM, chacune contient deux couples d'énantiomères différents de **388**. La fraction 1 contient la première tache seule contenant **388**, 120 mg (0.53 mmol, 50%) soient les deux couples d'énantiomères majoritaires (70 : 30).

La fraction 2 contient les deux taches contenant **388**, soit les quatre couples d'énantiomères. Cette deuxième fraction est repurifiée sur silice, on isole 14 mg (0.06 mmol, 6%) des deux couples d'énantiomères majoritaires déjà isolés dans la fraction 1. Ensuite, la deuxième tache est isolée (7 mg, 0.03 mmol, 3%), soit les deux couples d'énantiomères minoritaires (65 :35). Le rendement global en **388** est de 59%.

Tache 1 : 2 couples d'énantiomères majoritaires de **388** (70:30), 56% :

Données analytiques de **388** :



R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 90:10)= 0.47

IR (film. KBr):

3076<sub>vw</sub>, 2974<sub>vs</sub>, 2870<sub>m</sub>, 1639<sub>v</sub> (traces d'ester), 1444<sub>m</sub>, 1386<sub>m</sub>, 1292<sub>m</sub>, 1251<sub>vs</sub>, 1193<sub>s</sub>, 1165<sub>s</sub>, 1145<sub>w</sub>, 1092<sub>vs</sub>, 1017<sub>s</sub>, 973<sub>vw</sub>, 915<sub>m</sub>, 860<sub>vw</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

5.84-5.74 (*m*, 2H, <sup>3</sup>J(11,12b)=<sup>3</sup>J(11',12b')=17.0, <sup>3</sup>J(11,12a)=<sup>3</sup>J(11',12a')=10.2, CH(11) et CH(11')); 5.00 (*≈dq*, 2H, <sup>3</sup>J(12b,11)=<sup>3</sup>J(12b',11')=17.0, <sup>3</sup>J(12b,12a)=<sup>3</sup>J(12b',12a')*≈*<sup>3</sup>J(12b,10)=<sup>3</sup>J(12b',10b')*obs.**≈*1.5, CHH(12b) et CHH(12b')); 4.94 (*dd*, 2H, <sup>3</sup>J(12a,11)=<sup>3</sup>J(12a',11')=10.2, <sup>2</sup>J(12a,12b)=<sup>2</sup>J(12a',12b')*obs.**≈*1.0, CHH(12a) et CHH(12a')); 4.50 (*q*, 4H, <sup>3</sup>J(7,8)=<sup>3</sup>J(7',8')=7.1, CH<sub>2</sub>(7) et CH<sub>2</sub>(7')); 4.14 (*dt*, 1H, <sup>3</sup>J(1',5')=9.0 et <sup>3</sup>J(1',2')*obs.*=6.7, CH(1')); 4.03 (*dt*, 1H, <sup>3</sup>J(1,5)=8.2 et <sup>3</sup>J(1,2)*obs.*=6.0, CH(1)); 4.04-3.94 (*m*, 2H, *Jobs.*=6.1, CH(4'), CH(4)); 2.94-2.86 (*m*, 2H, CH(5), CH(5')); 2.72-2.66 (*m*, 2H, CHH(3a) et CHH(3a')); 2.54-2.46 (*m*, 2H, CHH(3b) et CHH(3b')); 2.04-1.83 (*m*, 4H, CHH(2a), CHH(2a'), CHH(10a), CHH(10a')); 1.75-1.62 (*m*, 2H, CHH(10b), CHH(10b'));

1.48-1-39 (*m*, 2H, CHH(2b), CHH(2b')); 1.37 (*t*, 6H,  $^3J(8,7)=^3J(8',7')=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8) et CH<sub>3</sub>(8')); 1.21 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ , CH<sub>3</sub>(9)); 1.20 (*d*, 3H,  $^3J(9',4')=6.1$ , CH<sub>3</sub>(9')).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

223.50 et 223.45 (C(6) et C(6')); 135.47 (C(11) et C(11')); 116.18 et 116.15 (C(12) et C(12')); 81.31 et 81.05 (C(1) et C(1')); 75.65 et 74.98 (C(4) et C(4')); 67.60 (C(7) et C(7')); 62.34 et 62.04 (C(5) et C(5')); 37.04 et 37.09 ((C(3) et C(3'))); 33.44 et 32.58 (C(2) (C(2'))); 30.15 et 29.42 ((C(10) et C(10'))); 21.47 et 21.05 (C(9) et C(9')); 13.58 (C(8) et C(8')).

APCI<sup>+</sup>-SM :

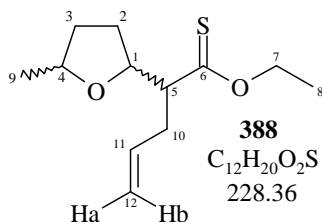
229.9 (14, [M+H]<sup>+</sup>), 228.9 (100, [M]<sup>+</sup>).

HR-SM :

[M+Na]<sup>+</sup> : calculée= 251.10817, trouvée= 251.10731

Tache 2 : 2 couples d'énantiomères minoritaires de **388** (65:35), 3% :

Données analytiques de **388** :



R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 90:10)= 0.35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

5.76-5.65 (*m*, 2H,  $^3J(11,12b)=^3J(11',12b')=17.0$ ,  $^3J(11,12a)=^3J(11',12a')=10.1$ , CH(11) et CH(11')); 5.02 (*dm*, 2H,  $^3J(12b,11)=^3J(12b',11')=17.0$ , CHH(12b) et CHH(12b')); 4.95 (*dm*, 2H,  $^3J(12a,11)=^3J(12a',11')=10.1$ , CHH(12a) et CHH(12a')); 4.62-4.49 (*m*, 2H,  $^3J(7',8')=7.1$ , CH<sub>2</sub>(7')); 4.58 (*dq*, 1H,  $^2J(7a,7b)=11.0$ ,  $^3J(7a,8)=7.1$ , CHH(7a)); 4.53 (*dq*, 1H,  $^2J(7b,7a)=11.0$ ,  $^3J(7b,8)=7.1$ , CHH(7b)); 4.25 (*≈td*, 1H,  $^3J(1',5')=^3J(1',2a'$  ou  $2b')$  *obs.* ≈8.1 et  $^3J(1',2b'$  ou  $2a')$  *obs.* =6.5, CH(1')); 4.13-4.05 (*m*, 2H, CH(1) et CH(4')); 3.97 (*≈dq* *quint*, 1H,  $^3J(4,3a$  ou  $3b)$  *obs.* =7.3,  $^3J(4,3b$  ou  $3a)$  *obs.* = $^3J(4,9)=6.1$ , CH(4)); 3.00 (*≈ddd*, 1H,  $^3J(5',10a'$  ou  $10b')$  *obs.* =10.3,  $^3J(5',1')=8.1$ ,  $^3J(5',10b'$  ou  $10a')$  *obs.* =4.0, CH(5')); 2.95 (*ddd*, 1H,  $^3J(5,10a$  ou  $10b)$  *obs.* =10.6,  $^3J(5,1)$  *obs.* =8.1,  $^3J(5,10b$  ou  $10a)$  *obs.* =4.0, CH(5)); 2.55-2.40 (*m*, 2H, CHH(3a) et CHH(3a')); 2.36-2.22 (*m*, 2H, CHH(3b) et CHH(3b')); 2.10-2.01 (*m*, 2H, CHH(2a'), CHH(10a')); 2.00-1.90 (*m*, 2H, CHH(2a), CHH(10a)); 1.80-1.64 (*m*, 2H, CHH(10b), CHH(10b')); 1.50-1.42 (*m*, 2H, CHH(2b), CHH(2b')); 1.38 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8)); 1.38 (*t*, 3H,  $^3J(8',7')=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8')); 1.20 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.1$ , CH<sub>3</sub>(9)); 1.19 (*d*, 3H,  $^3J(9',4')$  *obs.* ≈6.4 CH<sub>3</sub>(9')).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

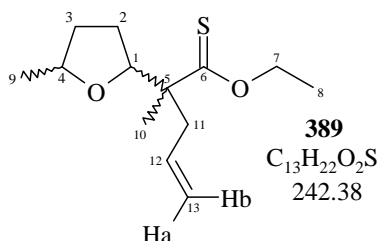
224.23 et 224.04 (C(6) et C(6')); 135.08 (C(11) et C(11')); 116.48 (C(12) et C(12')); 81.94 et 81.14 (C(1) et C(1')); 75.40 et 74.84 (C(4) et C(4')); 67.82 (C(7) et C(7')); 61.74 et 61.43 (C(5) et C(5')); 35.84 et 35.46 ((C(3) et C(3'))); 33.53 et 32.50 (C(2) (C(2'))); 30.02 et 29.12 ((C(10) et C(10'))); 21.45 et 21.09 (C(9) et C(9')); 13.62 (C(8) et C(8')).

APCI<sup>+</sup>-SM :229.9 (12, [M+H]<sup>+</sup>), 229.0 (100, [M]<sup>+</sup>), 193.2 (7), 183 (7).2-Méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-ènethioate O-éthyle (389)

Sous argon, 185.5 mg (1.65 mmol) de *tert*-BuOK et 4 mL de THF\* sont introduits dans un bicol de 50 mL surmonté d'un thermomètre et muni d'un agitateur magnétique et d'un septum. Le mélange est refroidi à -78 °C et le thione-ester **383** (210 mg, 1.04 mmol) dans 2 mL de THF\* est ajouté le long de la paroi à la solution de *tert*-BuOK refroidie à -78 °C. Pendant l'addition (25 minutes), la température est maintenue entre -78 °C et -74 °C. Après 45 minutes d'agitation à -78 °C, 0.15 mL (1.66 mmol) d'iodure d'allyle sont ajoutés le long de la paroi au mélange réactionnel. La solution est laissée sous agitation dans le bain acétone/azote liquide sans addition d'azote liquide. A -30 °C le bain est retiré et à -2 °C, 13 mL d'une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée sont ajoutés au mélange réactionnel. La solution est transvasée dans une ampoule à décanter de 50 mL et le bicol est rincé avec 2 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 15 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques réunies sont lavées avec 15 mL d'une solution de NaCl saturée, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrées. Les solvants évaporés, 290 mg sont récupérés. Cette huile est purifiée sur colonne (40 g de silice, hexane: Et<sub>2</sub>O par gradient croissant en Et<sub>2</sub>O). 212 mg (0.84 mmol, 85%) de **389** sont obtenus sous forme d'une huile jaune-claire, le rapport **389a** : **389b** est de 87 : 13.

La purification sur gel de silice n'étant pas nécessaire, le thione-ester **389** pure peut être obtenue avec un rendement quantitatif après l'évaporation du léger excès d'iodure d'allyle.

Note : en appliquant les mêmes conditions de températures que pour **378** (remontée à -10 °C pendant la formation de l'énolate) le rapport **389a** : **389b** est de 65 : 35.

Données analytiques de **389** :

CG : Programme 2

Temps de rétention : 9.043 min., 87%, isomère 1 *cis*-**389a**Temps de rétention : 9.124 min., 13%, isomère 1 *trans*-**389b***R<sub>f</sub>* (hexane/AcOEt 90:10)= 0.50. Isomère 1 *cis*-**389a***R<sub>f</sub>* (hexane/AcOEt 90:10)= 0.46. Isomère 1 *trans*-**389b**

IR (film. KBr):

3076<sub>w</sub>, 2975<sub>vs</sub>, 1733<sub>w</sub> (traces d'ester), 1639<sub>w</sub>, 1458<sub>m</sub>, 1387<sub>m</sub>, 1291<sub>m</sub>, 1252<sub>vs</sub>, 1193<sub>s</sub>, 1166<sub>s</sub>, 1145<sub>s</sub>, 1092<sub>vs</sub>, 1016<sub>s</sub>, 915<sub>s</sub>, 722<sub>vw</sub>, 620<sub>vw</sub>.RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):Isomère 1 *cis*-**389a** :

5.70 (*dddd*, 1H,  $^3J(12,13b)=17.0$ ,  $^3J(12,13a)=10.1$ ,  $^3J(12,11b)=8.1$ ,  $^3J(12,11a)=6.8$ , CH(12)); 5.03 (*ddt*, 1H,  $^3J(13b,12)=17.0$ ,  $^2J(13b,13a)=2.3$ ,  $^4J(13b,11b$  et  $11a)_{obs.}\approx 1.3$ , CHH(13b)); 5.00 (*ddt*, 1H,  $^3J(13a,12)=10.1$ ,  $^2J(13a,13b)=2.3$ ,  $^4J(13a,11b$  et  $11a)=1.0$ , CHH(13a)); 4.53 (*dq*, 1H,  $^2J(7a,7b)=11.1$ ,  $^3J(7a,8)=7.1$ , CH(7a)); 4.50 (*dq*, 1H,  $^2J(7b,7a)=11.1$ ,  $^3J(7b,8)=7.1$ , CH(7b)); 4.26 ( $\approx$ *dd*, 1H,  $^3J(1,2a)=6.8$ ,  $^3J(1,2b)\approx 8.0$ , CH(1)); 3.97 (*dquint*, 1H,  $^3J(4,3a)=8.2$ ,  $^3J(4,9)=^3J(4,3b)=6.0$ , CH(4)); 2.72 (*m*, 1H,  $^2J(11a,11b)=13.5$ ,  $^3J(11a,12)=6.8$ , CHH(11a)); 2.45 ( $\approx$ *ddt*, 1H,  $^2J(11b,11a)=13.5$ ,  $^3J(11b,12)=8.1$ ,  $^4J(11b,13a$  et  $13b)=1.0$ , CHH(11b)); 1.93 (*dddd*, 1H,  $^2J(3b,3a)=11.8$ ,  $^3J(3b,2b)=8.4$ ,  $^3J(3b,4)=6.0$ ,  $^3J(3b,2a)=4.7$ , CHH(3b)); 1.81 ( $\approx$ *ddt*, 1H,  $^2J(2b,2a)=12.8$ ,  $^3J(2b,3b)=8.4$ ,  $^3J(2b,1)\approx^3J(2b,3a)\approx 8.0$ , CHH(2b)); 1.69 (*dddd*, 1H,  $^2J(2a,2b)=12.8$ ,  $^3J(2a,3a)=9.3$ ,  $^3J(2a,1)=6.8$ ,  $^3J(2a,3b)=4.7$ , CHH(2a)); 1.40 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8)); 1.34 ( $\approx$ *ddt*, 1H,  $^2J(3a,3b)=11.8$ ,  $^3J(3a,2a)=9.3$ ,  $^3J(3a,4)\approx^3J(3a,2b)\approx 8.0$ , CHH(3a)); 1.24 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.0$ , CH<sub>3</sub>(9)); 1.21 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(10)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

Isomère 1 *cis*-**389a** :

226.3 (C(6)); 134.3 (C(12)); 117.4 (C(13)); 84.3 (C(1)); 75.5 (C(4)); 68.0 (C(7)); 57.6 (C(5)); 44.4 (C(11)); 33.4 (C(3)); 27.0 (C(2)); 20.7 (C(9)); 17.5 (C(10)); 13.5 (C(8)).

EI<sup>+</sup>-SM:

Isomère 1 *cis*-**389a** :

244.17 (2, [M+2H]<sup>+</sup>), 243.13 (17, [M+H]<sup>+</sup>), 227.09 (32, [M- CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 213.14 (60, [M- CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 169.12 (22), 157.09 (34), 155.10 (100), 153.22 (50), 129.12 (28), 85.18 (42), 67.11 (85).

Isomère 1 *trans*-**389b** :

244.17 (6, [M+2H]<sup>+</sup>), 243.07 (34, [M+H]<sup>+</sup>), 227.12 (32, [M- CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 213.08 (55, [M- CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 169.21 (22), 158.21 (40), 155.09 (81), 153.16 (46), 129.16 (33), 111.12 (26), 85.20 (55), 67.11 (100).

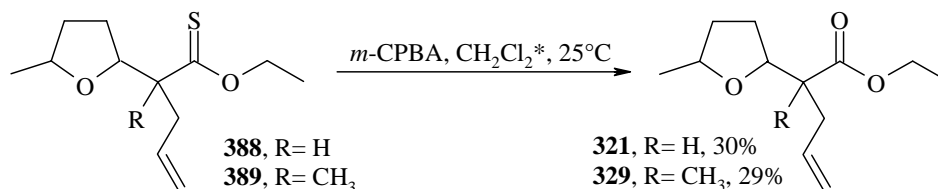
Sur le mélange d'isomères de **389** :

HR-SM:

[M+Na]<sup>+</sup>: calculée= 265.12382, trouvée= 265.12389

## 22.25. Régénération des esters à partir des thione-esters

### Méthode A, *m*-CPBA [269]



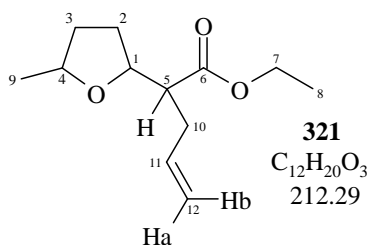
### 2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-énoate d'éthyle (**321**)

Sous argon, le thione-ester **388** sous forme de deux isomères 65 : 35 (100 mg, 0.44 mmol) est introduit dans un bicol de 25 mL contenant 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*. Sous agitation, 125 mg de *m*-CPBA à 70% (88 mg, 0.50 mmol) sont ajoutés par petites portions à la solution de **388**. Le mélange est agité pendant 4h30.

10 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée sont ajoutés au mélange. La phase organique est lavée avec 10 mL d'une solution de NaCl saturée, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et filtrée. Les solvants évaporés, 60 mg de produit brut sont récupérés.

L'huile obtenue est purifiée sur 6 g de gel de silice avec un gradient allant de l'hexane pur à hexane : AcOEt (90 : 10). Trois fractions sont récoltées. La fraction 1 contient des traces de thione-ester **378** n'ayant pas réagi (3 mg, 3%), la fraction 2 est **321** (26 mg, 0.12 mmol, 28%), la fraction 3 (5 mg) contient des isomères minoritaires de **321** et quelques impuretés.

Données analytiques de **321** :



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

2 isomères (65:35) :

5.82-5.71 (*ddm*, 2H, <sup>3</sup>J(11,12b)=<sup>3</sup>J(11',12b')=17.1, <sup>3</sup>J(11,12a)=<sup>3</sup>J(11',12a')=10.1, CH(11), CH(11')); 5.09-5.03 (*m*, 2H, <sup>3</sup>J(12b,11)=<sup>3</sup>J(12b',11')=17.1, CH(12b), CH(12b')); 5.00-4.97 (*m*, 2H, <sup>3</sup>J(12a,11)=<sup>3</sup>J(12a',11')=10.1, CH(12a), CH(12a')); 4.12 (*q*, 4H, <sup>3</sup>J(7,8)=<sup>3</sup>J(7',8')=7.1, CH<sub>2</sub>(7), CH<sub>2</sub>(7')); 4.06-3.91 (*m*, 4H, <sup>3</sup>J(4,9)=<sup>3</sup>J(4',9')=6.1, CH(4), CH(4'), CH(1), CH(1')); 2.58-2.40 (*m*, 6H, CH(5), CH(5'), CH<sub>2</sub>(10) et CH<sub>2</sub>(10')); 2.06-1.88 (*m*, 4H, CHH(2a), CHH(2a'), CHH(3a), CHH(3a')); 1.79-1.68 (*m*, 2H, CHH(2b), CHH(2b')); 1.50-1.36 (*m*, 2H, CHH(3b), CHH(3b')); 1.240 (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(8,7)=7.1, CH<sub>3</sub>(8)); 1.237 (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(8',7')=7.1, CH<sub>3</sub>(8')); 1.21 (*d*, 6H, <sup>3</sup>J(9,4)=<sup>3</sup>J(9',4')=6.1, CH<sub>3</sub>(9), CH<sub>3</sub>(9')).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

173.41 et 173.36 (C(6) et C(6')); 135.39 (C(11) et C(11')); 116.48 (C(12) et C(12')); 79.27 et 78.86 (C(1) et C(1')); 75.56 et 74.97 (C(4) et C(4')); 60.20 (C(7) et C(7')); 51.34 et 51.19 (C(5) et C(5')); 34.17 et 33.93 (C(3) et C(3')); 30.07 et 29.18 (C(10) et C(10')); 30.07 et 29.18 (C(2) et C(2')); 21.34 et 21.05 (C(9) et C(9')); 14.30 (C(8) et C(8')).

### 2-Méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-èneate d'éthyle (**329**)

Sous argon, le thione-ester **389** sous forme de deux isomères 87 : 13 (140.4 mg, 0.58 mmol) est introduit dans un bicol de 25 mL contenant 9 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*. Sous agitation, 159 mg de *m*-CPBA à 70% (110 mg, 0.64 mmol) sont ajoutés par petites portions à la solution de **389**. Le mélange est agité pendant 22 heures. La réaction étant suivie par CCM, 28.6 mg de *m*-CPBA à 70% (20 mg, 0.116 mmol) sont rajoutés au milieu réactionnel. L'analyse RMN révèle une conversion de 90%.

10 mL d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée sont ajoutés au mélange. La solution obtenue est encore agitée pendant 15 minutes et ensuite, transvasée dans une ampoule à décanter de 50 mL. La phase organique est lavée avec 10 mL d'une solution de NaCl saturée, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et filtrée. Les solvants évaporés, 96 mg de produit brut sont récupérés.

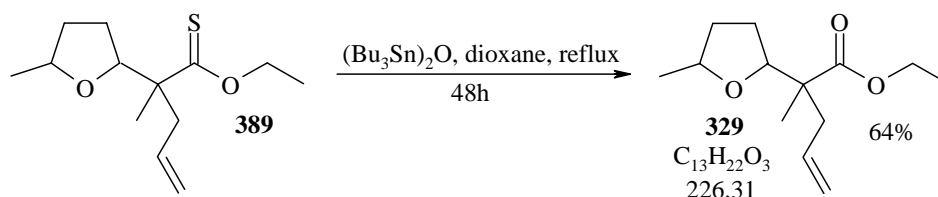
L'huile obtenue est purifiée sur 6 g de gel de silice avec un gradient allant de l'hexane pur à hexane : AcOEt (97 : 3). Deux fractions sont récoltées sous forme d'une huile jaune-claire. La

fraction 1 (37.7 mg) est **329** (0.167 mmol, 29%), la fraction 2 (8.5 mg) est un dérivé polaire de **329**.

Les données analytiques de **329** en CCM, CG et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont les mêmes que pour la méthode B ci-dessous.

### Méthode B, $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ <sup>[270]</sup>

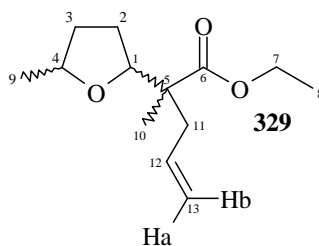
#### 2-Méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-énoate d'éthyle (**329**)



Sous argon, 10 mL de dioxane sont mis dans un bicol de 25 mL surmonté d'un réfrigérant et muni d'un septum et d'un agitateur magnétique. Le thione-ester **389** (200 mg, 0.822 mmol) et l'oxyde de *bis*-tri-*n*-butylétain (566 mg, 0.95 mmol) sont ajoutés au solvant. Le mélange est porté à reflux pendant 8h30. Une CCM indique que la conversion n'est pas totale, 0.43 mL (0.844 mmol) d'oxyde de *bis*-tri-*n*-butylétain et 2 mL de dioxane sont rajoutés au milieu réactionnel. Le mélange est porté à reflux pendant 16 heures puis, 0.43 mL (0.844 mmol) d'oxyde de *bis*-tri-*n*-butylétain et 2 mL de dioxane sont à nouveau ajoutés au mélange qui est ensuite chauffé à reflux pendant encore 24 heures. La CCM montre enfin une conversion totale.

L'huile obtenue est purifiée sur 15 g de gel de silice avec un gradient d'élution allant de l'hexane pur à hexane : AcOEt (95 : 5). 132 mg (66%) de **329** sont obtenus en présence de traces de *bis*-tri-*n*-butylétain.

Données analytiques de **329** :



CG : Programme 2

Temps de rétention : 7.001min., 90%, isomère 1 *cis*-**329a**

Temps de rétention : 7.067 min., 10%, isomère 1 *trans*-**329c**

$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.40. Isomère 1 *cis*-**329a**

$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.30. Isomère 1 *trans*-**329c**

IR (film, KBr):

3078 $\nu_w$ , 2975 $\nu_s$ , 2931 $s$ , 2873 $m$ , 1732 $\nu_s$ , 1641 $w$ , 1464 $m$ , 1379 $m$ , 1291 $m$ , 1218 $s$ , 1143 $s$ , 1093 $\nu_s$ , 1058 $m$ , 1022 $s$ , 916 $m$ , 859 $\nu_w$ , 662 $\nu_w$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère 1 *cis*

5.71 (*dddd*, 1H,  $^3J(12,13b)=17.0$ ,  $^3J(12,13a)=10.1$ ,  $^3J(12,11b)=8.0$ ,  $^3J(12,11a)=6.8$ ,  $\text{CH}(12)$ ); 5.04 (*ddt*, 1H,  $^3J(13b,12)=17.0$ ,  $^2J(13b,13a)=2.3$ ,  $^4J(13b,11b \text{ et } 11a)_{\text{obs.}} \approx 1.3$ ,  $\text{CHH}(13b)$ ); 5.02 (*ddt*, 1H,  $^3J(13a,12)=10.1$ ,  $^2J(13a,13b)=2.3$ ,  $^4J(13a,11b \text{ et } 11a)=1.0$ ,  $\text{CHH}(13a)$ ); 4.13 (*dq*, 1H,  $^2J(7a,7b)=10.8$ ,  $^3J(7a,8)=7.1$ ,  $\text{CH}(7a)$ ); 4.10 (*dq*, 1H,  $^2J(7b,7a)=10.8$ ,  $^3J(7b,8)=7.1$ ,  $\text{CH}(7b)$ ); 4.04 ( $\approx \text{dd}$ , 1H,  $^3J(1,2a)=7.1$ ,  $^3J(1,2b)=7.5$ ,  $\text{CH}(1)$ ); 3.94 (*dquint*, 1H,  $^3J(4,3a)=7.8$ ,  $^3J(4,9)=^3J(4,3b)=6.0$ ,  $\text{CH}(4)$ ); 2.52 (*m*, 1H,  $^2J(11a,11b)=13.6$ ,  $^3J(11a,12)=6.8$ ,  $\text{CHH}(11a)$ ); 2.28 ( $\approx \text{ddt}$ , 1H,  $^2J(11b,11a)=13.6$ ,  $^3J(11b,12)=8.0$ ,  $^4J(11b,13a \text{ et } 13b)=1.0$ ,  $\text{CHH}(11b)$ ); 1.92 (*dddd*, 1H,  $^2J(3b,3a)=11.6$ ,  $^3J(3b,2b)=8.4$ ,  $^3J(3b,4)=6.0$ ,  $^3J(3b,2a)=5.0$ ,  $\text{CHH}(3b)$ ); 1.83 ( $\approx \text{ddt}$ , 1H,  $^2J(2b,2a)=12.3$ ,  $^3J(2b,3b)=8.4$ ,  $^3J(2b,1) \approx ^3J(2b,3a) \approx 7.8$ ,  $\text{CHH}(2b)$ ); 1.72 (*dddd*, 1H,  $^2J(2a,2b)=12.3$ ,  $^3J(2a,3a)=9.3$ ,  $^3J(2a,1)=7.1$ ,  $^3J(2a,3b)=5.0$ ,  $\text{CHH}(2a)$ ); 1.33 ( $\approx \text{ddt}$ , 1H,  $^2J(3a,3b)=11.6$ ,  $^3J(3a,2a)=9.3$ ,  $^3J(3a,4) \approx ^3J(3a,2b) \approx 7.8$ ,  $\text{CHH}(3a)$ ); 1.23 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 1.20 (*d*, 3H,  $^3J(9,4)=6.0$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ); 1.09 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(10)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

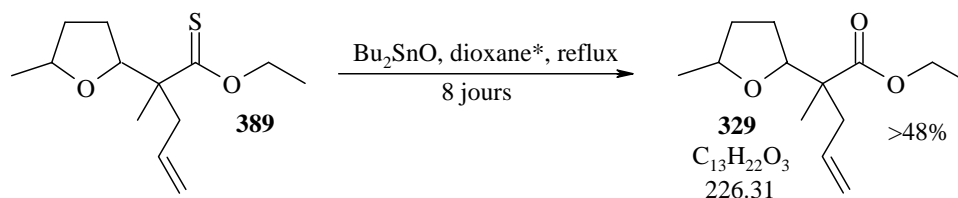
Isomère 1 *cis*

175.1 (C(6)); 134.2 (C(12)); 117.7 (C(13)); 82.9 (C(1)); 75.4 (C(4)); 60.3 (C(7)); 49.8 (C(5)); 41.7 (C(11)); 33.2 (C(3)); 27.1 (C(2)); 20.7 (C(9)); 15.8 (C(10)); 14.3 (C(8)).

APCI $^+$ -SM:

228.0 (16,  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ ), 226.90 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 181.00 (9,  $[\text{M} - \text{OEt}]^+$ ), 153.10 (10).

### Méthode C, $\text{Bu}_2\text{SnO}$ <sup>[270]</sup>



Sous argon, 6 mL de dioxane\* sont mis dans un bicol de 25 mL surmonté d'un réfrigérant et muni d'un septum et d'un agitateur magnétique. Le thione-ester **389** (288mg, 1.19 mmol, non purifié sur colonne après l'étape précédente) sous forme de deux isomères 87 : 13 et l'oxyde de di-*n*-butylétain (470 mg, 1.9 mmol) sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant 29 heures. Une CCM indique une faible conversion, 200 mg (0.80 mmol) d'oxyde de di-*n*-butylétain et 2 mL de dioxane sont rajoutés au milieu réactionnel. Le mélange est porté à reflux pendant 27 heures, un prélèvement est évaporé et analysé par RMN  $^1\text{H}$ , la conversion est de l'ordre de 60%. Le mélange est porté à reflux pendant 92 heures, un prélèvement est évaporé et analysé par RMN  $^1\text{H}$ , la conversion est de l'ordre de 77%.

Le mélange est alors filtré sur un mélange de 1.6 g de celite et 3.5 g de silice (rinçage au dioxane) et le dioxane est évaporé. Sous argon, 6 mL de dioxane\*, l'huile résultante et de l'oxyde de di-*n*-butylétain (300 mg, 1.2 mmol) sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant 48h. Le mélange est alors filtré sur un mélange de 1.6 g de celite et 3.5 g de silice (rinçage au dioxane). Le dioxane est évaporé, la conversion est quasi totale. Les traces de dérivés de l'étain sont éliminées par une petite colonne, sur 5 g de gel de silice, avec un gradient d'éluion allant de l'hexane pur à hexane/AcOEt (95 : 5).

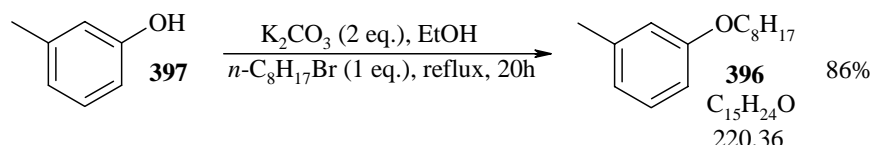
L'huile obtenue est purifiée sur 15 g de gel de silice avec un gradient d'éluion allant de l'hexane pur à hexane : AcOEt (90 : 10). On isole le produit pur (130 mg, 57 mmol, 48%). Les données analytiques de **329** sont les mêmes que pour la méthode B ci-dessus.

Note : ce rendement est minoré par les prélèvements analysés par RMN  $^1\text{H}$  utilisés pour suivre la réaction, qui n'ont pas été remis en réaction.

## 22.26. Synthèse de dérivés hydrophobes de l'étain

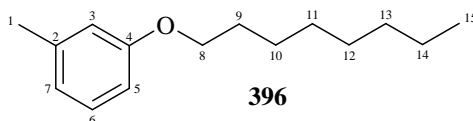
### 22.26.1. Synthèse de dérivés hydrophobes du toluène

#### 1-Méthyl-3-octyloxy-benzène (**396**) <sup>[273]</sup>



Du 3-méthyl-phénol **397** (20 g, 185 mmol) est dissous dans 200 mL d'EtOH. Du  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (51.12 g, 370 mmol) et du bromure d'octyle (32.19 mL, 185 mmol) sont ajoutés et le mélange est chauffé reflux pendant 20 heures. L'excès de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et le KBr sont filtrés et le filtrat est évaporé à l'évaporateur rotatif. Pour éliminer les sels encore présents, 150 mL d'eau et 150 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  sont ajoutés. La phase aqueuse est reprise par 100 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  et les phases étherées réunies sont lavées par 100 mL d'une solution saturée en NaCl, puis séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et l'huile est séchée 45 minutes sous 100 mmHg à  $40^\circ\text{C}$ . Le produit **396** est obtenu suffisamment pur sous forme d'une huile orangée (35 g, 159 mmol, 86%).

Données analytiques de **396** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 98:2)= 0.40

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

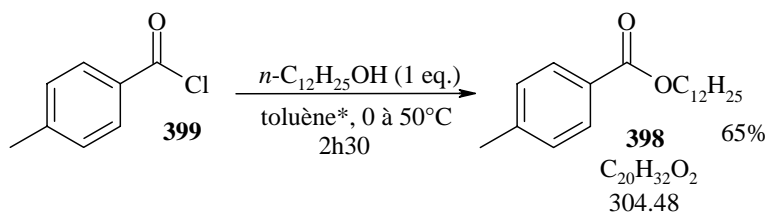
7.18 (t, 1H,  $^3J(6,7)=^3J(6,5)=7.7$ , CH(6)); 6.79-6.72 (m, 3H,  $J=7.7$ , CH(5), CH(7)), CH(3)); 3.96 (t, 3H,  $^3J(8,9)=6.6$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3(1)$ ); 1.80 (tm, 3H,  $^3J(9,8)=6.6$ ,  $\text{CH}_2(9)$ ); 1.50-1.27 (m, 10H,  $\text{CH}_2(10)$ ;  $\text{CH}_2(11)$ ;  $\text{CH}_2(12)$ ;  $\text{CH}_2(13)$ ;  $\text{CH}_2(14)$ ); 0.92 (t, 3H,  $^3J(15,14)=6.9$ ,  $\text{CH}_3(15)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

159.13 (C(4)); 139.35 (C(2)); 129.09 (C(6)); 121.24 (C(7)); 115.34 et 111.30 (C(3) et (C(5))); 67.79 (C(8)); 31.81 (C(13)); 29.36, 29.31 et 29.24 (C(9), C(11) et (C(12))); 26.06 (C(10)); 22.64 (C(14)); 21.50 (C(1)); 14.08 (C(15)).

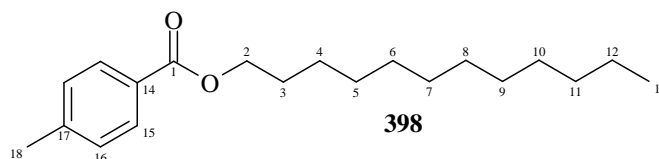
ESI $^+$ -SM :

222.0 (17,  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ ), 221.1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

4-Méthylbenzoate de dodécyle (398)

Sous argon, le dodécanol (6.03 g, 32.34 mmol) est dissous dans 50 mL de toluène\*. A 8°C, **399** (4.28 mL, 32.34 mmol) est ajouté. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 2h30. 30 mL d'une solution saturée en NaCl ainsi que 30 mL d'eau sont ajoutés. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrée. Le solvant est enlevé à l'évaporateur rotatif. D'après la RMN <sup>1</sup>H, la conversion est de l'ordre de 75%. Une purification sur colonne (200 g de silice, hexane : Et<sub>2</sub>O par gradient croissant en Et<sub>2</sub>O) donne le produit **398** (6.4 g, 21 mmol, 65%).

Données analytiques de **398** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 98:2)= 0.13

IR (film. KBr):

2954 $m$ , 2925 $vs$ , 2854 $s$ , 1721 $vs$ , 1613 $w$ , 1509 $vw$ , 1467 $w$ , 1408 $vw$ , 1384 $vw$ , 1309 $w$ , 1274 $vs$ , 1108 $s$ , 1021 $w$ , 841 $vw$ , 754 $m$ , 729 $vw$ .

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

7.93 ( $d$ , 1H, <sup>3</sup> $J$ (15,16)= 8.2, CH(15)); 7.23 ( $d$ , 1H, <sup>3</sup> $J$ (16,15)= 8.2, CH(16)); 4.30 ( $t$ , 2H, <sup>3</sup> $J$ (2,3)= 6.7, CH<sub>2</sub>(2)); 2.41 ( $s$ , 3H, CH<sub>3</sub>(18)); 1.76 ( $\approx$ quint, 2H, <sup>3</sup> $J$ (3,4) $obs.$  $\approx$  <sup>3</sup> $J$ (3,2) $obs.$ =6.7, CH<sub>2</sub>(3)); 1.68-1.27 ( $m$ , 12H, CH<sub>2</sub>(5) à CH<sub>2</sub>(10)); 0.89 ( $\approx$  $t$ , 3H, <sup>3</sup> $J$ (13,12) $obs.$  $\approx$ 6.8, CH<sub>3</sub>(13)).

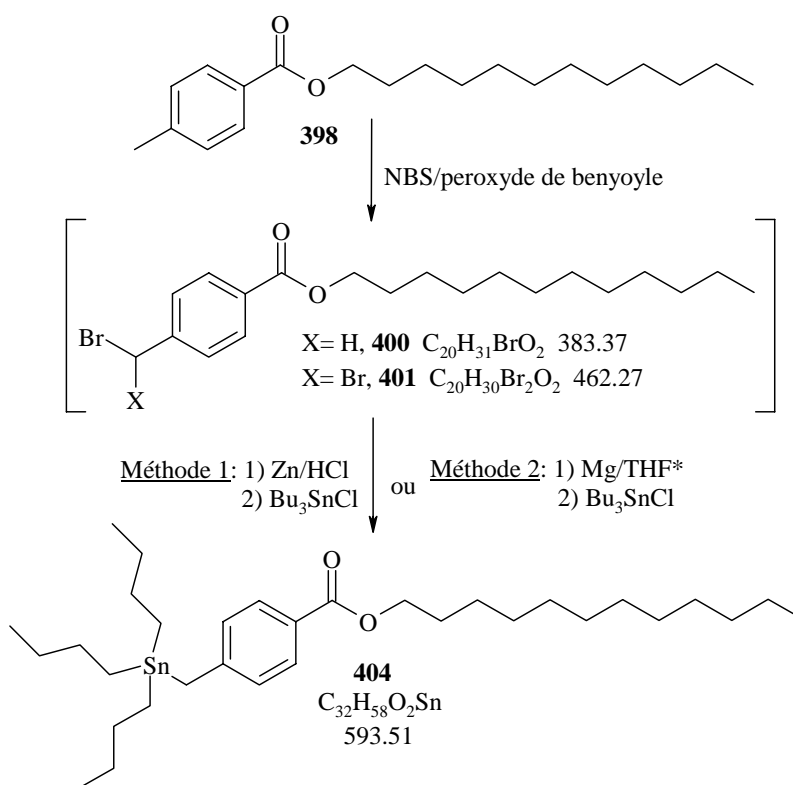
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

166.74 (C(1)); 143.35 (C(17)); 129.53 (2C, C(15)); 128.99 (2C, C(16)); 127.80 (C(14)); 64.93 (C(2)); 31.90 (C(11)); 29.62; 29.57; 29.52; 29.33; 29.28 (6C, C(5) à C(10)); 28.72 C(3)); 26.03 C(4)); 22.67 C(12)); 21.60 C(18)); 14.09 C(13)).

ESI<sup>+</sup>-SM :

304.9 (19, [M+2H]<sup>+</sup>), 305.9 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

## 22.26.2. Bromation et substitution du brome par l'étain

4-Tributylstannanylméthyl-benzoate de dodécyle (**404**)

Bromation : <sup>[274]</sup>

Avec un excès de NBS

Le 4-méthyl-benzoate de dodécyle (**398**) (0.61 g, 2 mmol) est dissous dans 6 mL de CCl<sub>4</sub>. La NBS (356 mg, 2 mmol) et le peroxyde de benzoyle (25% dans l'eau, 97 mg, 0.3 mmol) sont ajoutés et le mélange porté à reflux. Après 1h30 de reflux, un prélèvement est analysé en RMN <sup>1</sup>H et indique une conversion de l'ordre de 88% en **398**, mais totale en NBS. De la NBS (54 mg, 0.3 mmol) est ajoutée et le mélange porté de nouveau à reflux 2 heures. Un deuxième prélèvement est analysé en RMN <sup>1</sup>H, et indique que la conversion en **398** n'a pas évoluée. De la NBS (150 mg, 0.8 mmol) et du peroxyde de benzoyle (45 mg, 0.14 mmol) sont ajoutés et le mélange porté à reflux 1h30. Le mélange est filtré sur célite (lavage au toluène) puis les solvants évaporés. On obtient 1.23 g d'un mélange, qui est purifié sur colonne (30 g de silice, hexane : Et<sub>2</sub>O = 98 : 2). On isole 615 mg d'un mélange de **400** : **401** environ 80 : 20, soit 57% de **400** et 19% de **401**.

Avec un défaut de NBS

Le 4-méthyl-benzoate de dodécyle **398** (2 g, 6.6 mmol) est dissous dans 40 mL de CCl<sub>4</sub>. La NBS (788 mg, 4.4 mmol) et le peroxyde de benzoyle (25% dans l'eau, 200 mg, 0.62 mmol) sont ajoutés et le mélange porté à reflux 15 heures. Le mélange est filtré sur célite (lavage au toluène) puis les solvants évaporés. Pour éliminer la succinimide restante, une centrifugation est effectuée et l'huile contenant les produits est filtrée. L'huile est séchée sous 10<sup>-1</sup> mmHg

pendant 2 heures. On obtient 2.27 g d'un mélange contenant **398** : **400** environ 43 : 57, avec des traces de composé dibromé **401** et de succinimide.

*Substitution du brome par le tributylétain :*

Méthode 1 : Zn/NH<sub>4</sub>Cl <sup>[283]</sup>

Avec le mélange **398** : **400** environ 43 : 57 :

Du THF\* (5 mL), 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NH<sub>4</sub>Cl, du zinc (<10µm, 118 mg, 1.81 mmol) et du Bu<sub>3</sub>SnCl (0.25 mL, 0.905 mmol) sont mélangés à 25°C. Sans plus attendre (pour éviter la formation de Bu<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub>), le mélange de **398** et **400** (43 : 57 environ) est alors ajouté (1.1 g, soit 1.8 mmol de **400**) goutte à goutte en 2 minutes à 25°C. Après une heure, 20 mL d'Et<sub>2</sub>O et 20 mL d'une solution saturée en NaCl sont ajoutés. La phase aqueuse est reprise par deux fois 20 mL d'Et<sub>2</sub>O et les phases étherées réunies sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis filtrées. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. La conversion en composé bromé **400** est totale, on obtient un mélange **398** : **404** = 90 : 10.

Avec le mélange **400**:**401** environ 80:20 :

Du THF\* (1 mL), 2 mL d'une solution aqueuse saturée en NH<sub>4</sub>Cl, du zinc (<10µm, 13 mg, 0.2 mmol) et du Bu<sub>3</sub>SnCl (0.027 mL, 0.1 mmol) sont mélangés à 25°C. Sans plus attendre, le mélange de **400** et **401** (80 : 20 environ) est ajouté (110 mg, soit 0.2 mmol de **400**) goutte à goutte en 2 minutes à 25°C. Après deux heures, 4 mL d'Et<sub>2</sub>O et 5 mL d'une solution saturée en NaCl sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par deux fois 20 mL d'Et<sub>2</sub>O et les phases étherées réunies sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis filtrées. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. La conversion en composé bromé **400** est totale. On obtient 0.5 g d'un mélange, qui est purifié sur colonne (25 g de silice, hexane : Et<sub>2</sub>O = 98 : 2), 0.29 g de mélange de produits sont isolés. Une deuxième colonne (25 g de silice, hexane: Et<sub>2</sub>O = 98 : 2), permet d'isoler 40 mg contenant le produit souhaité **404**, avec un peu de **398** (**398** : **404** = 10 : 90), une deuxième fraction de 170 mg est récupérée, elle contient **398** : **404** ≈ 50 : 50.

Données analytiques de **404** :

Sur le mélange de **398** et **404** (10 : 90) :

APCI<sup>+</sup>-SM :

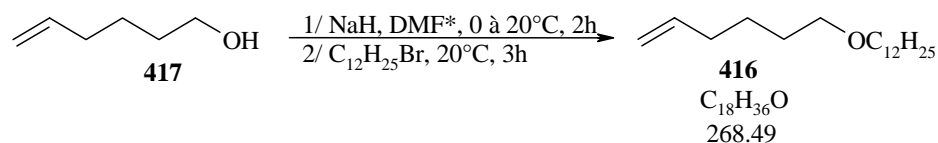
595.1 (100, [M+2]<sup>+</sup>), 593.1 (65, [M]<sup>+</sup>), 591.2 (35, [M-2]<sup>+</sup>).

Méthode 2 : Grignard (Mg) <sup>[275]</sup>

Dans 3 mL de THF\*, 71 mg (2.93 mmol) de Mg en copeaux sont introduits puis, du 1.2-dibromoéthane (0.04 mL, a .49 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux 30 minutes.

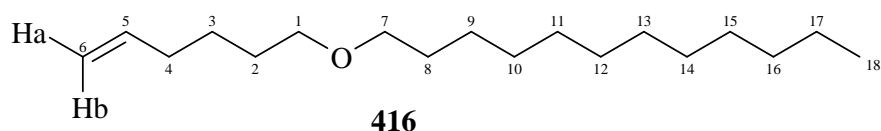
Après refroidissement à 22°C, le mélange de **398** et **400** (43 : 57 environ) est ajouté (0.3 g, soit 0.49 mmol de **400**) goutte à goutte, la réaction est exothermique jusqu'à 25°C et le mélange se trouble. Après 20 minutes, Bu<sub>3</sub>SnCl (0.40 mL, 1.47 mmol) goutte à goutte dans 1 mL de THF\*, la turbidité disparaît. Après 3h30, le mélange réactionnel noir est porté à reflux 40 minutes. Après refroidissement, 5 mL d'Et<sub>2</sub>O et 5 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est reprise par deux fois 5 mL d'Et<sub>2</sub>O et les phases étherées réunies sont lavées par 5 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis filtrées. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et l'huile résultante séchée sous 10<sup>-1</sup> mmHg à 45°C. On obtient 0.5 g d'une huile contenant la proportion **398** : **400** : **404** = 55 : 26 : 19.

## 22.27. Métathèse sur la chaîne allylique

22.27.1. Synthèse du 1-hex-5-ényloxydodécane <sup>[298]</sup>1-Hex-5-ényloxydodécane (416)

Du NaH (environ 100%, 180 mg, 7.5 mmol) est mis en solution dans 6 mL de DMF\* (sur tamis moléculaire) à 5°C sous une atmosphère d'argon. L'hex-5-énol (**417**) (0.6 mL, 5.0 mmol) est ajouté goutte à goutte en 5 minutes. Le mélange réactionnel remonte lentement à 20°C et est agité pendant deux heures. Le bromure de dodécyle (1.45 mL, 6.0 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 3h30 puis est dilué avec 10 mL Et<sub>2</sub>O. Ensuite, 10 mL d'eau sont ajoutés par portions. La phase aqueuse est reprise deux fois par 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées réunies sont lavées par une solution 10 mL de NaCl saturé, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient environ 2 g d'une huile. L'huile est purifiée sur colonne (55 g de silice), avec un mélange hexane : AcOEt (98 : 2) pour éluant. Le composé **416** est isolé sous forme d'huile jaune (525 mg, 40%),

Données analytiques de **416** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 98:2)= 0.09

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

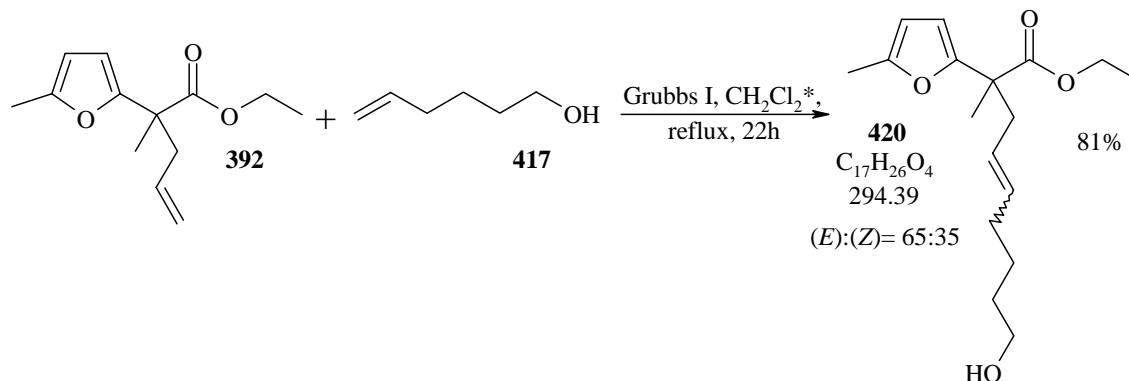
5.80 (*ddt*, 1H, <sup>3</sup>*J*(5,6b)=17.0, <sup>3</sup>*J*(5,6a)=10.2, <sup>3</sup>*J*(5,4)=6.7, CH(5)); 5.00 (*dm*, 1H, <sup>3</sup>*J*(6b,5)=17.0, CH(6b), partiellement résolu); 4.94 (*dm*, 1H, <sup>3</sup>*J*(6a,5)=10.2, CH(6a), partiellement résolu); 3.40 et 3.38 (*t*, 2H, *J*=6.6) et (*t*, 2H, *J*=6.7), CH<sub>2</sub>(1) et CH<sub>2</sub>(7)); 2.06 (*≈qm*, 2H, <sup>3</sup>*J*(4,5)*obs.*≈<sup>3</sup>*J*(4,3)*obs.*≈7.1, CH<sub>2</sub>(4)); 1.61-1.51 (*m*, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.47-1.41 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>(3)); 1.35-1.20 (*m*, 18H, 9 x CH<sub>2</sub>); 0.88 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(18,17)*obs.*=7.2, CH<sub>3</sub>(18)).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

138.77 (C(5)), 114.40(C(6)), 70.95 et 70.66 (C(1) et (C(7))), 33.56 (C(4)), 31.90 à 22.66 (12 C) : 31.90, 29.75, 29.64, 29.60 (3 C), 29.49, 29.34, 29.21, 26.17, 25.48, 22.66, 14.08 (C18).

APCI<sup>+</sup>-SM :

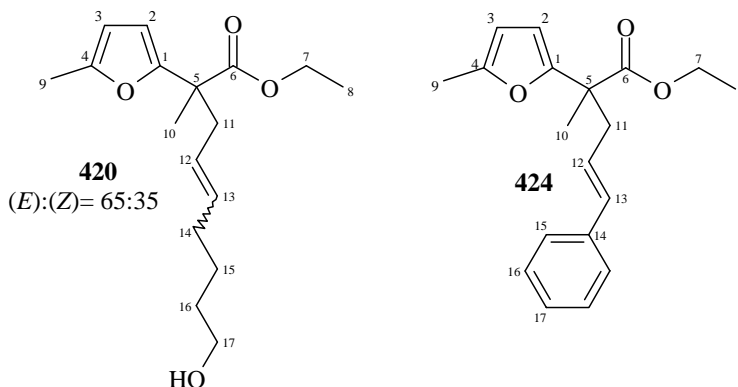
269.1 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

22.27.2. Couplages avec les modèles <sup>[304]</sup>Couplages avec **392** :9-Hydroxy-2-méthyl-2-(5-méthylfuran-2-yl)non-4-énoate d'éthyle (**420**)

Sous argon, du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$  est dégazé avec de l'argon pendant 40 minutes.

Sous argon, 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$  dégazé sont introduits dans un tricol avec 200 mg (0.90 mmol) de **392** et 0.17 mL (1.45 mmol) de **417**. 74 mg (0.09 mmol) de catalyseur de Grubbs I dissous dans 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$  dégazé sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel. Le mélange est porté à reflux. Après 5 heures d'agitation à reflux, une CCM révèle la présence des produits de départ n'ayant pas réagi, 20 mg de catalyseur de Grubbs I sont ajoutés au mélange qui est ensuite laissé à reflux pendant encore 17 heures. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est purifiée sur silice avec un mélange hexane : AcOEt par gradient allant de l'hexane pur à hexane : AcOEt (75 : 25). Le produit **420** est isolé (215 mg, 0.73 mmol, 81%), en présence d'environ 5% de **424**.

Données analytiques de **420** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 75:25)= 0.10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères (E)-**420** : (Z)-**420** = 65 : 35

6.02 (d, 2H, <sup>3</sup>J(2',3')=3.1, CH(2')); 6.00 (d, 1H, <sup>3</sup>J(2,3)=3.1, CH(2)); 5.88 (dq, 1H, <sup>3</sup>J(3',2')=3.1, <sup>4</sup>J(3',9')=1.0, CH(3')); 5.87 (dq, 1H, <sup>3</sup>J(3,2)=3.1, <sup>4</sup>J(3,9)=1.0, CH(3)); 5.46

(*dtm*, 1H,  $^3J(13,12)=15.1$ ,  $^3J(13,14)=6.9$ , CH(13)); 5.49-5.43 (*m*, 1H, CH(13')); 5.28-5.18 (*m*, 2H,  $^3J(12,13)=15.1$ , CH(12), CH(12')); 4.099 (*dq*, 1H,  $^2J(7a,7b)=11.2$ ,  $^3J(7a,8)=7.1$ , CHH(7a)); 4.10 (*m*, 1H,  $^3J(7b,8)=7.1$ , CHH(7b)); 4.18-4.05 (*m*, 2H,  $^3J(7a',8')=^3J(7b',8')=7.1$ , CHH(7a'), CHH(7b')); 3.62 (*t*, 3H,  $^3J(17',16')_{obs.}=6.5$ , CH<sub>3</sub>(17')); 3.59 (*t*, 3H,  $^3J(17,16)_{obs.}=6.5$ , CH<sub>3</sub>(17)); 2.76-2.61 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>(11')); 2.67 (*≈dd*, 1H,  $^2J(11a,11b)=12.8$ ,  $^3J(11a,12)_{obs.}≈7.4$ , CHH(11a)); 2.55 (*ddd*, 1H,  $^2J(11b,11a)=12.8$ ,  $^3J(11b,12)=7.0$ ,  $^4J(11b,13)_{obs.}=1.0$ , CHH(11b)); 2.24 (*d*, 6H,  $^3J(9,3)=^3J(9',3')=1.0$ , CH<sub>3</sub>(9), CH<sub>3</sub>(9')); 2.07-1.99 (*m*, 1H, CH<sub>2</sub>(14')); 1.98 (*≈q*,  $^3J(14,15)_{obs.}=^3J(14,13)=6.9$ , CH<sub>2</sub>(14)); 1.73 (*br*, 2H, OH); 1.65-1.34 (*m*, 8H, CH<sub>2</sub>(15), CH<sub>2</sub>(16), CH<sub>2</sub>(15'), CH<sub>2</sub>(16')); 1.45 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(10')); 1.43 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(10)); 1.202 (*t*, 3H,  $^3J(8',7')=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8')); 1.200 (*t*, 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ , CH<sub>3</sub>(8)).

On observe certains signaux (5% environ) du (*E*)-2-méthyl-2-(5-méthyl-furan-2-yl)-5-phényl-pent-4-énoate d'éthyle (**424**).

7.33-7.25 (*m*, 5H, CH(15), CH(16), CH(17)); 6.40 (*d*, 1H,  $^3J(13,12)=16.2$ , CH(13)); 6.22 (*dt*, 1H,  $^3J(12,13)=16.2$ ,  $^3J(12,11)_{obs.}=7.0$ , CH(12)).

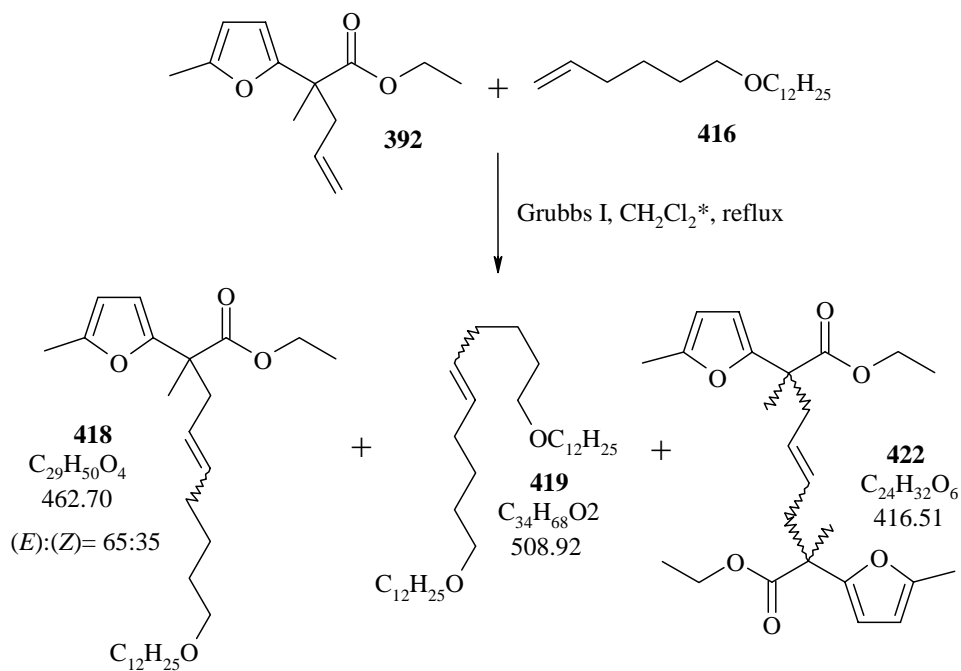
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

174.17 et 174.09 (C(6), C(6')); 154.61 et 154.40 (C(1), (C(1'))); 151.07 et 151.00 (C(4), (C(4'))); 134.22 et 132.60 (C(13), (C(13'))); 124.99 et 124.29 (C(12), (C(12'))); 106.27 et 106.07 (C(2), (C(2'))); 105.81 et 105.76 (C(3), (C(3'))); 62.61 (C(17), C(17')); 60.93 et 60.84 (C(7), (C(7'))); 47.14 et 47.03 (C(5), (C(5'))); 40.29 (C(11)), 34.65 (C(11')); 34.65 et 26.96 (C(14), (C(14'))); 32.23 et 32.17 (C(16), (C(16'))); 25.58 et 25.37 (C(15), (C(15'))); 20.93 et 20.86 (C(10), (C(10'))); 14.05 et 14.02 (C(8), (C(8'))); 13.51 (C(9), (C(9'))).

APCI<sup>+</sup>-SM :

295.9 (17, [M+2H]<sup>+</sup>), 295.0 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 221.10 (13).

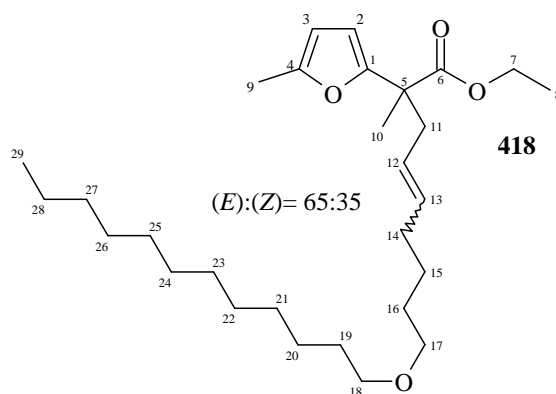
### 9-Dodécyloxy-2-méthyl-2-(5-méthylfuran-2-yl)non-4-énoate d'éthyle (**418**)



Sous argon, du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$  est dégazé avec de l'argon pendant 40 minutes.

Sous argon, 1,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$  dégazé sont introduits dans un tricol avec 135 mg (0.61 mmol) d'ester **392** et 195 mg (0.73 mmol) de **416**. 49 mg (0.06 mmol) de catalyseur de Grubbs I dissous dans 1.5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$  dégazé sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel. Le mélange est porté à reflux. Après 5 heures d'agitation à reflux, une CCM révèle la présence des produits de départ n'ayant pas réagi, 20 mg de catalyseur de Grubbs I sont ajoutés au mélange dans 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$  dégazé qui est ensuite laissé à reflux pendant encore 17 heures. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est purifiée sur 30 g de silice avec un mélange hexane : AcOEt par gradient allant de l'hexane pur à hexane : AcOEt (90 : 10). La fraction 1 (155 mg) est un mélange de **418** : **419** = 64 : 36 soit de **418** (0.20 mmol, 33%), et de **419** (0.11 mmol, 18%). La fraction 2 (74 mg) est un mélange de **418** : **419** = 84 : 16 soit de **418** (0.13 mmol, 21%), et de **419** (0.02 mmol, 3%). Soit au total 54% de **418** et 21% de **419**. Une troisième fraction de 21 mg contient le produit d'homocouplage **422** (0.05 mmol, 8%).

Données analytiques de **418** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.30

IR (film. KBr):

2926vs, 2854vs, 1735vs, 1562vw, 1460w, 1376w, 1234m, 1115s, 1023m, 970w, 780w, 722vw.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères (E)-**418** : (Z)-**418** = 65 : 35

6.02 (d, 1H,  $^3J(2',3')=3.1$ , CH(2')); 6.00 (d, 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ , CH(2)); 5.88-5.86 (m, 1H, CH(3')); 5.86 (dq, 1H,  $^3J(3,2)=3.1$ ,  $^4J(3,9)=1.0$ , CH(3)); 5.48 ( $\approx dtm$ , 1H,  $^2J(13,12)\approx 15.0$ ,  $^3J(13,14)\approx 7.0$ , CH(12)); 5.50-5.43 (m, 2H, CH(13), CH(13')); 5.26 ( $\approx dtm$ , 1H,  $^2J(12,13)\approx 15.0$ ,  $^3J(12,11a \text{ et } 11b)_{obs.}=7.0$ , CH(12)); 5.24-5.19 (m, 1H, CH(12')); 4.14 (q, 2H,  $^3J(7',8')=7.1$ , CH<sub>2</sub>(7')); 4.13 (q, 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ , CH<sub>2</sub>(7)); 3.39 (t, 2H,  $^3J(17',18')$  ou  $^3J(18',17')=6.8$ , CH<sub>2</sub>(17') ou CH<sub>2</sub>(18')); 3.38 (t, 2H,  $^3J(17',18')$  ou  $^3J(18',17')=6.7$ , CH<sub>2</sub>(17') ou CH<sub>2</sub>(18')); 3.38 (t, 2H,  $^3J(17,18)$  ou  $^3J(18,17)=6.7$ , CH<sub>2</sub>(17) ou CH<sub>2</sub>(18)); 3.37 (t, 2H,  $^3J(17,18)$  ou  $^3J(18,17)=6.8$ , CH<sub>2</sub>(17) ou CH<sub>2</sub>(18)); 2.76 ( $\approx ddd$ , 1H,  $^2J(11a',11b')\approx 14.5$ ,  $^3J(11a',12')_{obs.}\approx 7.6$ ,  $^4J(11a',13')_{obs.}=1.4$ , CHH(11a')); 2.70 ( $\approx ddd$ , 1H,  $^2J(11a,11b)\approx 13.7$ ,  $^3J(11a,12)_{obs.}\approx 7.6$ ,  $^4J(11a,13)_{obs.}=0.8$ , CHH(11b)); 2.70-2.64 (m, 1H,  $^2J(11b',11a')\approx 14.5$ , CHH(11b')); 2.58 (ddd, 1H,  $^2J(11b,11a)=13.7$ ,  $^3J(11b,12)=7.0$ ,  $^4J(11b,13)_{obs.}=1.0$ , CHH(11b)); 2.25 (d, 6H,  $^4J(9,3)=^4J(9',3')=1.0$ , CH<sub>3</sub>(9), CH<sub>3</sub>(9')); 2.07 ( $\approx q$ , 2H,  $^3J(14',13')_{obs.}\approx ^3J(14',15')_{obs.}\approx 7.3$ , CH<sub>2</sub>(14')); 2.00 ( $\approx q$ , 2H,  $^3J(14,13)_{obs.}\approx$

$^3J(14,15)_{obs.} \approx 7.0$ ,  $CH_2(14)$ ; 1.64-1.51 (*m*, 8H,  $^3J_{obs.} = 6.8$ ,  $CH_2(16')$ ,  $CH_2(19')$ ,  $CH_2(16)$ ,  $CH_2(19)$ ); 1.44-1.24 (*m*, 40H,  $CH_2(15)$ ,  $CH_2(15')$ ,  $CH_2(20)$  à  $CH_2(28)$ ,  $CH_2(20')$  à  $CH_2(28')$ ); 1.46 (*s*, 3H,  $CH_3(10')$ ); 1.44 (*s*, 3H,  $CH_3(10)$ ); 1.21 (*t*, 3H,  $^3J(8',7') = 7.1$ ,  $CH_3(8')$ ); 1.21 (*t*, 3H,  $^3J(8,7) = 7.1$ ,  $CH_3(8)$ ); 0.88 (*t*, 6H,  $^3J(29,28) = ^3J(29',28')_{obs.} \approx 6.8$ ,  $CH_3(29)$ ,  $CH_3(29')$ ).

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

174.09 (C(6), C(6')); 154.74 et 154.54 (C(1), (C(1'))); 151.11 et 151.02 (C(4), (C(4'))); 134.42 et 134.80 (C(13), (C(13'))); 124.89 et 124.23 (C(12), (C(12'))); 106.28 et 106.11 (C(2), (C(2'))); 105.85 et 105.81 (C(3), (C(3'))); 71.00, 70.95 et 70.67 (C(17), C(17'), C(18), (C(18'))); 60.92 et 60.83 (C(8), (C(8'))); 47.19 et 47.10 (C(5), (C(5'))); 40.40 (C(11), (C(11'))); 31.90 et 26.17 (C(14), (C(14'))); 32.39, 29.75, 29.64, 29.60, 29.50, 29.42, 29.34, 29.17, 26.17, 26.01 et 22.68 (C(15), (C(15')), C(16), (C(16')), (C(19) à (C(28), C(19') à (C(28'))); 20.97 et 20.93 (C(10), (C(10'))); 14.10 (C(8), (C(8')), C(29), (C(29'))); 13.56 (C(9), (C(9'))).

APCI<sup>+</sup>-SM :

464.1 (29,  $[M+2H]^+$ ), 463.2 (100,  $[M+H]^+$ ), 389.3 (8,  $[M-73 (CO_2Et)]^+$ ).

HR-SM :

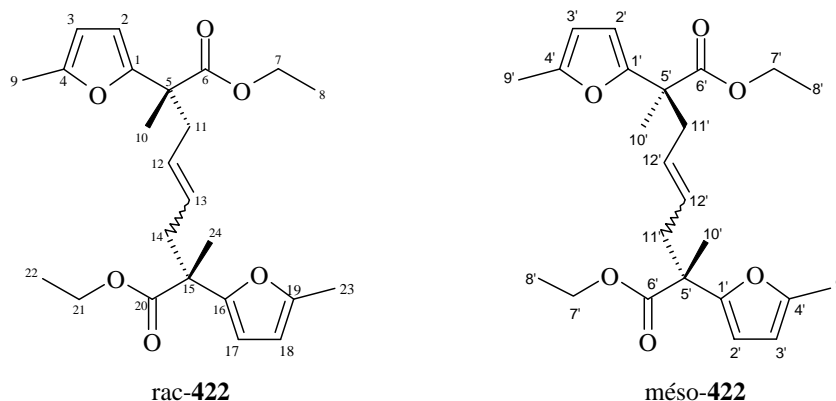
$[M+Na]^+$  : calculée = 485.36068, trouvée = 485.35940

### 1-(10-Dodécyloxy-dec-5-ényloxy)dodécane (419)

Les données analytiques sont les mêmes que dans l'expérience suivante : (*E*)-**419** : (*Z*)-**419** =  $\approx 75 : 25$ .

### 2,7-Diméthyl-2,7-bis-(5-méthylfuran-2-yl)-oct-4-ènedioate d'éthyle (422)

Données analytiques de **422** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.19

IR (film. KBr):

2982 $m$ , 2937 $m$ , 1732 $vs$ , 1610 $vw$ , 1561 $w$ , 1452 $w$ , 3063 $vw$ , 1376 $vw$ , 1235 $s$ , 1144 $m$ , 1098 $s$ , 1023 $s$ , 964 $vw$ , 964 $vw$ , 942 $w$ , 859 $vw$ , 783 $m$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

6.01 ( $d$ , 2H,  $^3J(2',3')=3.1$ ,  $\text{CH}(2')$ ); 5.97 et 5.96 ( $d$ , 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ ,  $\text{CH}(2)$  et  $d$ , 1H,  $^3J(17,18)=3.1$ ,  $\text{CH}(17)$ ); 5.87 et 5.86 ( $dq$ , 2H,  $^3J(3',2')=3.1$ ,  $^4J(3',9')=1.1$ ,  $\text{CH}(3')$  et  $dq$ , 2H,  $^3J(3,2)=^3J(18,17)=3.1$ ,  $^4J(3,9)=^4J(18,23)=1.1$ ,  $\text{CH}(3)$  et  $\text{CH}(18)$ ); 5.33-5.28 ( $m$ , 4H,  $\text{CH}(12)$ ,  $\text{CH}(13)$ ,  $\text{CH}(12')$ ); 4.11 et 4.13 ( $q$ , 4H,  $^3J(7',8')=7.1$  et  $q$ , 4H,  $^3J(7,8)=^3J(21,22)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$  et  $\text{CH}_2(21)$ ); 5.75-5.55 ( $m$ , 8H,  $\text{CH}_2(11)$ ,  $\text{CH}_2(14)$ ,  $\text{CH}_2(11')$ ); 2.25 et 2.24 ( $d$ , 6H,  $^3J(9',3')=1.1$ ,  $\text{CH}_3(9')$  et  $d$ , 6H,  $^3J(9,3)=^3J(23,18)=1.1$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ,  $\text{CH}_3(23)$ ); 1.44 ( $s$ , 6H,  $\text{CH}_3(10')$ ); 1.39 et 1.40 (2  $s$ , 6H,  $\text{CH}_3(10)$  et  $\text{CH}_3(24)$ ); 1.21 et 1.20 ( $t$ , 6H,  $^3J(8',7')=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8')$  et  $t$ , 6H,  $^3J(8,7)=^3J(22,21)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ,  $\text{CH}_3(22)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

174.09, 174.01, 173.98 (C(6), C(20), C(6')); 154.48, 154.45, 154.34 (C(1), C(16), C(1')); 151.19, 1551.09 (C(4), C(19), C(4')); 129.01, 127.34 (C(12), C(13), C(12')); 106.40, 106.28, 106.24 (C(2), C(17), C(2')); 105.88, 105.86 (C(3), C(18), C(3')); 60.99, 60.90 (C(7), C(21), C(7')); 47.03 (C(5), C(15), C(5')); 40.33, 40.30, 34.75 (C(11), C(14), C(11')); 20.93, 20.88, 20.83 (C(10), C(24), C(10')); 14.08 (C(8), C(22), C(8')); 13.56 (C(9), C(23), C(9')).

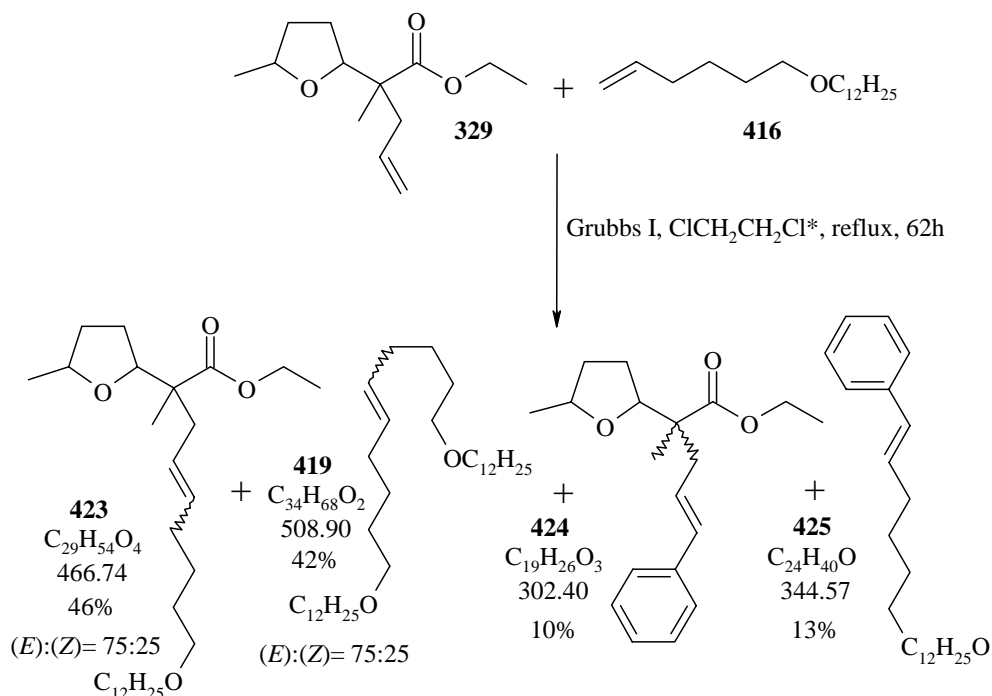
APCI $^+$ -SM :

418.0 (25,  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ ), 417.0 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 359.1 (13,  $[\text{M}-57]^+$ ), 343.1 (16,  $[\text{M}-73(\text{CO}_2\text{Et})]^+$ ).

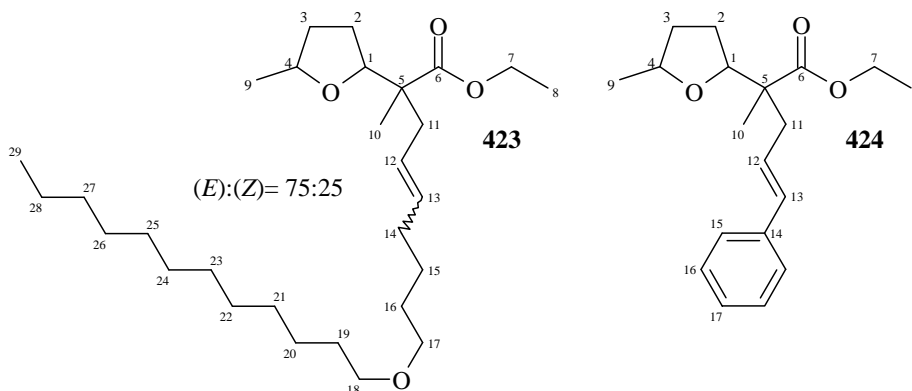
HR-SM :

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : calculée= 439.20966, trouvée= 439.20900

Couplage avec 329 :



Sous argon, 7 mL de  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}^*$  sont dégazés avec de l'argon pendant 40 minutes. Sous argon, 1,5 mL de  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}^*$  dégazé sont introduits dans un tricol de 25 mL surmonté d'un réfrigérant et muni de deux septa et d'un agitateur magnétique. 116 mg (0.513 mmol, 1 eq.) d'ester **329** (sous forme de deux couples d'énantiomères 90 :10) y sont dissous. A 20°C, 165 mg (0.615 mmol, 1.2 eq.) de **416** sont ajoutés à la solution d'ester puis 42 mg (0.050 mmol, 0.1 eq.) de catalyseur de Grubbs I dissous dans 1.5 mL de  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}^*$  dégazé sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel. Le mélange est porté à reflux. Après 5 heures d'agitation à reflux, 17 mg (0.021 mmol, 0.04 eq.) de catalyseur de Grubbs I sont ajoutés au mélange qui est ensuite laissé à reflux pendant 15 heures. Une CCM révèle la présence des produits de départ n'ayant pas réagit. 20 mg (0.075 mmol, 0.15 eq.) de **416** et 20 mg (0.024 mmol, 0.05 eq.) de catalyseur de Grubbs I sont ajoutés au mélange réactionnel. La solution est portée à reflux pendant encore 21 heures. Une CCM révèle la présence des produits de départ n'ayant pas réagit. Toutefois, il semble que la quantité d'ester **329** ait diminué. Ainsi, 20 mg (0.075 mmol, 0.15 eq.) de **416** et 20 mg (0.024 mmol, 0.05 eq.) de catalyseur de Grubbs I sont rajoutés au mélange réactionnel. La solution est portée à reflux pendant 21 heures supplémentaires. Le solvant évaporé, 1.12 g de produit brut sont récupérés. L'huile obtenue est purifiée sur 60 g de silice avec un mélange hexane :  $\text{Et}_2\text{O}$  par gradient allant de l'hexane pur à hexane :  $\text{Et}_2\text{O}$  (95 : 5). Quatre fractions sont récoltées. La fraction 1 (45 mg) est un mélange de **416** : **419** : **425** = 10 : 40 : 50 soit de **416** (4.5 mg, 0.016 mmol, 3%), de **419** (18 mg, 0.035 mmol, 7%) et de **425** (22.5 mg, 0.065 mmol, 13%), la fraction 2 est **419** (90 mg, 0.177 mmol, 35%), la fraction 3 (47 mg) est un mélange de **329** : **423** = 60 : 40 soit de **329** (28.2 mg, 0.125 mmol, 24%) et de **423** (18.8 mg, 0.040 mmol, 8%), la fraction 4 (106.1 mg) est un mélange de **423** : **424** = 85 : 15 soit de **423** (90.2 mg, 0.193 mmol, 38%) et de **424** (15.9 mg, 0.053 mmol, 10%).

Données analytiques de **423** et de **424** :

9-Dodécyloxy-2-méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)non-4-énoate d'éthyle (**423**) et (E)-2-méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)-5-phénylpent-4-énoate d'éthyle (**424**)

Sur le mélange **423** : **424** = 85 : 15 (fraction 4) :

$R_f$  (hexane/Et<sub>2</sub>O 90:10)= 0.18

IR (film. KBr):

2927<sub>vs</sub>, 2854<sub>s</sub>, 1732<sub>s</sub>, 1465<sub>m</sub>, 1378<sub>w</sub>, 1292<sub>w</sub>, 1179<sub>m</sub>, 1116<sub>s</sub>, 1095<sub>s</sub>, 1024<sub>m</sub>, 970<sub>w</sub>, 835<sub>s</sub>  
859<sub>vw</sub>, 722<sub>vw</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

Isomère majoritaire (E)-**423** :

5.44 (*dt*, 1H, <sup>3</sup>*J*(13,12)=15.0, <sup>3</sup>*J*(13,14)*obs.*=6.6, CH(13)); 5.31 (*ddd*, 1H, <sup>3</sup>*J*(12,13)=15.0, <sup>3</sup>*J*(12,11b)=7.9, <sup>3</sup>*J*(12,11a)=6.8, CH(12)); 4.12 (*dq*, 1H, <sup>2</sup>*J*(7a,7b)=11.4, <sup>3</sup>*J*(7a,8)=7.1, CHH(7a)); 4.11 (*dq*, 1H, <sup>2</sup>*J*(7b,7a)=11.4, <sup>3</sup>*J*(7b,8)=7.1, CHH(7b)); 4.02 (*≈dd*, 1H, <sup>3</sup>*J*(1,2a)=7.1, <sup>3</sup>*J*(1,2b)*obs.*≈7.5, CH(1)); 3.94 (*dq*, 1H, <sup>3</sup>*J*(4,3a)=7.8, <sup>3</sup>*J*(4,9)=<sup>3</sup>*J*(4,3b)=6.0, CH(4)); 3.40-3.35 (*m*, 4H, <sup>3</sup>*J*(17,16)*obs.*=<sup>3</sup>*J*(18,19)*obs.*=6.7, CH<sub>2</sub>(17) et CH<sub>2</sub>(18)); 2.51-2.41 (*m*, 1H, <sup>2</sup>*J*(11a,11b)=13.6, <sup>3</sup>*J*(11a,12)=6.8, CHH(11a)); 2.25-2.17 (*m*, 1H, <sup>2</sup>*J*(11b,11a)=13.6, <sup>3</sup>*J*(11b,12)=7.9, CHH(11b)); 2.10-1.88 (*m*, 3H, <sup>3</sup>*J*(3b,4)=6.0, <sup>3</sup>*J*(3b,2a)=5.0, CHH(3b) et CH<sub>2</sub>(14)); 1.83 (*≈ddt*, 1H, <sup>2</sup>*J*(2b,2a)=12.3, <sup>3</sup>*J*(2b,3b)*obs.*=8.5, <sup>3</sup>*J*(2b,1)≈<sup>3</sup>*J*(2b,3a)≈7.8, CHH(2b)); 1.72 (*dddd*, 1H, <sup>2</sup>*J*(2a,2b)=12.3, <sup>3</sup>*J*(2a,3a)=9.3, <sup>3</sup>*J*(2a,1)=7.1, <sup>3</sup>*J*(2a,3b)=5.0, CHH(2a)); 1.64-1.51 (*m*, 4H, CH<sub>2</sub>(16) et CH<sub>2</sub>(19)); 1.41-0.91 (*m*, 21H, <sup>3</sup>*J*(3a,2a)=9.3, <sup>3</sup>*J*(3a,4)≈<sup>3</sup>*J*(3a,2b)≈7.8, CHH(3a), CH<sub>2</sub>(15, 20-28)), 1.23 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(8,7)=7.1, CH<sub>3</sub>(8)); 1.20 (*d*, 3H, <sup>3</sup>*J*(9,4)=6.0, CH<sub>3</sub>(9)); 1.07 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(10)); 0.87 (*≈t*, 3H, <sup>3</sup>*J*(29,28)=6.8, CH<sub>3</sub>(29)).

On observe également certains signaux distincts de **424** et de (Z)-**423**:

**424** : 7.33-7.29 (*m*, 2H, <sup>3</sup>*J*(16,17)=<sup>3</sup>*J*(16',17')=6.8, <sup>3</sup>*J*(16,15)=<sup>3</sup>*J*(16',15')=6.3, CH(16) et CH(16')); 7.27-7.25 (*m*, <sup>3</sup>*J*(15,16)=<sup>3</sup>*J*(15',16')=6.3, 2H, CH(15) et CH(15')); 7.21-7.17 (*m*, 1H, <sup>3</sup>*J*(17,16)=<sup>3</sup>*J*(17,16')=6.8, CH(17)); 6.40 (*d*, 1H, <sup>3</sup>*J*(13,12)=15.7, CH(13)); 6.14 (*ddd*, 1H, <sup>3</sup>*J*(12,13)=15.7, <sup>3</sup>*J*(12,11b)*obs.*=8.1, <sup>3</sup>*J*(12,11a)=7.0, CH(12)), 1.15 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(10)).

(Z)-**423** : 1.09 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(10)).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

175.2 (C(6)); 133.7 (C(13)); 125.5 (C(12)); 82.9 (C(1)); 75.4 (C(4)); 70.9 (C(17)); 70.7 (C(18)); 60.1 (C(7)); 50.1 (C(5)); 40.5 (C(11)); 33.2 (C(3)); 32.4 (C(14)); 31.9 (C(27)); 29.8; 29.7; 29.6; 29.5; 29.4; 29.3; 29.2 ((16), C(19), C(21-26)); 27.1 (C(2)); 26.2 (C(20)); 26.0 (C(15)); 22.7 (C(28)); 20.8 (C(9)); 15.8 (C(10)); 14.3 (C(8)); 14.1 (C(29)).

On observe également certains signaux distincts de **424** et de (Z)-**423**:

**424** : 133.2 (C(13)); 128.4 (C(16) et C(16')); 127.0 (C(17)); 126.1 (C(15) et C(15')); 124.8 (C(12)).

**424** et/ou Z-**423** : 175.3 (C(6)); 125.8 (C(12)(Z-**423** )); 82.8 (C(1)); 75.5 (C(4)); 60.2 (C(7)); 50.2 (C(5)); 16.1 (C(10)); 14.2 (C(8)).

APCI<sup>+</sup>-SM :

**423** :

469.1 (6,  $[\text{M}+3\text{H}]^+$ ), 468.1 (31,  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ ), 467.2 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 453.3 (36), 421.2 (8,  $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_3]^+$ ), 303.2 (4,  $[\text{M}(\mathbf{424})+\text{H}]^+$ ).

APCI<sup>+</sup>-SM-SM (fragmentation du pic de base à 467.2):

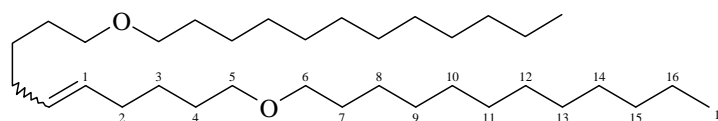
467.2 (40,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 421.1 (100,  $[\text{M} - \text{OEt}]^+$ ), 403.2 (6), 393.3 (24), 299.0 (30), 281.0 (29), 253.0 (15), 235.0 (28), 217.0 (8), 207.1 (4).

EI<sup>+</sup>-SM : **423** et **424** sont séparés sur la CG-SM

**423** : 466.40 (2,  $[\text{M}]^+$ ), 341.87 (3), 319.60 (4), 262.29 (13), 251.28 (22), 239.30 (35), 186.17 (100), 138.16 (60), 126.16 (85), 67.18 (87).

**424** : 302.29 (10,  $[\text{M}]^+$ ), 228.23 (10), 202.23 (15), 201.19 (100,  $[\text{M} - \text{CH}_2\text{CHCHC}_6\text{H}_5]^+$ ), 187.19 (80), 171.19 (37), 155.19 (25), 129.18 (35), 117.17 (45), 115.16 (65), 95.18 (15), 91.17 (35), 85.16 (23).

Données analytiques de **419** : fraction 2



**419** (E):(Z)= 75:25

$R_f$  (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  90:10)= 0.54

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

« ' » représente les signaux symétriques.

5.39 (tm, 2H,  $^3J(1^E,2^E)_{obs.} = ^3J(1^{E'},2^{E'})_{obs.} = 3.7$ ,  $\text{CH}(1^E)$  et  $\text{CH}(1^{E'})$ ); 5.36 (tm, 2H,  $^3J(1^Z,2^Z)_{obs.} = ^3J(1^{Z'},2^{Z'})_{obs.} = 4.4$ ,  $\text{CH}(1^Z)$  et  $\text{CH}(1^{Z'})$ ); 3.40 (t, 4H,  $^3J(5^E,4^E)_{obs.} = ^3J(5^{E'},4^{E'})_{obs.} = 6.6$ ,  $\text{CH}_2(5^E)$  et  $\text{CH}_2(5^{E'})$ ); 3.39 (t, 4H,  $^3J(6^E,7^E)_{obs.} = ^3J(6^{E'},7^{E'})_{obs.} = 6.6$ ,  $\text{CH}_2(6^E)$  et  $\text{CH}_2(6^{E'})$ ); 3.38 (m, 8H,  $^3J(5^Z,4^Z)_{obs.} = ^3J(5^{Z'},4^{Z'})_{obs.} = ^3J(6^Z,7^Z)_{obs.} = ^3J(6^{Z'},7^{Z'})_{obs.} = 6.7$ ,  $\text{CH}_2(6^Z)$  et  $\text{CH}_2(6^{Z'})$ ,  $\text{CH}_2(5^Z)$  et  $\text{CH}_2(5^{Z'})$ ); 2.05-1.97 (m, 8H,  $\text{CH}_2(2^E)$  et  $\text{CH}_2(2^{E'})$ ,  $\text{CH}_2(2^Z)$  et  $\text{CH}_2(2^{Z'})$ ); 1.64-1.53 (m, 16H,  $\text{CH}_2(4^E)$  et  $\text{CH}_2(4^{E'})$ ,  $\text{CH}_2(7^E)$  et  $\text{CH}_2(7^{E'})$ ,  $\text{CH}_2(4^Z)$  et  $\text{CH}_2(4^{Z'})$ ,  $\text{CH}_2(7^Z)$  et  $\text{CH}_2(7^{Z'})$ ); 1.43-1.26 (m, 80H,  $\text{CH}_2(3^E)$ ,  $\text{CH}_2(3^{E'})$ ,  $\text{CH}_2(8^E-16^E)$ ,  $\text{CH}_2(8^{E'}-16^{E'})$  et  $\text{CH}_2(3^Z)$ ,  $\text{CH}_2(3^{Z'})$ ,  $\text{CH}_2(8^Z-16^Z)$ ,  $\text{CH}_2(8^{Z'}-16^{Z'})$ ); 0.88 ( $\approx t$ ,

$12\text{H}$ ,  ${}^3J(17^E, 16^E)_{\text{obs.}} = {}^3J(17^E, 16^E)_{\text{obs.}} = {}^3J(17^Z, 16^Z)_{\text{obs.}} = {}^3J(17^Z, 16^Z)_{\text{obs.}} = 6.8$ ,  $\text{CH}_2(17^E)$  et  $\text{CH}_2(17^E)$ ,  $\text{CH}_2(17^Z)$  et  $\text{CH}_2(17^Z)$ ).

RMN  ${}^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère (E)-**419** :

130.3 (C(1) et C(1')); 71.0 (C(5) et C(5')); 70.8 (C(6) et C(6')); 32.4 (C(2) et C(2')); 31.9 (C(15) et C(15')); 29.8; 29.6; 29.5; 29.4; 29.4; 29.3; 29.2; 29.1 (C(4) et C(4'), C(7) et C(7')), C(9-14) et C(9'-14')); 26.2 (C(8) et C(8')); 26.1 (C(3) et C(3')); 22.7 (C(16) et C(16')); 14.1 (C(17) et C(17')).

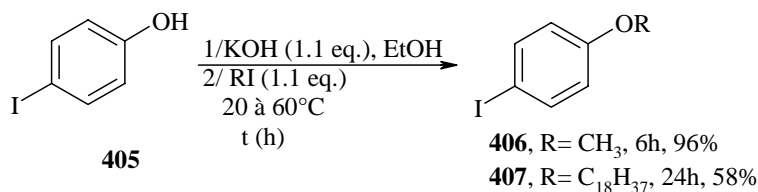
Isomère (Z)-**419** :

129.8 (C(1) et C(1')); 70.2 (C(5) et C(5'), C(6) et C(6')); 31.9 (C(15) et C(15')); 29.8; 29.6; 29.5; 29.4; 29.4; 29.3; 29.2; 29.1 (C(4) et C(4'), C(7) et C(7')), C(9-14) et C(9'-14')); 26.3 (C(2) et C(2')); 26.2 (C(8) et C(8')); 23.4 (C(3) et C(3')); 22.7 (C(16) et C(16')); 14.1 (C(17) et C(17')).

APCI<sup>+</sup>-SM:

511.3 (9,  $[\text{M}+3\text{H}]^+$ ), 510.3 (43,  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ ), 509.3 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 495.4 (49), 481.5 (13).

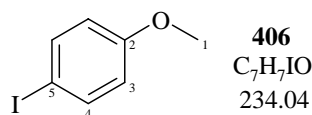
## 22.28. Préparation de dérivés de l'iodobenzène pour les réactions de Heck <sup>[286]</sup>



### 1-Iodo-4-méthoxy-benzène (**406**)

Du 4-iodo-phenol (**405**) (3 g, 13.63 mmol) est dissous dans 34 mL d'EtOH absolu et 1 mL d'eau. Du KOH (842 mg, 15.00 mmol) est ajouté et le mélange est chauffé à 60°C. Après dix minutes à cette température, MeI (1.70 mL, 27.28 mmol) est ajouté. Après 4 heures, l'analyse par CCM montre que la réaction n'est pas terminée, à 60°C, 0.4 g de KOH et 0.85 mL de MeI sont ajoutés. 2 heures après cette seconde addition, le mélange est filtré et le filtrat est évaporé à l'évaporateur rotatif. L'huile résultante est filtrée sur 4 g de silice avec  $\text{Et}_2\text{O}$  comme éluant. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et l'huile est séchée 40 minutes sous  $10^{-1}$  mmHg. Le produit **406** est obtenu sous forme d'une huile jaune (3.07 g, 13.12 mmol, 96%).

Données analytiques de **406** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5) = 0.12

RMN  ${}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

7.58 (système AA', BB', partiellement résolu,  ${}^3J(4,3)=9.0$ , CH(4)); 6.71 (système AA', BB', partiellement résolu,  ${}^3J(3,4)=9.0$ , CH(3)); 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3(1)$ ).

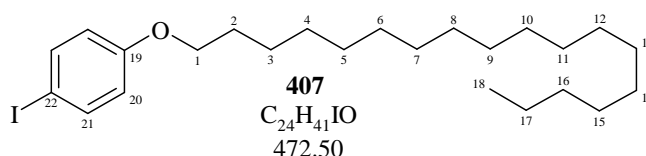
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

159.43 (C(2)); 138.17 (2C, C(4)); 116.34 (2C, C(3)); 82.67 (C(5)); 55.29 (C(1)).

1-Iodo-4-octadécyloxy-benzène (407)

Du 4-iodo-phenol (**405**) (3 g, 13.63 mmol) est dissous dans 35 mL d'EtOH à 95%. Du KOH (842 mg, 15.00 mmol) est ajouté et le mélange est chauffé à 60°C. Après dix minutes à cette température,  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{I}$  (5.7 g, 15.00 mmol) est ajouté. Après 6 heures, l'analyse par CCM montre que la réaction n'est pas terminée, 0.2 g de KOH sont ajoutés et le mélange est de nouveau chauffé à 60°C. 18 heures après cette seconde addition, le mélange est filtré sur coton (pour enlever une partie de  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{I}$  n'ayant pas réagit) et le filtrat est évaporé à l'évaporateur rotatif. On obtient 8.4 g d'un mélange qui est purifié sur 160 g de silice avec hexane : AcOEt (90 : 10) comme éluant. Une première fraction contient de produit **407** pur (2.78 g, 5.88 mmol, 43%) sous forme d'un solide blanc. Une deuxième fraction de 1.77 g contient majoritairement le produit **407**. Cette deuxième fraction est re-purifiée sur silice avec hexane : AcOEt (95 : 5) comme éluant et on récupère encore du produit, sous forme d'un solide blanc (0.55g, 2.0 mmol, 15%). Soit un rendement total en **407** de 58%.

Données analytiques de **407** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 95:5)= 0.66

IR (film. KBr):

3433 $w$ ( $\text{H}_2\text{O}$ ), 2955 $m$ , 2920 $vs$ , 2849 $vs$ , 1641 $vw$ , 1589 $w$ , 1571 $w$ , 1489 $m$ , 1473 $m$ , 1463 $m$ , 1397 $vw$ , 1384 $w$ , 1285 $m$ , 1249 $m$ , 1175 $w$ , 1101 $vw$ , 1034 $vw$ , 1022 $vw$ , 1010 $vw$ , 1001 $w$ , 828 $vw$ , 814 $m$ , 729 $vw$ , 719 $w$ , 512 $vw$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

7.54 (système AA', BB', partiellement résolu,  $^3J(21,20)=9.0$ , CH(21)); 6.67 (système AA', BB', partiellement résolu,  $^3J(20,21)=9.0$ , CH(20)); 3.91 ( $t$ , 2H,  $^3J(1,2)=6.6$ ,  $\text{CH}_2(1)$ ); 1.80-1.73 ( $m$ , 2H,  $\text{CH}_2(2)$ ); 1.46-1.20 ( $m$ , 30H,  $\text{CH}_2(3)$  à  $\text{CH}_2(17)$ ); 0.89 ( $\approx t$ , 2H,  $^3J(18,17)_{obs.}=6.8$ ,  $\text{CH}_3(18)$ ).

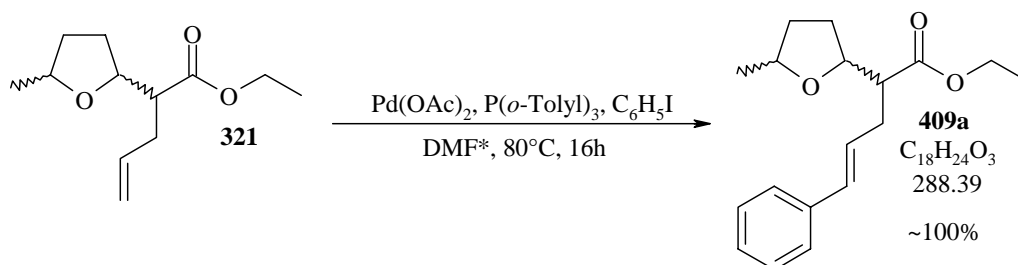
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

158.99 (C(19)), 138.12 (2C, C(21)), 116.91 (2C, C(20)), 82.37 (C(22)), 68.10 (C(1)), 31.93 (C(16)), 29.69-29.13 (13C, C(2), C(4) à C(15)), 25.98 (C(3)), 22.69 (C(17)), 14.13 (C(18)).

ESI $^+$ -SM :

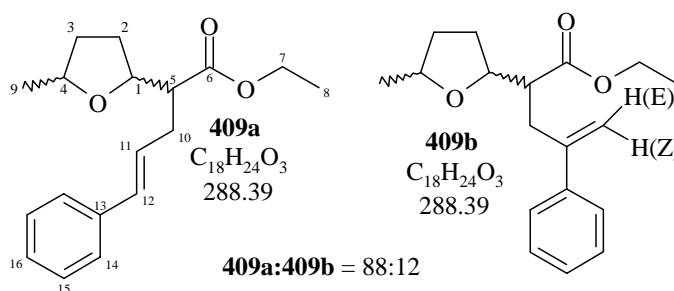
473.1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

## 22.29. Réactions de Heck

(E)-2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)-5-phénylpent-4-énoate d'éthyle (409a)

A 25°C sous une atmosphère d'argon, le diacétate de palladium (27 mg, 0.12 mmol) et la triorthotolylphosphine (79 mg, 0.26 mmol) sont agités dans 30 mL de DMF\*. La triéthylamine (1.84 mL, 13.2 mmol) est ajoutée. Après quatre minutes, l'ester **321** (deux isomères 65 : 35) (180 mg, 0.85 mmol) est ajouté dans 10 mL de DMF\*. Après 15 minutes, l'iodobenzène (0.27 mL, 2.4 mmol) est additionné à son tour dans 10 mL de DMF\*. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 16 heures. Après refroidissement à 20°C, le mélange noir obtenu est versé dans 120 mL d'AcOEt et lavée par 60 mL d'eau. La phase aqueuse est lavée par 50 mL d'AcOEt et les phases organiques lavées par deux fois 50 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrées. L'évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif donne 2.9 g d'une huile. Cette huile est purifiée sur colonne (40 g de silice, hexane:AcOEt 95:5). Notre produit **409a** est obtenu (250 mg, 100%). Le régioisomère minoritaire, le 2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)-4-phénylpent-4-énoate d'éthyle (**409b**), est présent (**409a** : **409b** = 88 : 12). Le régioisomère majoritaire **409a** est obtenu sous la forme de deux couples d'énantiomères (60 : 40).

Données analytiques de **409a** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.16

IR (film. KBr):

3081<sub>vw</sub>, 3058<sub>vw</sub>, 3026<sub>w</sub>, 2972<sub>s</sub>, 2934<sub>m</sub>, 2871<sub>m</sub>, 1733<sub>vs</sub>, 1598<sub>vw</sub>, 1494<sub>w</sub>, 1463<sub>w</sub>, 1447<sub>m</sub>, 1376<sub>m</sub>, 1343<sub>w</sub>, 1298<sub>w</sub>, 1266<sub>w</sub>, 1232<sub>w</sub>, 1203<sub>m</sub>, 1161<sub>s</sub>, 1090<sub>s</sub>, 1028<sub>m</sub>, 965<sub>m</sub>, 913<sub>vw</sub>, 896<sub>vw</sub>, 856<sub>vw</sub>, 744<sub>m</sub>, 694<sub>m</sub>.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

2 isomères de **409a** : 60 : 40

7.40-7.14 (*m*, 10H,  $\text{CH}(14)$ ,  $\text{CH}(15)$ ,  $\text{CH}(16)$ ,  $\text{CH}(14')$ ,  $\text{CH}(15')$ ,  $\text{CH}(16')$ ); 6.45 (*d*, 2H,  $^3J(12,11)=^3J(12',11')=15.8$ ,  $\text{CH}(12)$ ,  $\text{CH}(12')$ ); 6.165 ( $\approx dt$ , 1H,  $^3J(11,12)=15.8$ ,  $^3J(11,10)_{\text{obs.}}=6.8$ ,  $\text{CH}(11)$ ); 6.160 ( $\approx dt$ , 1H,  $^3J(11',12')=15.8$ ,  $^3J(11',10')_{\text{obs.}}=6.8$ ,  $\text{CH}(11')$ ); 4.25 (*dt*, 1H,  $^3J(1',5')=9.5$  et  $^3J(1',2')_{\text{obs.}}=7.9$ ,  $\text{CH}(1')$ ); 4.19 ( $\approx q$ , 4H,  $^3J(7,8)=^3J(7',8')=7.2$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ,  $\text{CH}_2(7')$ ); 4.15-4.05 (*m*, 2H,  $\text{CH}(1)$ ,  $\text{CH}(4')$ ); 4.02 ( $\approx dq$ , 1H,  $^3J(4,3a \text{ ou } 3b)=7.5$ ,  $^3J(4,3b \text{ ou } 3a)=^3J(4,9)=6.2$ ,  $\text{CH}(4)$ ); 2.63 (*ddd*, 2H,  $^3J(5,1)_{\text{obs.}}=^3J(5',1')_{\text{obs.}}=9.9$ ,  $^3J(5,10a)=^3J(5',10a')=7.6$ ,  $^3J(5,10b)_{\text{obs.}}=^3J(5',10b')_{\text{obs.}}=4.2$ ,  $\text{CH}(5a)$ ,  $\text{CH}(5a')$ ); 2.56 (*ddm*, 2H,  $^2J(10a,10b)=11.1$ ,  $^2J(10a,5)=7.6$ ,  $\text{CHH}(10a)$ ,  $\text{CHH}(10a')$ ); 2.46-2.38 (*m*, 2H,  $^2J(10b,10a)=11.1$ ,  $\text{CHH}(10b)$ ,  $\text{CHH}(10b')$ ); 2.16-1.96 (*m*, 4H,  $\text{CHH}(2a)$ ,  $\text{CHH}(2a')$ ,  $\text{CHH}(3a)$ ,  $\text{CHH}(3a')$ ); 1.80-1.68 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(2b)$ ,  $\text{CHH}(2b')$ ); 1.56-1.47 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(3b)$ ,  $\text{CHH}(3b')$ ); 1.26-1.22 (*m*, 12H,  $\text{CH}_3(9)$ ,  $\text{CH}_3(9')$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ,  $\text{CH}_3(8')$ ).

On observe les signaux éthyléniques du régioisomère minoritaire **409b** :

5.29 (*d*, 1H,  $^2J(\text{H}(Z),\text{H}(E))=1.2$ ,  $\text{CH}(Z)$ ); 5.14 (*d*, 1H,  $^2J(\text{H}(E),\text{H}(Z))=1.2$ ,  $\text{CH}(E)$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

Isomère majoritaire de **409a** :

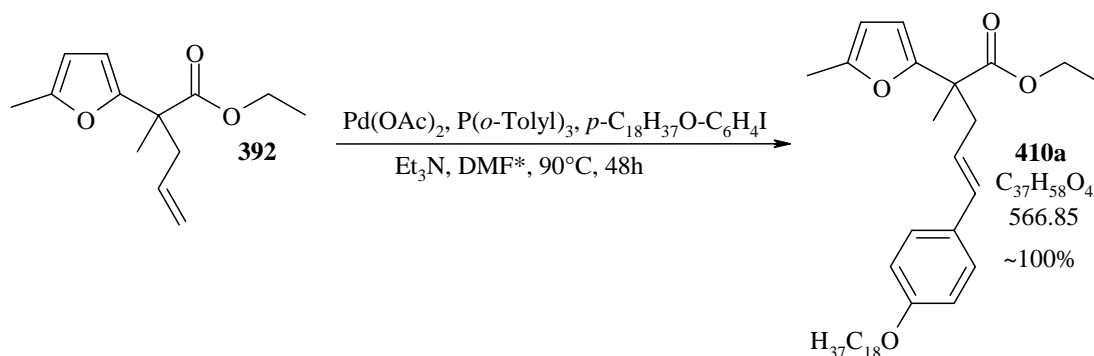
174.04 (C(6)); 137.75 (C(13)); 132.29 (C(12)); 128.89 (C(15)); 127.56 (C(11)); 126.49 (C(14)); 80.12 (C(1)), 75.95 (C(4)), 60.74 (C(7)); 52.21 (C(5)); 33.83 et 32.87 (C(10) et C(3)); 29.62 (C(2)); 21.75 (C(9)); 14.76 (C(8)).

APCI $^+$ -SM :

290.0 (16), 289.1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Analyses élémentaires** : calculées : C 74.97, H 8.39 ; trouvées C 74.07, H 8.52.

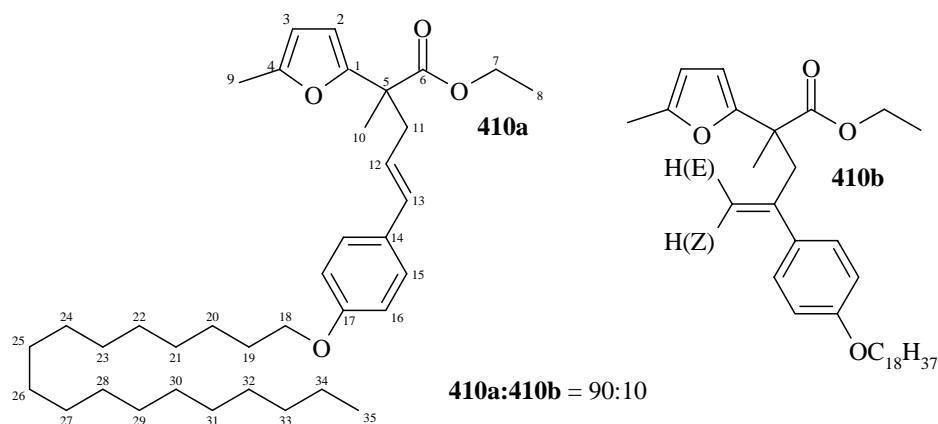
(E)-5-(4-Octadécyloxyphényl)-2-méthyl-2-(5-méthylfuran-2-yl)pent-4-èneate d'éthyle (**410a**)



A  $25^\circ\text{C}$  sous une atmosphère d'argon, le diacétate de palladium (43 mg, 0.19 mmol) et la triorthotolylphosphine (128 mg, 0.42 mmol) sont agités dans 35 mL de  $\text{DMF}^*$ . La triéthylamine (3.1 mL, 22.3 mmol) est ajoutée. Après quelques minutes, l'ester **392** (300 mg, 1.35 mmol) est ajouté dans 10 mL de  $\text{DMF}^*$ . Après 15 minutes, le 1-iodo-4-(octadécyloxy)-benzène (**407**) (1.59 g, 3.37 mmol) est dissous à chaud dans 10 mL de  $\text{DMF}^*$  et est additionné à son tour. Le mélange est chauffé à  $90^\circ\text{C}$  pendant 44 heures. Après refroidissement à  $20^\circ\text{C}$ , le mélange noir obtenu est versé dans 180 mL d'AcOEt et lavée par 80 mL d'eau. La phase aqueuse est lavée par 70 mL d'AcOEt et les phases organiques lavées par 70 mL d'une solution saturée en NaCl, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis filtrées. L'évaporation des solvants à

l'évaporateur rotatif donne 10 g d'un mélange solide et huile. Ce mélange est purifié deux fois sur colonne (110 g de silice, puis 15 g pour la deuxième colonne. hexane:AcOEt par gradient comme éluant). Le produit **410a** est obtenu dans deux fractions de 390 mg (0.69 mmol) chacune, dont la première contient quelques impuretés. Le produit **410a** est isolé avec environ 10% du régioisomère minoritaire, le 4-(4-octadécyloxyphényl)-2-méthyl-2-(5-méthylfuran-2-yl)pent-4-èneoate d'éthyle (**410b**).

Données analytiques de **410a** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.37

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

7.24 ( $\approx d$ , 2H,  $^3J(15,16)=7.7$ , CH(15)); 6.84 ( $\approx d$ , 2H,  $^3J(16,15)=7.7$ , CH(16)); 6.39 ( $d$ , 1H,  $^2J(13,12)=15.7$ , CH(13)); 6.08 ( $d$ , 1H,  $^3J(2,3)=3.1$ , CH(2)); 5.87-5.94 ( $m$ , 2H,  $^3J(3,2)=3.1$ ,  $^2J(12,13)=15.7$ , CH(3) et CH(12)); 4.15-4.22 ( $m$ , 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ ,  $\text{CH}_2(7)$ ); 3.96 ( $t$ , 2H,  $^3J(18,19)=6.6$ ,  $\text{CH}_2(18)$ ); 2.91 ( $ddd$ , 1H,  $^2J(11a,11b)=13.8$ ,  $^3J(11a,12)=7.7$ ,  $^4J(11a,13)=1.1$ , CH(11a)); 2.81 ( $ddd$ , 1H,  $^2J(11b,11a)=13.8$ ,  $^3J(11b,12)=7.1$ ,  $^4J(11b,13)=1.3$ , CH(11b)); 2.30 ( $d$ , 3H,  $^2J(9,3)_{obs.}=0.7$ ,  $\text{CH}_3(9)$ ); 1.83-1.73 ( $m$ , 2H,  $^3J(19,18)=6.6$ ,  $\text{CH}_2(19)$ ); 1.51 ( $s$ , 3H,  $\text{CH}_3(10)$ ); 1.46-1.23 ( $m$ , 30H,  $\text{CH}_2(20)$  à  $\text{CH}_2(34)$ ); 1.22 ( $t$ , 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ); 0.90 ( $\approx t$ , 3H,  $^3J(35,34)_{obs.}\approx 6.8$ ,  $\text{CH}_3(8)$ ).

On observe des signaux du régioisomère minoritaire **410b** :

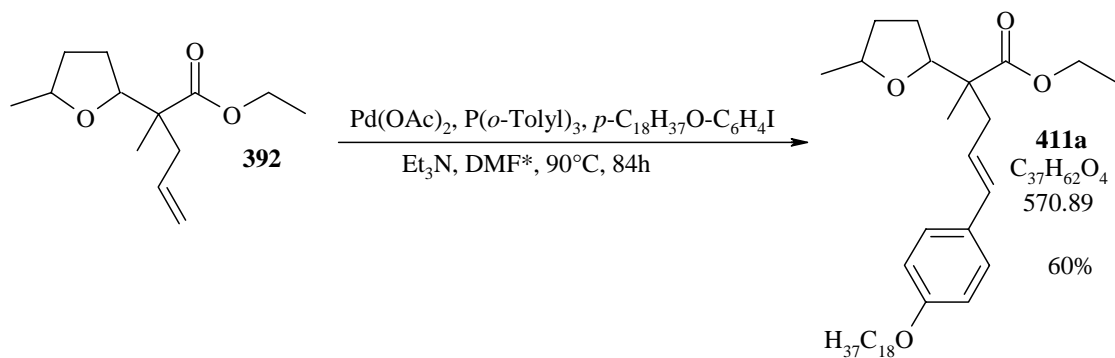
5.17 ( $d$ , 1H,  $^2J(\text{H}(Z),\text{H}(E))=1.8$ , CH(Z)); 4.92 ( $d$ , 1H,  $^2J(\text{H}(E),\text{H}(Z))=1.8$ , CH(E)).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

174.01 (C(6)); 158.45 (C(17)); 154.54 (C(1)); 151.17 (C(4)); 132.84 (C(13)); 130.01 (C(14)); 127.18 (C(15)); 122.87 (C(12)); 114.43 (C(16)); 106.32 (C(2)); 105.93 (C(3)); 68.00 (C(18)); 60.96 (C(7)); 47.40 (C(5)); 40.90 (C(11)); 31.92; 29.69; 29.39; 29.35; 29.25; 26.02 (C(20) à C(33)); 29.59 (C(19)); 22.69 (C(34)); 22.64; 21.13 (C(10)); 14.16 et 14.11 (C(35) et C(8)); 13.59 (C(9)).

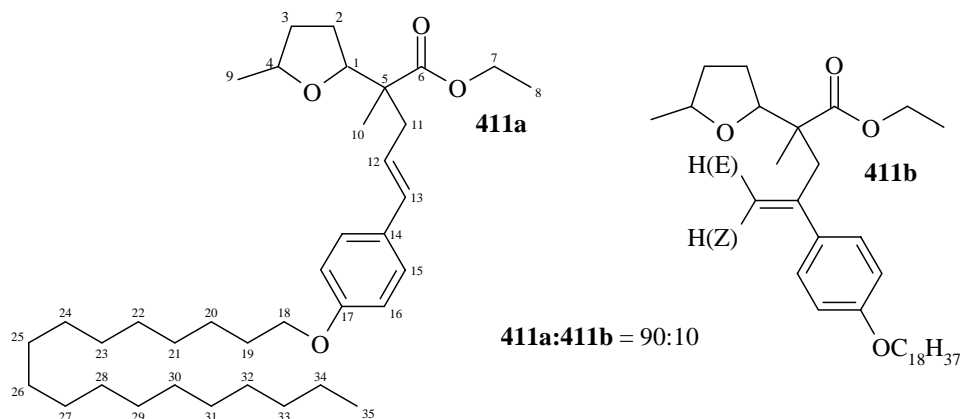
HR-SM :

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  : calculée= 589.42328, trouvée= 589.42292

(E)-5-(4-Octadécyloxyphényl)-2-méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-èneate d'éthyle (**411a**)

A  $25^\circ\text{C}$  sous une atmosphère d'argon, le diacétate de palladium (15.5 mg, 0.065 mmol) et la triorthotolylphosphine (45 mg, 0.15 mmol) sont agités dans 10 mL de  $\text{DMF}^*$ . La triéthylamine (1.1 mL, 7.89 mmol) est ajoutée. Après cinq minutes, l'ester **392** sous forme de deux couples d'énantiomères 90 : 10 (120 mg, 0.48 mmol) est ajouté dans 10 mL de  $\text{DMF}^*$ . Après 15 minutes, le 1-iodo-4-(octadécyloxy)-benzène (**407**) (565 mg, 1.20 mmol) est dissous à chaud dans 10 mL de  $\text{DMF}^*$  et est additionné à son tour. Le mélange est chauffé à  $90^\circ\text{C}$  pendant 84 heures. Après refroidissement à  $20^\circ\text{C}$ , le mélange noir obtenu est versé dans 45 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  et lavée par 20 mL d'eau. La phase aqueuse est lavée par 20 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  et les phases organiques lavées par 20 mL d'une solution saturée en  $\text{NaCl}$ , séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis filtrées. L'évaporation des solvants à l'évaporateur rotatif donne 553 mg d'un mélange. Ce mélange est purifié sur colonne (40 g de silice. Hexane :  $\text{AcOEt}$  par gradient comme éluant jusqu'à hexane :  $\text{AcOEt}$  = 97 : 3). Deux fractions sont récoltées. La première (88.2 mg) est **407** n'ayant pas réagi et la deuxième fraction (117.8 mg) est un mélange de **411a** et de **411b**. Dans le but de séparer au moins partiellement les deux régioisomères **411a** et **411b**, la deuxième fraction est re-purifié sur gel de silice (5 g). Deux fractions sont de nouveau récoltées. La première (53.2 mg) contient **411a** : **411b** = 85 : 15, soit **411a** (8 mg, 3%) et **411b** (45 mg, 20%). La deuxième (108.4 mg) contient **411a** : **411b** = 95 : 5, soit **411a** (5 mg, 2%) et **411b** (103 mg, 41%) est utilisée pour les analyses. Ainsi, le rendement global de cette réaction est de 60%.

Données analytiques de **411a** :



$R_f$  (hexane/AcOEt 90:10)= 0.34

IR (film, KBr):

3031 $m$ , 2922 $vs$ , 2853 $vs$ , 2317 $vw$ , 2029 $w$ , 1880 $w$ , 1732 $vs$ , 1608 $vs$ , 1576 $m$ , 1511 $vs$ , 1468 $vs$ , 1386 $s$ , 1340 $m$ , 1294 $s$ , 1246 $vs$ , 1175 $vs$ , 1122 $vs$ , 1094 $vs$ , 1025 $vs$ , 967 $s$ , 938 $m$ , 900 $m$ , 835 $s$ , 802 $m$ , 744 $w$ , 722 $m$ , 640 $vw$ , 605 $vw$ , 516 $w$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

7.27-7.22 ( $m$ , 2H,  $^3J(15,16)\approx 11.6$ , CH(15)); 6.83-6.79 ( $m$ , 2H,  $^3J(16,15)\approx 11.6$ , CH(16)); 6.35 ( $\approx d$ , 1H,  $^3J(13,12)=15.7$ , CH(13)); 5.98 ( $ddd$ , 1H,  $^3J(12,13)=15.7$ ,  $^3J(12,11b)=8.1$ ,  $^3J(12,11a)=7.0$ , CH(12)); 4.14 ( $q$ , 2H,  $^3J(7,8)=7.1$ ,  $CH_2(7)$ ); 4.09-4.06 ( $m$ , 1H,  $^3J(1,2a)_{obs.}=7.2$ , CH(1)); 3.97 ( $dquint$ , 1H,  $^3J(4,3a)=7.9$ ,  $^3J(4,9)=^3J(4,3b)=6.0$ , CH(4)); 3.93 ( $t$ , 3H,  $^3J(18,19)_{obs.}=6.7$ ,  $CH_2(18)$ ); 2.67 ( $ddd$ , 1H,  $^2J(11a,11b)=13.7$ ,  $^3J(11a,12)=7.0$ ,  $^4J(11a,13)_{obs.}=0.9$ , CHH(11a)); 2.42 ( $ddd$ , 1H,  $^2J(11b,11a)=13.7$ ,  $^3J(11b,12)=8.1$ ,  $^4J(11b,13)_{obs.}=0.9$ , CHH(11b)); 1.95 ( $dddd$ , 1H,  $^2J(3b,3a)_{obs.}=11.4$ ,  $^3J(3b,2b)_{obs.}=8.4$ ,  $^3J(3b,4)=6.0$ ,  $^3J(3b,2a)_{obs.}=5.0$ , CHH(3b)); 1.90-1.81 ( $m$ , 1H, CHH(2b)); 1.80-1.72 ( $m$ , 3H, CHH(2a), et  $CH_2(19)$ ); 1.63-1.16 ( $m$ , 31H, CHH(3a),  $CH_2(20-34)$ ), 1.24 ( $t$ , 3H,  $^3J(8,7)=7.1$ ,  $CH_3(8)$ ); 1.22 ( $d$ , 3H,  $^3J(9,4)=6.0$ ,  $CH_3(9)$ ); 1.15 ( $s$ , 3H,  $CH_3(10)$ ); 0.88 ( $\approx t$ , 3H,  $^3J(35,34)_{obs.}=6.8$ ,  $CH_3(35)$ ).

On observe les signaux éthyléniques du 4-(4-octadodécyloxyphényl)-2-méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-énoate d'éthyle (**411b**) :

5.15 ( $d$ , 1H,  $^2J(H(Z),H(E))=1.8$ , CH(Z)); 5.00 ( $d$ , 1H,  $^2J(H(E),H(Z))=1.8$ , CH(E)).

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298K):

175.2 (C(6)); 158.4 (C(17)); 132.2 (C(13)); 130.2 (C(14)); 127.1 (C(15) et C(15')); 123.6 (C(12)); 114.4 (C(16) et C(16')); 82.8 (C(1)); 75.5 (C(4)); 67.9 (C(18)); 60.3 (C(7)); 50.3 (C(5)); 40.9 (C(11)); 33.2 (C(3)); 31.9 (C(33)); 29.7; 29.6; 29.5; 29.4; 29.3; 29.2 (C(19), C(21-32)); 27.2 (C(2)); 26.0 (C(20)); 22.7 (C(34)); 20.8 (C(9)); 16.1 (C(10)); 14.3 (C(8)); 14.1 (C(35)).

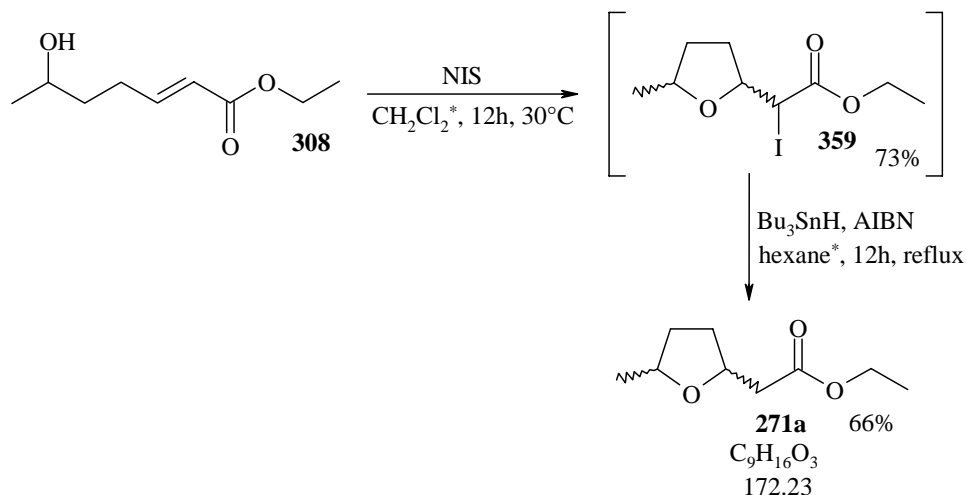
APCI $^+$ -SM :

572.30 (40,  $[M+2H]^+$ ), 571.30 (100,  $[M+H]^+$ ).

HR-SM :

$[M+Na]^+$  : calculée= 593.45458, trouvée= 593.45350

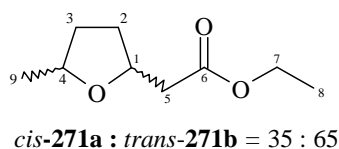
## 22.30. Réactions pour l'étude de la diastéréosélectivité

22.30.1. Réduction de la liaison C-I par  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ 2-(5-Méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)acétate d'éthyle (**271**)

Du 6-hydroxyhept-2-énoate d'éthyle (**308**) (0.50 g, 2.90 mmol) et 12 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2^*$  sont introduits dans un tricol sous une atmosphère d'argon. La NIS (0.98 g, 4.35 mmol) est ajouté puis encore un excès de NIS (0.40 g, 1.78 mmol) après 4 heures. Le système est chauffé à  $30^\circ\text{C}$  et agité durant 16 heures. 40 mL de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  et 40 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 fois 30 mL) puis les phases organiques sont rassemblées et traitées avec une solution de NaCl saturée (50 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et les solvants sont évaporés. Le produit **359** est purifié sur colonne chromatographique, utilisant de l'hexane comme éluant, puis hexane :  $\text{Et}_2\text{O}$  (80 : 20). Le produit obtenu est un liquide légèrement jaunâtre (0.63 g, 2.11 mmol, 73%).

Le composé **359** (0.35 g, 1.17 mmol) et 11.5 mL d'hexane\* sont introduits dans un bicol sous une atmosphère d'argon.  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.62 mL, 2.34 mmol) est introduit goutte à goutte au mélange réactionnel puis AIBN (0.04 g, 0.22 mmol). La réaction est laissée à reflux sous vive agitation durant 16 heures. 40 mL d'une solution de NaCl saturée et 30 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 fois 30 mL) puis les phases organiques sont rassemblées et traitées avec une solution de NaCl saturée (80 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et les solvants sont évaporés. Le produit est purifié sur colonne chromatographique, utilisant de l'hexane comme éluant, puis hexane :  $\text{Et}_2\text{O}$  (80 : 20). Le produit **271** est un liquide incolore (0.13 g, 0.77 mmol, 66%).

Données analytiques de **271** :



CG : Programme 1

Temps de rétention : 9.042 min., 36%, isomère *cis*-**271a**Temps de rétention : 9.352 min., 64%, isomère *trans*-**271b**

IR (film. KBr):

2971 $m$ , 2931 $w$ , 2873  $vw$ , 1737 $vs$ , 1447 $w$ , 1377 $w$ , 1299 $w$ , 1257 $w$ , 1201 $w$ , 1165 $m$ , 1084 $s$ , 1030 $m$ .RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

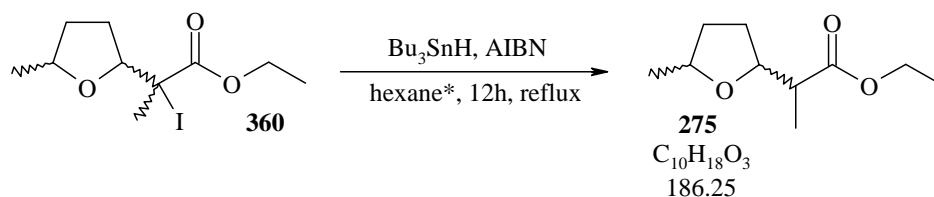
4.40 (*≈quint*, 1H,  $^3J(1_{\text{trans}}, 2_{\text{trans}}) = ^3J(1_{\text{trans}}, 5^{\text{A}}_{\text{trans}}) = ^3J(1_{\text{trans}}, 5^{\text{B}}_{\text{trans}}) = 6.6$ , CH( $1_{\text{trans}}$ )); 4.21 (*≈quint*, 1H,  $^3J(1_{\text{cis}}, 2_{\text{cis}}) = ^3J(1_{\text{cis}}, 5^{\text{A}}_{\text{cis}}) = ^3J(1_{\text{cis}}, 5^{\text{B}}_{\text{cis}}) = 6.6$ , CH( $3_{\text{cis}}$ )); 4.13 (*q*, 4H,  $^3J(7_{\text{trans}}, 8_{\text{trans}}) = ^3J(7_{\text{cis}}, 8_{\text{cis}}) = 7.1$ , CH<sub>2</sub>( $7_{\text{trans}}$ ), CH<sub>2</sub>( $7_{\text{cis}}$ )); 4.13-4.08 (*m*, 1H,  $^3J(4_{\text{trans}}, 9_{\text{trans}}) = 6.1$ , CH( $4_{\text{trans}}$ )); 3.99-3.94 (*m*, 1H,  $^3J(4_{\text{cis}}, 9_{\text{cis}}) = 6.1$ , CH( $4_{\text{cis}}$ )); 2.62 (*dd*, 1H,  $^2J(5^{\text{A}}_{\text{cis}}, 5^{\text{B}}_{\text{cis}}) = 15.2$ ,  $^3J(5^{\text{A}}_{\text{cis}}, 1_{\text{cis}}) = 6.6$ , CHH( $5a_{\text{cis}}$ )); 2.59 (*dd*, 1H,  $^2J(5^{\text{A}}_{\text{trans}}, 5^{\text{B}}_{\text{trans}}) = 15.1$ ,  $^3J(5^{\text{A}}_{\text{trans}}, 1_{\text{trans}}) = 6.6$ , CHH( $5a_{\text{trans}}$ )); 2.45 (*dd*, 1H,  $^2J(5^{\text{B}}_{\text{cis}}, 5^{\text{A}}_{\text{cis}}) = 15.2$ ,  $^3J(5^{\text{B}}_{\text{cis}}, 1_{\text{cis}}) = 6.6$ , CHH( $5b_{\text{cis}}$ )); 2.41 (*dd*, 1H,  $^2J(5^{\text{B}}_{\text{trans}}, 5^{\text{A}}_{\text{trans}}) = 15.2$ ,  $^3J(5^{\text{B}}_{\text{trans}}, 1_{\text{trans}}) = 6.6$ , CHH( $5b_{\text{trans}}$ )); 2.18-1.94 (*m*, 4H,  $^3J(2^{\text{A}}_{\text{cis}}, 1_{\text{cis}}) = ^3J(2^{\text{A}}_{\text{trans}}, 1_{\text{trans}}) = 6.6$ , H<sup>A</sup>C( $2_{\text{cis}}$ ), H<sup>A</sup>C( $2_{\text{trans}}$ ), CHH( $3a_{\text{cis}}$ ), CHH( $3a_{\text{trans}}$ )); 1.64-1.43 (*m*, 4H,  $^3J(2^{\text{B}}_{\text{cis}}, 1_{\text{cis}}) = ^3J(2^{\text{B}}_{\text{trans}}, 1_{\text{trans}}) = 6.6$ , CHHC( $2b_{\text{cis}}$ ), CHH( $2b_{\text{trans}}$ ), CHH( $b3_{\text{cis}}$ ), CHH( $b3_{\text{trans}}$ )); 1.24 (*t*, 6H,  $^3J(8_{\text{trans}}, 7_{\text{trans}}) = ^3J(8_{\text{cis}}, 7_{\text{cis}}) = 7.1$ , CH<sub>3</sub>( $8_{\text{trans}}$ ), CH<sub>3</sub>( $8_{\text{cis}}$ )); 1.21 (*d*, 3H,  $^3J(9_{\text{cis}}, 4_{\text{cis}}) = 6.1$ , CH<sub>3</sub>( $9_{\text{cis}}$ )); 1.20 (*d*, 3H,  $^3J(9_{\text{trans}}, 4_{\text{trans}}) = 6.1$ , CH<sub>3</sub>( $9_{\text{trans}}$ )).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

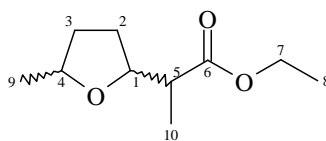
171.30 (C( $6_{\text{cis}}$ ) et C( $6_{\text{trans}}$ )); 75.61 (C( $4_{\text{cis}}$ )); 75.27 (C( $1_{\text{cis}}$ )); 74.85 (C( $4_{\text{trans}}$ )); 74.75 (C( $1_{\text{trans}}$ )); 60.34 (C( $7_{\text{cis}}$ ) et C( $7_{\text{trans}}$ )); 41.19 (C( $5_{\text{cis}}$ )); 40.98 (C( $5_{\text{trans}}$ )); 33.55 (C( $3_{\text{cis}}$ )); 32.60 (C( $3_{\text{trans}}$ )); 31.99 (C( $2_{\text{trans}}$ )); 31.12 (C( $2_{\text{cis}}$ )); 21.34 (C( $9_{\text{cis}}$ )); 21.14 (C( $9_{\text{trans}}$ )); 14.14 (C( $8_{\text{cis}}$ ) et C( $8_{\text{trans}}$ )).

EI<sup>+</sup>-SM :

173.03 (32, [M+H]<sup>+</sup>), 149.09 (46), 11.13 (49), 101.13 (51), 95.09 (76), 83.07 (79), 81.09 (96), 67.13 (86), 55.05 (100).

Préparation du 2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)propanoate d'éthyle (**275**)

Le composé **360** (0.34 g, 1.09 mmol) et 11.5 mL d'hexane\* sont introduits dans un bicol sous une atmosphère d'argon.  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.6 mL, 2.18 mmol) est introduit goutte à goutte au mélange réactionnel puis AIBN (0.04 g, 0.22 mmol). La réaction est laissée à reflux sous vive agitation durant 16 heures. 40 mL d'une solution de NaCl saturée et 30 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  sont ajoutés au mélange réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 fois 30 mL) puis les phases organiques sont rassemblées et traitées avec une solution de NaCl saturée (80 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et les solvants sont évaporés. Le produit est purifié sur colonne chromatographique, utilisant de l'hexane comme éluant de départ puis hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  (90:10). Le produit **275** est un liquide incolore.

Données analytiques de **275** :

**275a : 275d**  
*cis* : *trans* = 44 : 56

CG : Programme 1

Temps de rétention : 10.837 min., 44%, isomère 2 *cis*-**275a**Temps de rétention : 10.996 min., 56%, isomère 2 *trans*-**275d** $R_f$  (Hexane/AcOEt (90:10)) = 0.30

IR (KBr):

2974s, 2875m, 1736vs, 1462m, 1377m, 1329w, 1256m, 1178s, 1093vs, 1057s, 1029m, 949vw, 906vw, 861vw.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

4.18-4.13 (*m*, 4H,  $^3J(7_{\text{cis}}, 8_{\text{cis}}) = ^3J(7_{\text{trans}}, 8_{\text{trans}}) = 7.1$ ,  $\text{CH}_2(7_{\text{cis}})$  et  $\text{CH}_2(7_{\text{trans}})$ ); 4.20-3.95 (*m*, 4H,  $^3J(4_{\text{cis}}, 9_{\text{cis}}) = ^3J(4_{\text{trans}}, 9_{\text{trans}}) = 6.0$ ,  $^3J(1_{\text{cis}}, 5_{\text{cis}}) = ^3J(1_{\text{cis}}, 5_{\text{cis}}) = 7.2$ ,  $\text{CH}(1_{\text{cis}})$  et  $\text{CH}(1_{\text{trans}})$  et  $\text{CH}(4_{\text{cis}})$  et  $\text{CH}(4_{\text{trans}})$ ); 2.53 (*quint*, 1H,  $^3J(5_{\text{trans}}, 5_{\text{trans}}) = ^3J(5_{\text{trans}}, 10_{\text{trans}}) = 7.2$ ,  $\text{CH}(5_{\text{trans}})$ ); 2.52 (*quint*, 1H,  $^3J(5_{\text{cis}}, 5_{\text{cis}}) = ^3J(5_{\text{cis}}, 10_{\text{cis}}) = 7.2$ ,  $\text{CH}(5_{\text{cis}})$ ); 2.06-1.89 (*m*, 4H,  $\text{CHH}(2a_{\text{cis}})$ ,  $\text{CHH}(2a_{\text{trans}})$ ,  $\text{CHH}(3a_{\text{cis}})$ ,  $\text{CHH}(3a_{\text{trans}})$ ); 1.66-1.60 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(2b_{\text{cis}})$ ,  $\text{CHH}(2b_{\text{trans}})$ ); 1.54-1.39 (*m*, 2H,  $\text{CHH}(3b_{\text{cis}})$ ,  $\text{CHH}(3b_{\text{trans}})$ ); 1.25 (*t*,  $^3J(8_{\text{cis}}, 7_{\text{cis}}) = ^3J(8_{\text{trans}}, 7_{\text{trans}}) = 7.1$ , 6H,  $\text{CH}_3(8_{\text{cis}})$ ,  $\text{CH}_3(8_{\text{trans}})$ ); 1.20 (*d*, 3H,  $^3J(9_{\text{cis}}, 4_{\text{cis}}) = 6.0$ ,  $\text{CH}_3(9_{\text{cis}})$ ); 1.19 (*d*, 3H,  $^3J(9_{\text{trans}}, 4_{\text{trans}}) = 6.0$ ,  $\text{CH}_3(9_{\text{trans}})$ ); 1.11 (*d*, 3H,  $^3J(10_{\text{cis}}, 5_{\text{cis}}) = 7.2$ ,  $\text{CH}_3(10_{\text{cis}})$ ); 1.09 (*d*,  $^3J(10_{\text{trans}}, 5_{\text{trans}}) = 7.2$ , 3H,  $\text{CH}_3(10_{\text{trans}})$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

174.92 ( $\text{C}(6_{\text{cis}})$  et  $\text{C}(6_{\text{trans}})$ ); 80.32 ( $\text{C}(1_{\text{cis}})$ ); 79.81 ( $\text{C}(1_{\text{trans}})$ ); 75.52 ( $\text{C}(4_{\text{cis}})$ ); 75.16 ( $\text{C}(4_{\text{trans}})$ ); 60.25 ( $\text{C}(7_{\text{cis}})$  et  $\text{C}(7_{\text{trans}})$ ); 45.22 et 45.19 ( $\text{C}(5_{\text{cis}})$  et  $\text{C}(5_{\text{trans}})$ ); 33.68 ( $\text{C}(3_{\text{trans}})$ ); 32.68 ( $\text{C}(3_{\text{cis}})$ ); 29.53 ( $\text{C}(2_{\text{trans}})$ ); 28.50 ( $\text{C}(2_{\text{cis}})$ ); 21.24 ( $\text{C}(9_{\text{cis}})$ ); 21.13 ( $\text{C}(9_{\text{trans}})$ ); 14.17 ( $\text{C}(8_{\text{cis}})$  et  $\text{C}(8_{\text{trans}})$ ); 13.16 ( $\text{C}(10_{\text{cis}})$ ); 13.02 ( $\text{C}(10_{\text{trans}})$ ).

EI $^+$ -SM:

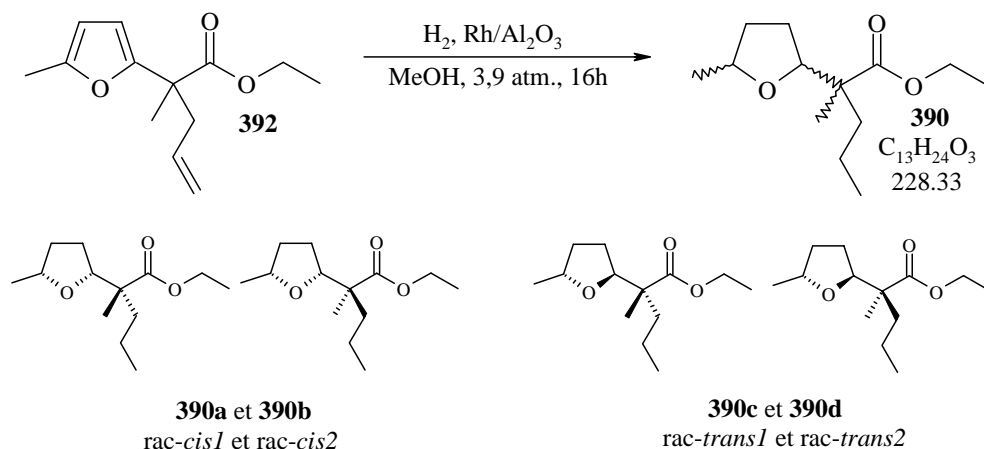
188.24 (10,  $[M + 2H]^+$ ), 187.25 (100,  $[M + H]^+$ ), 141.35 (22,  $[M - \text{OEt}]^+$ ), 85.34 (17), 67.30 (17).

### 22.30.2. Hydrogénations pour l'étude de la diastéréosélectivité

Mode opératoire standard : Du rhodium sur alumine (10% molaire par rapport au composé à hydrogéner) est introduit dans le cylindre de verre, préalablement purgé avec de l'argon. Du méthanol (3 mL) est ajouté puis le composé à hydrogéner (20 mg). Le cylindre de verre est introduit dans l'hydrogénateur et une pression d'hydrogène (3.8 atm.) est installée.

Après 16 heures, le mélange réactionnel est filtré sur un mélange célite : silice (1 : 2), rincé avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  puis les solvants sont évaporés. Le produit obtenu est un liquide incolore, le rendement est toujours quasi quantitatif d'après la RMN  $^1\text{H}$ .

Synthèse du 2-méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pentanoate d'éthyle (390) par hydrogénation du 2-méthyl-2-(5-méthylfuran-2-yl)pent-4-énoate d'éthyle (392)



CG, les quatre couples d'énantiomères sont visibles: Programme 2

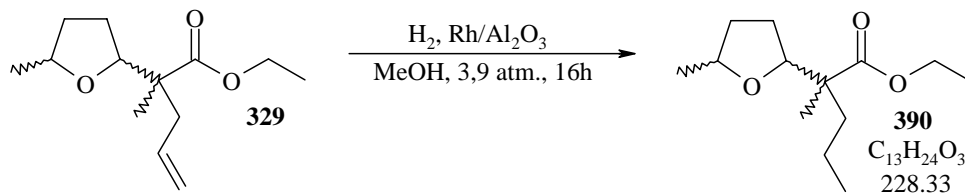
Temps de rétention : 7.112 min., 54%, isomère 1 *cis*-**390a**

Temps de rétention : 7.171 min., 1%, isomère 1 *trans*-**390c**

Temps de rétention : 7.236 min., 44%, isomère 2 *cis*-**390b**

Temps de rétention : 7.304 min., 1%, isomère 2 *trans*-**390d**

Synthèse du 2-méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pentanoate d'éthyle (390) par hydrogénation du 2-méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)pent-4-énoate d'éthyle (329) obtenus par les différentes méthodes



CG, couples d'énantiomères formés: Programme 2

Via la réaction radicalaire avec l'allyltributylétain :

Temps de rétention : 7.109 min., 43%, isomère 1 *cis*-**390a**

Temps de rétention : 7.174 min., 57%, isomère 1 *trans*-**390c**

Via l'énolate généré par KHMDS :

Temps de rétention : 7.235 min., 61%, isomère 2 *cis*-**390b**

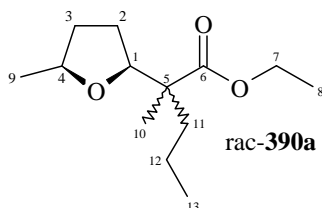
Temps de rétention : 7.306 min., 39%, isomère 2 *trans*-**390d**

Via les thione-esters :

Temps de rétention : 7.107 min., 85%, isomère 1 *cis*-**390a**

Temps de rétention : 7.170 min., 15%, isomère 1 *trans*-**390c**

Isomère 1 *cis*-**390a** :

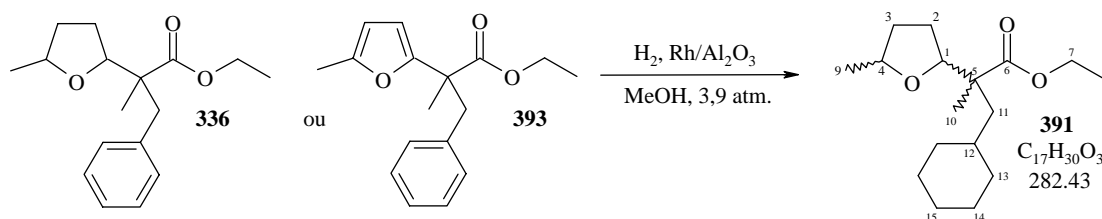


RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

4.22-3.99 (*m*, 2H, <sup>3</sup>J(7a,8)=<sup>3</sup>J(7b,8)=7.1, CH(7a) et CH(7b)); 3.98-3.86 (*m*, 2H, <sup>3</sup>J(4,3b ou 3a)<sub>obs.</sub>=6.0, CH(1) et CH(4)); 2.04-1.84 (*m*, 1H, CHH(3b)); 1.81-1.29 (*m*, 7H, CHH(2b), CHH(2a), CHH(3a), CH<sub>2</sub>(11) et CH<sub>2</sub>(12)); 1.24 (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(8,7)=7.1, CH<sub>3</sub>(8)); 1.20 (*d*, <sup>3</sup>J(9,4)=6.0, 3H, CH<sub>3</sub>(9)); 1.09 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>(10)), 0.88. (*t*, 3H, <sup>3</sup>J(13,12)=7.1, CH<sub>3</sub>(13)).

*Hydrogénations en présence de phényle :*

3-Cyclohexyl-2-méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)propanoate d'éthyle (**391**)



*Par réduction du 2-[(5-méthyl)-furan-2-yl]-3-phénylpropanoate d'éthyle **393***

Les deux couples d'énantiomères sont séparés par chromatographie

CG : Programme 3

Temps de rétention : 11.346 min., 60%, isomère 1 *cis*-**391a**

Temps de rétention : 11.497 min., 40%, isomère 2 *cis*-**391b**

*Par réduction du 2-méthyl-2-(5-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl)-3-phénylpropanoate d'éthyle (**396**) : obtenu via l'énolate de KHMDS*

Les deux couples d'énantiomères ne peuvent être séparés par chromatographie.

CG : Programme 3

Temps de rétention : 11.496 min., 60%, isomère 2 *cis*-**391b**

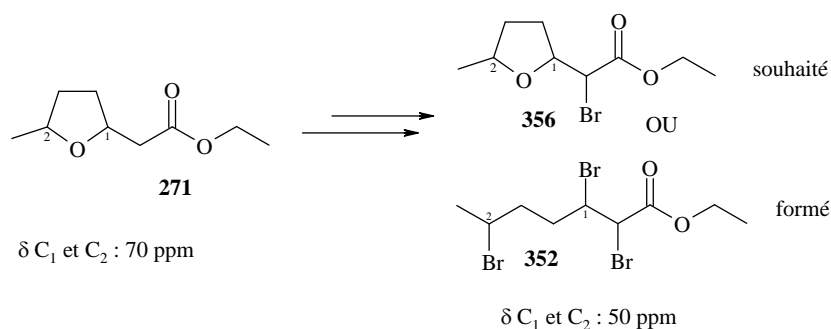
Temps de rétention : 11.561 min., 40%, isomère 1 *trans*-**391c** ou 2 *trans*-**391d**

## 23. Annexe

## 23.1. Réaction de Hell-Volhard-Zelinsky

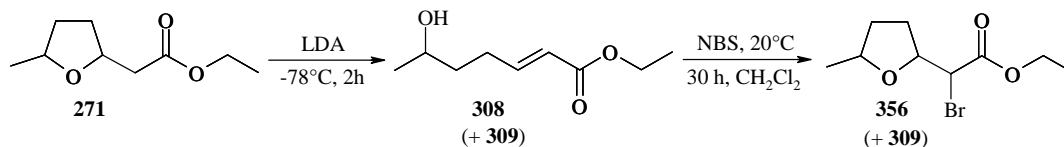
Sans l'avoir vu explicitement dans la littérature, il s'avère donc que les cycles tétrahydrofuranes ne sont pas stables en présence du couple  $\text{PBr}_3/\text{Br}_2$ . Nous allons tenter d'expliquer pourquoi, dans une première approximation, ces réactions ont été interprétées comme un possible succès (composé désiré **356** <sup>[239]</sup>), puis comment le doute est survenu (Figure 194).

La RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont à priori en accord avec le composé désiré **356**. Le nombre de C, CH,  $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}_3$  en  $^{13}\text{C}$ , ainsi que les intégrations des signaux correspondants en  $^1\text{H}$ , sont ceux attendus. Les déplacements chimiques sont cohérents avec ceux de **356**, sauf pour  $\text{C}_1$  et  $\text{C}_2$  (les deux carbones CH de la jonction de cycle) en  $^{13}\text{C}$ . Les carbones  $\text{C}_1$  et  $\text{C}_2$  du précurseur non bromé **271** ont un déplacement chimique de l'ordre de 70 ppm alors qu'ils sont de l'ordre de 50 ppm pour le composé obtenu **352**.



**Figure 194 : Structure des composés, souhaité **356** et formé **352** à partir de **271****

Quelques temps plus tard, la synthèse de **356** est effectuée par une *via* la forme acrylique par bromocyclisation 5-exo <sup>[240]</sup> (Figure 195). Il s'avère que les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont en désaccord avec le composé résultant de **352** obtenu par la réaction de Hell-Volhard-Zelinsky. Dans ce cas,  $\text{C}_1$  et  $\text{C}_2$  sont de l'ordre de 70 ppm tout comme **271**, et la multiplicité des CH bien résolue

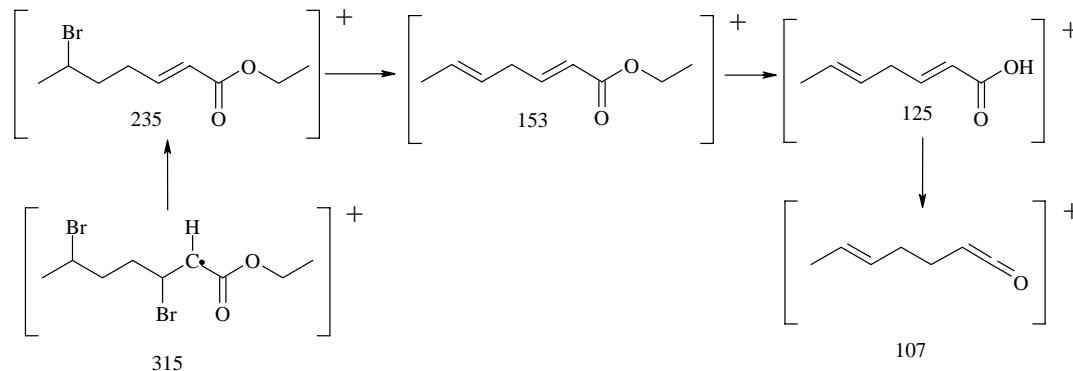


**Figure 195 : Rappel de la synthèse de **356** par la NBS, *via* la forme acrylique **308****

En SM, l' $\text{EI}^+$  de **352** montre la présence de polybromations sans pour autant montrer l'ion moléculaire. Toutefois on a une masse de 397 (5% d'intensité), probablement  $[\text{M}(\mathbf{352})+\text{H}]^+$ , car les esters peuvent se protonner en  $\text{EI}^+$  <sup>[305]</sup>. En effet, le premier signal assez intense, à 20% d'intensité, possède deux bromes et sa masse est  $[\text{M}(\mathbf{352}) - \text{Br}]^+ = 315$ . Le deuxième signal, à 30% d'intensité, possède deux bromes et sa masse est  $[\text{M}(\mathbf{352}) - 2\text{Br}]^+ = 235$ . Le troisième signal, à 30% d'intensité, possède un brome et sa masse est  $[\text{M}(\mathbf{352}) - 2\text{Br} - \text{HBr}]^+ = 153$ . Viennent ensuite à 25% :  $[\text{M}(\mathbf{352}) - 2\text{Br}$

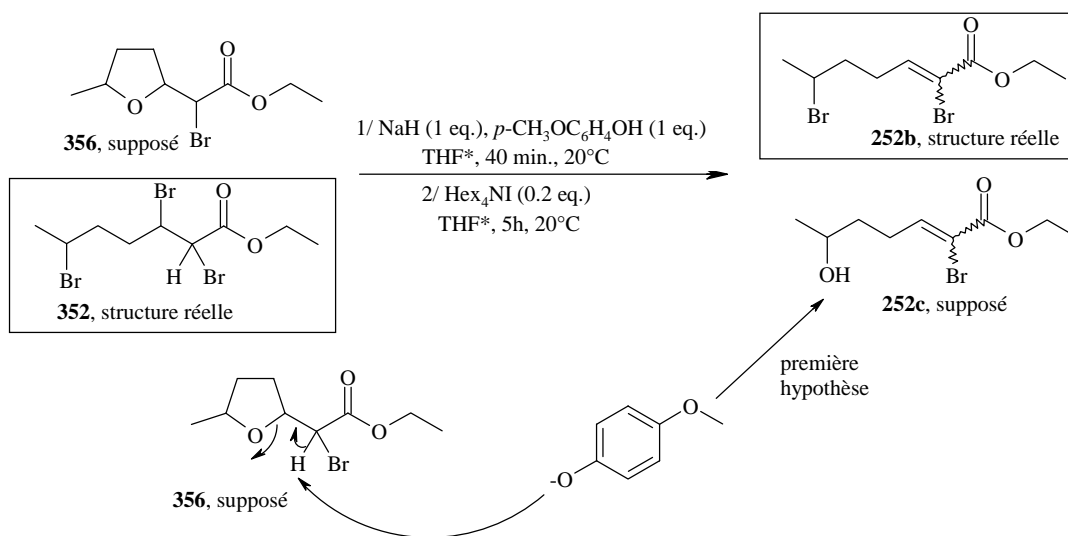
$\text{HBr} \cdot \text{C}_2\text{H}_4]^+ = 125$ , à 60%,  $[\text{M}(\mathbf{352}) - 2\text{Br} \cdot \text{HBr} \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}]^+ = 107$ , et à 100%,  $[\text{Br}]^+$  seul (Figure 196).

Soit en résumé : EI<sup>+</sup>-MS: 396.85 (5,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 315 (20,  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ ), 235 (30,  $[\text{M}-2\text{Br}]^+$ ), 205 (5%), 153 (70,  $[\text{M}-2\text{Br} \cdot \text{HBr}]^+$ ), 125 (25,  $[\text{M}-2\text{Br} \cdot \text{HBr} \cdot \text{C}_2\text{H}_4]^+$ ), 107 (60,  $[\text{M}-2\text{Br} \cdot \text{HBr} \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}]^+$ ), 79.5 (100).



**Figure 196 : Structures probables pour les ions moléculaires observés en EI<sup>+</sup>**

La tentative de S<sub>N</sub>2 du brome par le *p*-méthoxyphénolate généré *in situ* [246] sur le composé de départ supposé être **356** conduit en fait à un composé ayant un squelette acrylique d'après la RMN. Ceci a été interprété comme la déprotonation de **356** par le *p*-méthoxyphénolate, suivie d'une élimination de type rétro-Michael intramoléculaire menant à **252c** (Figure 3). Ce supposé composé **252c** est pourtant trop polaire d'après la CCM pour être un alcool. Afin de le caractériser, le supposé **252c** est soumis à une analyse IR et, aucun signal OH n'est observé. Nous avons alors émis l'hypothèse que le supposé **356** est en fait **352** qui subit une élimination (probablement E<sub>2</sub>) pour donner **252b** (Figure 197). La SM et la RMN confirmeront la structure **252b** et non **252c**.



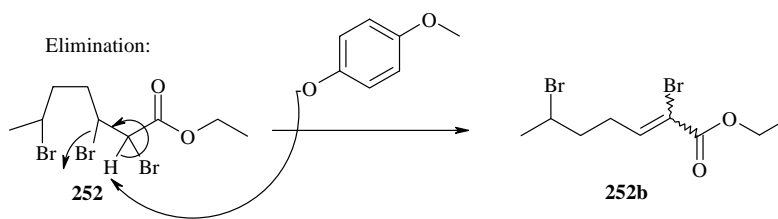


Figure 197 : Tentative de substitution de 352 par le *p*-méthoxyphénolate

## 24. Références

- [1] G. H. Daub, A. A. Leon, I. R. Silverman, G. W. Daub, S. B. Walker, *Aldrichimica Acta* **1984**, *17*, 13.
- [2] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angewandte Chemie-International Edition* **2000**, *39*, 44.
- [3] H. Brundtland, Commission mondiale sur l'environnement et le développement (Commission Brundtland), **1987**.
- [4] G. Jödicke, O. Zenklusen, A. Weidenhaupt, K. Hungerbühler, *Journal of Cleaner Production* **2000**, *7*, 159.
- [5] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630.
- [6] E. Baloglu, D. G. I. Kingston, *Journal of Natural Products* **1999**, *62*, 1068.
- [7] J. Drelich, T. Payne, J. H. Kim, J. D. Miller, R. Kobler, S. Christiansen, *Polymer Engineering & Science* **1998**, *38*, 1378.
- [8] G. Di Silvestro, P. Sozzani, S. Brückner, L. Malpezzi, C. Guaita, *Die Makromolekulare Chemie* **1987**, *188*, 2745.
- [9] M. Andrianome, B. Delmond, *Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 542.
- [10] M. I. Boamfa, S. V. Lazarenko, E. C. M. Vermolen, A. Kirilyuk, T. Rasing, *Advanced Materials* **2005**, *17*, 610.
- [11] L. Schmidt-Mende, A. Fechtenkotter, K. Mullen, E. Moons, R. H. Friend, J. D. MacKenzie, *Science* **2001**, *293*, 1119.
- [12] E. Fahy, S. Subramaniam, H. A. Brown, C. K. Glass, A. H. Merrill, R. C. Murphy, C. R. H. Raetz, D. W. Russell, Y. Seyama, W. Shaw, T. Shimizu, F. Spener, G. van Meer, M. S. VanNieuwenhze, S. H. White, J. L. Witztum, E. A. Dennis, *Journal of Lipid Research* **2005**, *46*, 839.
- [13] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Journal of Natural Products* **2003**, *66*, 1022.
- [14] J. Staunton, B. Wilkinson, *Chemical Reviews* **1997**, *97*, 2611.
- [15] D. F. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D. S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 10073.
- [16] K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1993**, *90*, 5881.
- [17] A. J. Birch, *Science* **1967**, *156*, 202.
- [18] J. Cortes, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevitt, P. F. Leadlay, *Nature* **1990**, *348*, 176.
- [19] E. J. Jeong, E. J. Kang, L. T. Sung, S. K. Hong, E. Lee, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 14655.
- [20] W. H. Kim, J. H. Jung, E. Lee, *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 8190.
- [21] C. T. Walsh, *Science* **2004**, *303*, 1805.
- [22] M. E. Nelson, N. D. Priestley, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 2894.
- [23] R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gaumann, W. Kellerschierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, H. Zahner, *Helvetica Chimica Acta* **1955**, *38*, 1445.
- [24] G. P. Menshikov, M. M. Rubinsthein, *Journal of General Chemistry USSR* **1956**, *26*, 2267.
- [25] J. D. Dutcher, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1962**, 173.

- [26] W. Keller-Schierlein, H. Gerlach, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe* **1968**, 26, 161.
- [27] M. Dobler, *Helvetica Chimica Acta* **1972**, 55, 1371.
- [28] M. Dobler, J. D. Dunitz, B. T. Kilbourn, *Helvetica Chimica Acta* **1969**, 52, 2573.
- [29] B. T. Kilbourn, J. D. Dunitz, L. A. R. Pioda, W. Simon, *Journal of Molecular Biology* **1967**, 30, 559.
- [30] J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, J.-M. Lehn, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, pp280-313, Vol. 1, **1996**.
- [31] Prestegard J. H, S. I. Chan, *Biochemistry* **1969**, 8, 3921.
- [32] J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, J.-M. Lehn, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, pp192-212, Vol. 10, **1996**.
- [33] Prestegard J. H., S. I. Chan, *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 92, 4440.
- [34] C. K. Vishwanath, K. R. K. Easwaran, *Biochemistry* **1981**, 20, 2018.
- [35] E. Pretsch, W. Simon, M. Vasak, *Helvetica Chimica Acta* **1972**, 55, 1098.
- [36] K. Ando, Y. Murakami, Y. Nawata, *Journal of Antibiotics* **1971**, 24, 418.
- [37] R. Tabeta, H. Saito, *Biochemistry* **1985**, 24, 7696.
- [38] D. M. Ashworth, J. A. Robinson, D. L. Turner, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1982**, 491.
- [39] C. U. Züst, P. U. Fruh, W. Simon, *Helvetica Chimica Acta* **1973**, 56, 495.
- [40] E. Meyers, F. E. Pansy, D. Perlman, D. A. Smith, Weisenbo.FI, *Journal of Antibiotics* **1965**, 18, 128.
- [41] R. E. Bennett, N. A. Brindle, N. A. Giuffre, P. W. Jackson, J. Kowald, F. E. Pansy, D. Perlman, W. H. Trejo, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1962**, 1961, 169.
- [42] E. Cox, The Ohio State University (Ohio), **2004**.
- [43] Y. Tanouchi, H. Shichi, *Immunology* **1988**, 63, 471.
- [44] M. B. M. Teunissen, F. H. M. Pistor, H. A. H. Rongen, M. L. Kapsenberg, J. D. Bos, *Transplantation* **1992**, 53, 875.
- [45] S. Oudard, G. Lizard, P. Roignot, M. F. Poupon, *Bulletin Du Cancer* **1993**, 80, 866.
- [46] M. N. Borrel, E. Pereira, M. Fiallo, A. Garniersuillerot, *European Journal of Biochemistry* **1994**, 223, 125.
- [47] <http://fermentek.co.il/nonactin.htm>.
- [48] World Trade Organization, Committee on Sanitary and Phytosanitary Measures, G/SPS/N/JPN/123, (04-3117), 20 July 2004.
- [49] B. B. Alberts, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. D. , *Molecular Biology of the Cell*; Garland Publishing Inc.: New York **1983**.
- [50] A. Tixier-Vidal, *MEDECINE/SCIENCES* **2002**, 18, 1004.
- [51] A. Pullman, *Chemical Reviews* **1991**, 91, 793.
- [52] C. Moore, B. C. Pressman, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1964**, 15, 562.
- [53] B. C. Pressman, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1965**, 53, 1076.
- [54] W. Huang, A. Askari, *Journal of Biological Chemistry* **1984**, 259, 3287.
- [55] [http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell\\_diffusion/gbb.cel.fa.102.b3/content/access.htm](http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.102.b3/content/access.htm).
- [56] Y. A. Ovchinnikov, *European Journal of Biochemistry* **1979**, 94, 321.
- [57] R. G. Pearson, *Journal of the American Chemical Society* **1963**, 85, 3533.
- [58] P. Stahl, H. Pape, *Archiv Fur Mikrobiologie* **1972**, 85, 239.
- [59] C. A. Clark, J. A. Robinson, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1985**, 1568.

- [60] D. M. Ashworth, J. A. Robinson, D. L. Turner, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions I* **1988**, 1719.
- [61] J. A. Dale, H. S. Mosher, *Journal of the American Chemical Society* **1973**, 95, 512.
- [62] F. Shimoma, H. Kusaka, K. Wada, H. Azami, M. Yasunami, T. Suzuki, H. Hagiwara, M. Ando, *Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, 920.
- [63] C. A. Clark, D. M. Ashworth, J. A. Robinson, D. L. Turner, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1989**, 1461.
- [64] Z. M. Spavold, J. A. Robinson, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1988**, 4.
- [65] B. Shen, H.-J. Kwon, *The Chemical Record* **2002**, 2, 389.
- [66] H. J. Kwon, W. C. Smith, A. J. Scharon, S. H. Hwang, M. J. Kurth, B. Shen, *Science* **2002**, 297, 1327.
- [67] A. J. Woo, W. R. Strohl, N. D. Priestley, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1999**, 43, 1662.
- [68] W. C. Smith, L. K. Xiang, B. Shen, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2000**, 44, 1809.
- [69] R. J. Walczak, M. E. Nelson, N. D. Priestley, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, 10415.
- [70] J. E. Cox, N. D. Priestley, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 7976.
- [71] A. Warm, P. Vogel, *Helvetica Chimica Acta* **1987**, 70, 690.
- [72] P. A. Bartlett, J. D. Meadows, E. Ottow, *Journal of the American Chemical Society* **1984**, 106, 5304.
- [73] H. M. C. Ferraz, M. E. Payret-Arrua, *Quimica Nova* **1998**, 21, 597.
- [74] G. Beck, E. Henseleit, *Chemische Berichte-Recueil* **1971**, 104, 21.
- [75] H. Gerlach, E. Huber, *Helvetica Chimica Acta* **1967**, 50, 2087.
- [76] H. Gerlach, H. Wetter, *Helvetica Chimica Acta* **1974**, 57, 2306.
- [77] U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, *Chemische Berichte-Recueil* **1976**, 109, 2628.
- [78] M. J. Arco, M. H. Trammell, J. D. White, *Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41, 2075.
- [79] R. Noyori, S. Makino, H. Takaya, *Journal of the American Chemical Society* **1971**, 93, 1272.
- [80] J. G. Vinter, H. M. Hoffmann, *Journal of the American Chemical Society* **1974**, 96, 5466.
- [81] E. Legoff, *Journal of Organic Chemistry* **1964**, 29, 2048.
- [82] A. Warm, P. Vogel, *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 5615.
- [83] K. A. Black, P. Vogel, *Helvetica Chimica Acta* **1984**, 67, 1612.
- [84] U. Meiners, E. Cramer, R. Fröhlich, B. Wibbeling, P. Metz, *European Journal of Organic Chemistry* **1998**, 2073.
- [85] G. Mandville, C. Girard, R. Bloch, *Tetrahedron* **1997**, 53, 17079.
- [86] R. B. Woodward, H. Baer, *Journal of the American Chemical Society* **1948**, 70, 1161.
- [87] J. Das, T. Vu, D. N. Harris, M. L. Ogletree, *Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, 31, 930.
- [88] C. Cinquin, I. Schaper, G. Mandville, R. Bloch, *Synlett* **1995**, 339.
- [89] S. Batmangherlich, A. H. Davidson, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1985**, 1399.
- [90] K. M. Sun, B. Fraser-Reid, *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie* **1980**, 58, 2732.
- [91] H. Ohru, G. H. Jones, J. G. Moffatt, M. L. Maddox, A. T. Christensen, S. K. Byram, *Journal of the American Chemical Society* **1975**, 97, 4602.

- [92] F. W. Eastwood, K. J. Harringt, J. S. Josan, J. L. Pura, *Tetrahedron Letters* **1970**, 5223.
- [93] R. E. Ireland, J. P. Vever, *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie* **1981**, 59, 572.
- [94] A. G. M. Barrett, H. G. Sheth, G. Hiten, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1982**, 170.
- [95] A. G. M. Barrett, H. G. Sheth, *Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48, 5017.
- [96] T. A. Bryson, *Journal of Organic Chemistry* **1973**, 38, 3428.
- [97] J. Dominguez, V. Prelog, J. D. Dunitz, H. Gerlach, *Helvetica Chimica Acta* **1962**, 45, 129.
- [98] P. A. Bartlett, K. K. Jernstedt, *Tetrahedron Letters* **1980**, 21, 1607.
- [99] C. Masoni, P. F. Deschenaux, T. Kallimopoulos, A. Jacotguillarmod, *Helvetica Chimica Acta* **1989**, 72, 1284.
- [100] P. F. Deschenaux, A. Jacotguillarmod, *Helvetica Chimica Acta* **1990**, 73, 1861.
- [101] K. M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 155.
- [102] S. W. Baldwin, J. M. McIver, *Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52, 320.
- [103] S. D. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *Journal of the American Chemical Society* **1981**, 103, 3963.
- [104] S. W. Baldwin, J. M. McIver, *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 1937.
- [105] B. Lygo, N. Oconnor, P. R. Wilson, *Tetrahedron* **1988**, 44, 6881.
- [106] J. Iqbal, A. Pandey, B. P. S. Chauhan, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4143.
- [107] P. A. Bartlett, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2.
- [108] T. Honda, H. Ishige, J. Araki, S. Akimoto, K. Hirayama, M. Tsubuki, *Tetrahedron* **1992**, 48, 79.
- [109] S. Takano, S. Tomita, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Synthesis-Stuttgart* **1987**, 1116.
- [110] R. L. Augustine, *Journal of Organic Chemistry* **1958**, 23, 1853.
- [111] A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, J. M. Eldridge, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey, W. P. Stephens, *Journal of Organic Chemistry* **1978**, 43, 138.
- [112] R. D. Walkup, G. Park, *Journal of the American Chemical Society* **1990**, 112, 1597.
- [113] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, 110, 3560.
- [114] K. Bratt, A. Garavelas, P. Perlmutter, G. Westman, *Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61, 2109.
- [115] B. Fraser, P. Perlmutter, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* **2002**, 2896.
- [116] L. Arista, M. Gruttadauria, E. J. Thomas, *Synlett* **1997**, 627.
- [117] G. Solladié, C. Dominguez, *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 3898.
- [118] I. Fleming, S. K. Ghosh, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* **1998**, 2733.
- [119] I. Fleming, S. K. Ghosh, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1994**, 2285.
- [120] I. Fleming, P. E. J. Sanderson, *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 4229.
- [121] B. H. Kim, J. Y. Lee, *Tetrahedron Letters* **1992**, 33, 2557.
- [122] B. H. Kim, J. Y. Lee, *Tetrahedron-Asymmetry* **1991**, 2, 1359.
- [123] J. Y. Lee, B. H. Kim, *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 3361.
- [124] Y. Y. Lee, B. H. Kim, *Tetrahedron* **1996**, 52, 571.
- [125] D. P. Curran, *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105, 5826.
- [126] K. Takatori, K. Tanaka, K. Matsuoka, K. Morishita, M. Kajiwara, *Synlett* **1997**, 2, 159.

- [127] E. Lee, S. J. Choi, *Organic Letters* **1999**, *1*, 1127.
- [128] C. Chatgililoglu, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 1229.
- [129] Y. Wu, Y.-P. Sun, *Organic Letters* **2006**, *8*, 2831.
- [130] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 7883.
- [131] J. K. Whitesell, D. Reynolds, *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 3548.
- [132] Y. Z. Wang, P. Metz, *Tetrahedron-Asymmetry* **2000**, *11*, 3995.
- [133] J. Nikodinovic, J. M. Dinges, S. C. Bergmeier, M. C. McMills, D. L. Wright, N. D. Priestley, *Organic Letters* **2006**, *8*, 443.
- [134] H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, S. Servi, *Helvetica Chimica Acta* **1975**, *58*, 2036.
- [135] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 5614.
- [136] T. Kaiho, S. Masamune, T. Toyoda, *Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47*, 1612.
- [137] S. F. Martin, M. Yamashita, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 5478.
- [138] W. E. Morf, W. Simon, *Helvetica Chimica Acta* **1971**, *54*, 2683.
- [139] P. Buhlmann, E. Pretsch, E. Bakker, *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 1593.
- [140] D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, *Chimie analytique, De Boeck Université, 7ème édition*, **1997**.
- [141] C. L. Nowak, Worcester Polytechnic Institute **2003**.
- [142] J. S. Benco, Worcester Polytechnic Institute **2003**.
- [143] Z. Stefanac, W. Simon, *Chimia* **1966**, *20*, 436.
- [144] L. A. R. Pioda, V. Stankova, W. Simon, *Analytical Letters* **1969**, *2*, 665.
- [145] L. A. R. Pioda, W. Simon, *Chimia* **1969**, *23*, 72.
- [146] C. Stamm, K. Seiler, W. Simon, *Analytica Chimica Acta* **1993**, *282*, 229.
- [147] O. S. Wolfbeis, H. Li, *Biosensors & Bioelectronics* **1993**, *8*, 161.
- [148] C. C. Young, *Journal of Chemical Education* **1997**, *74*, 177.
- [149] J. Chin, J. Oh, S. Y. Jon, S. H. Park, C. Walsdorff, B. Stranix, A. Ghossoub, S. J. Lee, H. J. Chung, S. M. Park, K. Kim, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 5374.
- [150] J. S. Benco, H. A. Nienaber, W. G. McGimpsey, *Analytical Chemistry* **2003**, *75*, 152.
- [151] I. Humenyuk, Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse **2005**.
- [152] P. Bergveld, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering* **1970**, *BM17*, 70.
- [153] S. Martinoia, G. Massobrio, L. Lorenzelli, *Sensors and Actuators B-Chemical* **2005**, *105*, 14.
- [154] P. Bergveld, *Sensors and Actuators B-Chemical* **2003**, *88*, 1.
- [155] Z. Brzozka, M. Dawgul, D. Pijanowska, W. Torbicz, *Sensors and Actuators B-Chemical* **1997**, *44*, 527.
- [156] P. Temple-Boyer, J. Launay, I. Humenyuk, T. Do Conto, A. Martinez, C. Beriet, A. Grisel, *Microelectronics Reliability* **2004**, *44*, 443.
- [157] E. Pretsch, M. Badertscher, M. Welti, T. Maruizumi, W. E. Morf, W. Simon, *Pure and Applied Chemistry* **1988**, *60*, 567.
- [158] J.-M. Simone, Université de Neuchâtel (Neuchâtel), **2001**.
- [159] S. Y. Jon, J. Kim, M. Kim, S. H. Park, W. S. Jeon, J. Heo, K. Kim, *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, *40*, 2116.
- [160] D. Seebach, *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1988**, *27*, 1624.
- [161] D. Seebach, A. K. Beck, H. G. Bossler, C. Gerber, S. Y. Ko, C. W. Murtiashaw, R. Naef, S. Shoda, A. Thaler, M. Krieger, R. Wenger, *Helvetica Chimica Acta* **1993**, *76*, 1564.

- [162] T. Sato, Y. Hayakawa, R. Noyori, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1984**, *57*, 2515.
- [163] T. Sato, R. Ito, Y. Hayakawa, R. Noyori, *Tetrahedron Letters* **1978**, 1829.
- [164] T. Sato, K. Marunouchi, R. Noyori, *Tetrahedron Letters* **1979**, 3669.
- [165] M. Fogagnolo, P. P. Giovannini, A. Guerrini, A. Medici, P. Pedrini, N. Colombi, *Tetrahedron-Asymmetry* **1998**, *9*, 2317.
- [166] T. H. Jones, R. J. Highet, A. W. Don, M. S. Blum, *Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 2712.
- [167] M. E. Jung, S. J. Miller, *Heterocycles* **1990**, *30*, 839.
- [168] E. Baciocchi, E. Muraglia, G. Sleiter, *Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57*, 6817.
- [169] F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 5224.
- [170] E. Baciocchi, E. Muraglia, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 5015.
- [171] G. C. Schloemer, R. Greenhouse, J. M. Muchowski, *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 5230.
- [172] A. Citterio, R. Santi, T. Fiorani, S. Strologo, *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 2703.
- [173] E. I. Heiba, R. M. Dessau, A. L. Williams, P. G. Rodewald, *Organic Syntheses* **1983**, *61*, 22.
- [174] I. S. Cho, J. M. Muchowski, *Synthesis-Stuttgart* **1991**, 567.
- [175] A. P. Krapcho, A. J. Lovey, *Tetrahedron Letters* **1973**, 957.
- [176] C. G. Kruse, A. C. V. Janse, V. Dert, A. Vandergen, *Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 2916.
- [177] A. P. Krapcho, *Synthesis-Stuttgart* **1982**, 805.
- [178] H. C. Padgett, I. G. Csendes, H. Rapoport, *Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 3492.
- [179] Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jimenez-Montano, L. D. Miranda, *Chemical Communications* **2003**, 2316.
- [180] S. Z. Zard, *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1997**, *36*, 673.
- [181] A. C. Vargas, A. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Organic Letters* **2003**, *5*, 3717.
- [182] S. R. Woulfe, M. J. Miller, *Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 3133.
- [183] W. C. Zeise, *The Journal of Chemical Physics* **1822**, *35*, 173.
- [184] U. Schmidt, J. Werner, *Synthesis-Stuttgart* **1986**, 986.
- [185] U. Schmidt, J. Werner, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1986**, 996.
- [186] W. Kern, G. Spitteller, *Liebigs Annalen Der Chemie* **1985**, 1168.
- [187] H. Bernsmann, B. Hungerhoff, R. Fechner, R. Frohlich, P. Metz, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 1721.
- [188] M. Mihaela, H. Wolf-Rudiger, M. Tamas, B. Alfons, *Journal of Catalysis* **2003**, *219*, 52.
- [189] M. Ohno, M. Okamoto, N. Kawabe, H. Umezawa, T. Takeuchi, H. Inuma, Takahash.S, *Journal of the American Chemical Society* **1971**, *93*, 1285.
- [190] L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, pp 979-982, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., **1990**.
- [191] T. L. Amyes, A. J. Kirby, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 6505.
- [192] R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, D. Chen, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 1547.
- [193] J. A. M. Brandts, P. H. Berben, *Organic Process Research & Development* **2003**, *7*, 393.
- [194] S. Reformatsky, *Chemische Berichte* **1887**, *20*, 1210.

- [195] W. R. Vaughan, S. C. Bernstein, M. E. Lorber, *Journal of Organic Chemistry* **1965**, 30, 1790.
- [196] G. Picotin, P. Miginiac, *Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52, 4796.
- [197] N. A. Ross, R. A. Bartsch, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 360.
- [198] D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *Journal of the American Chemical Society* **1981**, 103, 3099.
- [199] F. Loiseau, R. Neier, H. Stoeckli-Evans, *Acta Crystallographica, Section E* **2006**, 62, 3407–3409.
- [200] G. A. Kraus, M. D. Hagen, *Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50, 3252.
- [201] S. Hanessian, T. J. Liak, B. Vanasse, *Synthesis-Stuttgart* **1981**, 396.
- [202] P. A. Brady, J. K. M. Sanders, **1997**, 3237.
- [203] R. P. Bonarlaw, J. K. M. Sanders, *Tetrahedron Letters* **1992**, 33, 2071.
- [204] R. P. Bonarlaw, L. G. Mackay, J. K. M. Sanders, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1993**, 456.
- [205] C. Eng, Université de Neuchâtel **2001**.
- [206] A. Hartenbach, Université de Neuchâtel ( Neuchâtel), **2003**.
- [207] J. S. Moore, S. I. Stupp, *Macromolecules* **1990**, 23, 65.
- [208] D. M. Haddleton, H. S. Sahota, P. C. Taylor, S. G. Yeates, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions I* **1996**, 649.
- [209] D. Seebach, *Chemistry in Britain* **1985**, 21, 632.
- [210] E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 495.
- [211] P. Herold, S. Stutz, F. Spindler, in *WO 02/02487*, **2002**, p. 34.
- [212] D. A. Evans, J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novack, G. S. Sheppard, *Journal of the American Chemical Society* **1990**, 112, 866.
- [213] J. Velker, Université de Neuchâtel (Neuchâtel), **1998**.
- [214] N. Solderman, Université de Neuchâtel (Neuchâtel), **2002**.
- [215] T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helvetica Chimica Acta* **1982**, 65, 385.
- [216] A. Paquette, *The Ohio State University, Columbia, OH, USA, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **1995**, 7, 4564.
- [217] P. C. Andrews, N. D. R. Barnett, R. E. Mulvey, W. Clegg, P. A. Oneil, D. Barr, L. Cowton, A. J. Dawson, B. J. Wakefield, *Journal of Organometallic Chemistry* **1996**, 518, 85.
- [218] R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *Journal of the American Chemical Society* **1976**, 98, 2868.
- [219] R. E. Ireland, P. Wipf, J. D. Armstrong, *Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 650.
- [220] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Clayden, Greeves, Warren & Wothers: Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2000**.
- [221] T. Kanai, Y. Kanagawa, Y. Ishii, *Journal of Organic Chemistry* **1990**, 55, 3274.
- [222] T. G. George, P. Szolcsanyi, S. G. Koenig, D. E. Paterson, Y. Isshiki, A. Vasella, *Helvetica Chimica Acta* **2004**, 87, 1287.
- [223] R. G. Pearson, J. Songstad, *Journal of the American Chemical Society* **1967**, 89, 1827.
- [224] J. E. Baldwin, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1976**, 734.
- [225] F. Antolini, P. B. Hitchcock, A. V. Khvostov, M. F. Lappert, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2003**, 3391.
- [226] P. L. Bailey, R. A. Coxall, C. M. Dick, S. Fabre, L. C. Henderson, C. Herber, S. T. Liddle, D. Lorono-Gonzalez, A. Parkin, S. Parsons, *Chemistry-a European Journal* **2003**, 9, 4820.
- [227] S. B. Bedford, K. E. Bell, F. Bennett, C. J. Hayes, D. W. Knight, D. E. Shaw, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions I* **1999**, 2143.

- [228] J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1976**, 736.
- [229] J. E. Baldwin, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1976**, 738.
- [230] D. W. Knight, D. E. Shaw, E. R. Staples, *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 1973.
- [231] B. Guerin, C. Chabot, N. Mackintosh, W. W. Ogilvie, Y. Guindon, *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie* **2000**, 78, 852.
- [232] A. G. Schultz, J. J. Napier, R. Ravichandran, *Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48, 3408.
- [233] C. N. Carrigan, R. D. Bartlett, C. S. Esslinger, K. A. Cybulski, P. Tongcharoensirikul, R. J. Bridges, C. M. Thompson, *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, 45, 2260.
- [234] L. W. Deady, M. S. Stanborough, *Australian Journal of Chemistry* **1981**, 34, 1295.
- [235] R. P. Clausen, M. Bols, *Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65, 2797.
- [236] H. Zipse, *Topics in Current Chemistry* **2006**, 263, 163.
- [237] E. J. T. Chrystal, L. Couper, D. J. Robins, *Tetrahedron* **1995**, 51, 10241.
- [238] P. Eilbracht, M. Acker, G. Huttmann, I. Winkels, *Chemische Berichte* **1989**, 122, 159.
- [239] H. J. Liu, W. D. Luo, *Synthetic Communications* **1991**, 21, 2097.
- [240] I. Tomoskozi, G. Galambos, G. Kovacs, L. Gruber, *Tetrahedron Letters* **1979**, 1927.
- [241] I. Tomoskozi, G. Galambos, G. Kovacs, L. Radics, *Tetrahedron Letters* **1978**, 581.
- [242] C. Galli, L. Mandolini, *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, 3117.
- [243] M. R. Stillings, C. D. England, A. P. Welbourn, C. F. C. Smith, *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, 29, 1780.
- [244] M. Nomura, T. Tanase, T. Ide, M. Tsunoda, M. Suzuki, H. Uchiki, K. Murakami, H. Miyachi, *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 46, 3581.
- [245] I. Sircar, R. T. Winters, J. Quin, G. H. Lu, T. C. Major, R. L. Panek, *Journal of Medicinal Chemistry* **1993**, 36, 1735.
- [246] P. Camps, F. Perez, N. Soldevilla, *Tetrahedron-Asymmetry* **1997**, 8, 1877.
- [247] C. D. Bedford, M. Miura, J. C. Bottaro, R. A. Howd, H. W. Nolen, *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, 29, 1689.
- [248] R. Brückner, *Mécanismes réactionnels en chimie Organique; Traduction de la première édition Allemande ed.; Edité par De Boeck Université s.a.; Bruxelles* **1999**, pp 128.
- [249] C. J. Salomon, G. O. Danelon, O. A. Mascaretti, *Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65, 9220.
- [250] A. Cordero-Vargas, I. Perez-Martin, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, 2, 3018.
- [251] E. Bacqué, M. El Qacemi, S. Z. Zard, *Organic Letters* **2004**, 6, 3671.
- [252] M. F. Semmelhack, L. Y. Wu, R. A. Pascal, D. M. Ho, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, 10496.
- [253] P. Sun, L. Wang, Y. Zhang, *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 5549.
- [254] H. Böhme, H. Bentler, *Chemische Berichte-Recueil* **1956**, 89, 1464.
- [255] R. J. Palmer, C. J. M. Stirling, *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, 7888.
- [256] F. Le Guyader, B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, 7410.
- [257] D. H. Duan, X. Huang, *Synlett* **1999**, 317.
- [258] D. B. Carr, J. Schwartz, *Journal of the American Chemical Society* **1979**, 101, 3521.
- [259] P. Wipf, H. Jahn, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12853.
- [260] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, *Journal of the American Chemical Society* **1990**, 112, 4988.

- [261] W. H. Pirkle, T. J. Sowin, *Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52, 3011.
- [262] Y. Kodama, M. Ori, T. Nishio, *Helvetica Chimica Acta* **2005**, 88, 187.
- [263] E. C. Taylor, B. Liu, *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, 3726.
- [264] T. J. Curphey, *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 6461.
- [265] P. Metzner, R. Rakotonirina, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1289.
- [266] S. Takano, S. Tomita, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Chemistry Letters* **1987**, 1379.
- [267] A. Corsaro, V. Pistara, *Tetrahedron* **1998**, 54, 15027.
- [268] S. Ayrál-Kaloustian, W. C. Agosta, *Synthetic Communications* **1981**, 11, 1011.
- [269] S. Iwasa, M. Yamamoto, S. Kohmoto, K. Yamada, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* **1991**, 1173.
- [270] Y. Tsuda, Y. Sato, K. Kakimoto, K. Kanemitsu, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1992**, 40, 1033.
- [271] J. L. G. Ruano, J. Aleman, J. F. Soriano, *Organic Letters* **2003**, 5, 677.
- [272] J. L. G. Ruano, J. Aleman, A. Padwa, *Organic Letters* **2004**, 6, 1757.
- [273] A. N. Cammidge, K. V. L. Crepy, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 6832.
- [274] D. B. Berkowitz, M. K. Smith, *Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60, 1233.
- [275] A. Heynderickx, A. Samat, R. Guglielmetti, *Synthesis-Stuttgart* **2002**, 1747.
- [276] Y. H. Lai, *Synthesis-Stuttgart* **1981**, 585.
- [277] R. D. Rieke, S. E. Bales, *Journal of the American Chemical Society* **1974**, 96, 1775.
- [278] W. Oppolzer, P. Schneider, *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 3305.
- [279] S. Sharma, A. C. Oehlschlager, *Journal of Organic Chemistry* **1989**, 54, 5064.
- [280] V. S. Zavgorodnii, V. B. Simin, T. P. Zubova, A. A. Petrov, *Zhurnal Obshchei Khimii* **1976**, 46, 197.
- [281] D. Marton, U. Russo, D. Stivanello, G. Tagliavini, P. Ganis, G. C. Valle, *Organometallics* **1996**, 15, 1645.
- [282] T. Carofiglio, D. Marton, G. Tagliavini, *Organometallics* **1992**, 11, 2961.
- [283] D. Marton, M. Tari, *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, 612, 78.
- [284] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1971**, 44, 581.
- [285] R. F. Heck, J. P. Nolley, *Journal of Organic Chemistry* **1972**, 37, 2320.
- [286] S. J. Lee, C. R. Park, J. Y. Chang, *Langmuir* **2004**, 20, 9513.
- [287] N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449.
- [288] A. Jutand, *Pure and Applied Chemistry* **2004**, 76, 565.
- [289] A. Fuerstner, *Angewandte Chemie-International Edition* **2000**, 39, 3013.
- [290] J. L. Herisson, Y. Chauvin, N. H. Phung, G. Lefebvre, *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences Serie C* **1969**, 269, 661.
- [291] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Dimare, M. Oregan, *Journal of the American Chemical Society* **1990**, 112, 3875.
- [292] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 9858.
- [293] F. D. Toste, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Pure and Applied Chemistry* **2002**, 74, 7.
- [294] A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 9318.
- [295] J. Y. Chenard, Commereu.D, Y. Chauvin, *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences Serie C* **1971**, 273, 1469.
- [296] C. N. Wilker, R. Hoffmann, *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105, 5285.
- [297] O. Eisenstein, R. Hoffmann, A. R. Rossi, *Journal of the American Chemical Society* **1981**, 103, 5582.

- 
- [298] Y. Masaki, T. Miura, M. Ochiai, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1996**, *69*, 195.
- [299] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.
- [300] O. Brummer, A. Ruckert, S. Blechert, *Chemistry-a European Journal* **1997**, *3*, 441.
- [301] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 791.
- [302] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section A* **1990**, *46*, 467.
- [303] G. M. Sheldrick, *SHELXL-97, Program for the Refinement Crystal Structures; University of Göttingen, Germany*, **1997**.
- [304] S. Hanessian, S. Marcotte, R. Machaalani, G. B. Huang, *Organic Letters* **2003**, *5*, 4277.
- [305] J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong, C. M. Whitehouse, *Mass Spectrometry Reviews* **1990**, *9*, 37.