Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale de Chimie Moléculaire de Paris-Centre

Institut de Recherche de Chimie Paris / Equipe CSB2D

Approches synthétiques de la Dasyscyphine D et du Laingolide A

Par Gaétan LEMAIRE

Thèse de doctorat de Chimie organique

Dirigée par Phannarath PHANSAVATH

Présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 2014

Devant un jury composé de :

Mme Françoise DUMAS, Directeur de Recherche à l'Université Paris-Sud – *Rapporteur*

Mme Catherine GUILLOU, Directeur de Recherche à l'ICSN – *Rapporteur*

M. Serge THORIMBERT, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie – *Examinateur*

Mme Phannarath PHANSAVATH, Maître de Conférences à Chimie ParisTech – *Directeur de thèse*

Remerciements

Cette thèse a été effectuée à l'institut de Recherche de Chimie Paris (UMR 8247) dans l'équipe de Catalyse, Synthèse de Biomolécules et Développement Durable (CSB2D), sous la direction du Docteur Phannarath Phansavath, maître de conférences à Chimie ParisTech.

Je remercie vivement Madame Françoise Dumas, directeur de recherche à l'Université Paris-Sud et Madame Catherine Guillou, directeur de recherche à ICSN à Gif-sur-Yvette, d'avoir accepté d'examiner ce travail en qualité de rapporteurs, ainsi que Monsieur Serge Thorimbert, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, d'avoir pris le temps de juger cette thèse.

Je souhaite également remercier le docteur Virginie Vidal de m'avoir accepté et accueilli au sein du laboratoire.

Un très grand merci au Docteur Phannarath Phansavath (*alias* Pocki) pour m'avoir fait confiance pendant ces trois années de thèse. Je te remercie également pour la patience, ainsi que les conseils que tu as pu me donner au cours de ces trois années.

Je tiens à remercier Madame Delphine Joseph, professeur à l'Université Paris-Sud pour avoir réaliser les essais de haute pression.

Je vais logiquement continuer mes remerciements avec Pierre-Georges (PG pour les intimes), mon acolyte du labo rose. Pur Marseillais dans l'âme, tu as su égayer mes journées au labo. Mi-râleur, mi-fashion victime, tu as su mettre de l'ambiance quand on devait faire 5 colonnes par jour, autour d'une vidéo de MMA – *Mixed Martial Arts* (avec Jon Jones, Wanderlei Silva entre autres…) ou autres. Je suis content que tu aie pu finalement synthétiser un morceau de la Mirabaline (tu vois quand tu veux !!!). Je retiendrai également certaines expressions, propres au domaine de la Cannebière (*la tête qu'il a !!!* ou *excuse-moi Bernard Pivot !!!*). Je tiens à te féliciter d'avoir décrocher un post-doc chez Alois Fürstner. Tu vas en avoir des Angewandte, *JACS* (ou Synlett). Un petit clin d'œil aux anciennes M2, Mathilde et plus récemment Amandine (*PG ça marche pas !!!*) qui ont pu trouver une thèse (allez courage les filles !!!).

Passons maintenant au labo vert, avec Fabien Serpier, l'ami de tout le monde, également spécialiste des cartes Magic à ses heures perdues (faudra que tu me réexpliques les règles d'ailleurs) et du bras de fer (un jour tu me battras, à force de musculation, aie confiance !!!!). Un petit bonjour à son chef Sylvain Darses, qui, grâce à ses rires si particuliers (entre le corbeau et la hyène !!!) créer instantanément une bonne ambiance. Enfin, un merci au talentueux et hyperactif Adrien Boudier qui a su me transmettre en partie ses conseils et astuces informatiques, pendant son année de post-doc, au sein de notre laboratoire.

Je souhaite passer maintenant au labo orange, avec Marc Pérez, un spécialiste du marathon (et autres courses fatigantes…). Ami des bonnes soirées à Chimie Paris, amateur du chocolat Patrick Roger (une tuerie selon ses propres mots !!), il est l'heureux détenteur d'un Angewandte (si, si, c'est possible !!!). Peut-on parler du labo orange sans parler de Tahar Ayad ? Professionnel du 421, amateur de délirium (la fameuse bière du Pantalon), joueur invétéré de poker (Patrick Bruel n'a qu'à bien se tenir !!!). On aime écouter les histoires de tonton Tahar (parfois plus ou moins éloigner de la réalité, mais ca fait son charme après tout). Ce chimiste de grande efficacité, qui sait mener ses troupes, a pourtant quitté le labo orange

pour aller rejoindre celui de Montpellier. Ton collier et ta petite boucle d'oreille vont nous manquer. Au revoir Bibi !!!!!
Je salue Virginie, pour son sens de l'organisation et la gestion du labo, ainsi que pour les barbecues avant les vacances d'août. Sympa.

Passons maintenant au labo bleu, avec Charlotte (Carlotta pour les intimes), thésarde depuis un an, amatrice de rugby, comme l'était Florent le thésard juste avant toi (décidemment c'est une manie dans ce labo !!!). J'espère que tu vas réussir à avoir de bons excès énantiomériques, je compte sur toi. De toute façon, ya Patrick Toullec qui veille au grain. Ah Patrick, faudra quand même que tu me dises quel est ton secret pour manger Mcdo, kebab, Roi de la frite, quasiment tous les jours sans prendre un seul kilo : tu arrives toujours à rentrer dans tes pantalons en velours et tes petits pulls en coton. Chapeau !!! Un petit bonjour aussi à Véro (quelqu'un a fait le caf'?).

Passons ensuite au labo jaune, avec Maxime Vitale (*alias* Maxou pour les intimes), qui au gré des humeurs peut être sympa (si si ça arrive parfois!!!!). Toujours de bon conseil quand il s'agit d'une recristallisation ou autres. Bonne chance au nouveau thésard Maxime (décidemment ya trop de Maxime, ca va être une année compliquée !!!).

J'allais oublier « THE » technicienne, elle mesure 1m58, mais sa présence se fait sentir, il s'agit de Charlène. Elle apporte sa petite touche de légèreté au labo. Cependant, il ne faut pas trop s'y fier, qui s'y frotte, s'y pique (demander à Maxime V.). Allez Chacha !!!

Je tiens également a saluer Mansour Haddad, grand chimiste, mais incompris de ce monde. Allez, courage Mansour, c'est bientôt la retraite !!

Je tiens également a remercier Marie-Noëlle du service RMN (attention aux spinners !!), ainsi qu'à Céline et Claudine du service de masse.

Une petite pensée également aux autres thésards, Mickael Fer qui va soutenir à l'Université Paris Descartes (quelques jours après moi) et Jean-Philippe Porcher qui soutiendra l'année prochaine à l'UPMC.

En derniers mots, un énorme merci à mes parents, qui m'ont soutenu et encouragé pendant ces trois années difficiles, ainsi qu'à ma famille et à Vincent.

A ma famille,

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS 5

INTRODUCTION GENERALE 9

PARTIE A. APPROCHE SYNTHETIQUE DE LA DASYSCYPHINE D 13

I. Présentation des Dasyscyphines 13

II. Synthèse totale de la (±)-Dasyscyphine D par l'équipe de She 15

III. Synthèse totale de la (–)-Dasyscyphine B par l'équipe d'Alvarez-Manzaneda 18

IV. Nouvelle approche synthétique de la (±)-Dasyscyphine D 22

IV.1. Rétrosynthèse envisagée 23

IV.2. Synthèse du diène 29 23

IV.3. Synthèse du diénophile 31 27

IV.4. Rappels bibliographiques sur l'utilisation de diènes de type 1,3,3-triméthyl-2-vinylcyclohexène dans la réaction de Diels-Alder 31

IV.5. Rappels bibliographiques sur l'utilisation de diénophiles de type indénone dans la réaction de Diels-Alder 38

IV.6. Essais de cycloaddition [4+2] entre 29 et 31 40

IV.7. Nouvelle stratégie de synthèse 50

IV.7. a. Préparation du diénophile **106** 51

IV.7.b. Essais de cycloaddition [4+2] avec le nouveau diénophile **114** 54

V. Conclusion 57

PARTIE B 59

SYNTHESE TOTALE DU LAINGOLIDE A 59

PARTIE B. SYNTHESE TOTALE DU LAINGOLIDE A 61

I. Présentation du Laingolide A et du Palmyrolide A 61

II. Synthèses totales du Palmyrolide A : rappels bibliographiques 65

II.1. Synthèse de Maio 65

II.1.a. Synthèse du fragment C^1-C^7 66

II.1.b. Synthèse du fragment C^{13}-C^{18} 67
II.1.c. Couplage des fragments C^{1}-C^{7} etC^{13}-C^{18} 68
II.1.d.Synthèse d'autres isomères du Palmyrolide A 68
II.2. Synthèse de Brimble 71
II.2.a. Synthèse du fragment C^{1}-C^{7} 71
II.2.a.Estérification de Yamaguchi et fin de la synthèse 72
II.2.b. Synthèse des isomères (5*R*,7*S*,14*R*) et (5*R*,7*S*,14*S*) du Palmyrolide A 73
II.3. Synthèse de Sudhakar 75
II.3.a. Préparation du fragment **151** 75
II.3.b. Préparation du fragment **152** 76
II.3.b. Couplage des fragments **151** et **152**- Fin de la synthèse 77
II.2.b. Synthèse des isomères syn (5*S*,7*R*,14*R*) et (5*R*,7*S*,14*R*) du Palmyrolide A 78
II.2.c. Synthèse des isomères anti (5*R*,7*R*,14*R*) et (5*S*,7*S*,14*R*) du Palmyrolide A 79
II.4. Synthèse de Reddy 81
II.4.a. Synthèse du (ent)-Palmyrolide A 81
II.4.b. Synthèse du *cis*-Palmyrolide A 82

III. Synthèse totale du Laingolide A 83
III.1. Rétrosynthèse du Laingolide A 84
III.2. Préparation du fragment C^{11}-C^{14} du Laingolide A 85
III.3. Préparation du fragment C^{1}-C^{9} du Laingolide A 86
III.4. Essai de couplage entre le fragement C^{1}-C^{9} et le vinyl iodure C^{11}-C^{14} 102
III.4.a. Essai de couplage entre l'alcool C^{1}-C^{9} et le vinyl iodure C^{11}-C^{14}via une estérification de Yamaguchi 102
III.4.b.Couplage entre l'amide C^{1}-C^{9} et le vinyl iodure C^{11}-C^{14} *via* une réaction de Buchwald 102
III.5. Nouvelle rétrosynthèse envisagée 111
III.5.a. Préparation du précurseur de cyclisation **229** 111
III.5.b. Macrocyclisation de **229** 112
III.5.c. Préparation et macrocyclisation du précurseur modifié **237** 115
III.6. Synthèse d'un autre isomère Laingolide A 119
IV. Conclusion et perspectives 124

CONCLUSION GENERALE 129

PARTIE EXPÉRIMENTALE 133

I. Généralités 133
I.1. Matériel 133
I.2. Chromatographies 133
I.3. Analyses 134

I.3.a. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire 134
I.3.b. Spectroscopie d'absorption infrarouge 134
I.3.c. Micro-ondes 134
I.3.d. Spectrométrie de masse et spectrométrie de masse haute résolution 135
I.3.e. Point de fusion 135
I.4. Modes opératoires généraux 135
I.4.a. Dosage d'une solution commerciale de *n*-butyllithium 135
I.4.b. Préparation d'une solution de diisopropylamidure de lithium (LDA) 135

Liste des abréviations

A	Ac	acétate
	APTS	acide *para*-toluènesulfonique
	Ar	aryle
	Atm	atmosphère
B	BAIB	diacétate de iodobenzène
	Bn	benzyle
	Bu	butyle
C	CCM	chromatographie sur couche mince
	CSA	acide camphorsulfonique
	Cy	cyclohexyle
D	DCE	dichloroéthane
	DCM	dichlorométhane
	DIAD	diisopropylazodicarboxylate
	Dibal-H	hydrure de diisobutylaluminium
	DIPA	diisopropylamine
	DIPEA	diisopropyléthylamine
	DL_{50}	dose létale à 50%
	DMAP	diméthylaminopyridine
	DME	diméthoxyéthane
	DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
	DMP	periodinane de Dess-Martin
	DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2(1*H*)-one
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	Δ	reflux
E	ed	excès diastéréoisomérique
	ee	excès énantiomérique
	equiv.	équivalent
	Et	éthyle
H	h	heure
	HMPA	hexaméthylphosphoramide
	HOBt	1-hydroxybenzotriazole
I	*i*Bu	*iso*-butyle
	IBX	1-hydroxy-1,2-benzodioxol-3-one
	IC_{50}	concentration inhibitrice à 50%
	Ipc	isopinocamphéyle
	*i*Pr	*iso*-propyle
	IR	infrarouge
J	j	jour

K	KHMDS	*bis*(triméthylsilyl)amidure de potassium
L	LDA	diisopropylamidure de lithium
	LTBA	lithiumtri-*tert*-butoxyaluminium
	L-sélectride	tri-*sec*-butylborohydrure de lithium
M	M	masse molaire
	Me	méthyle
	min	minute
	Ms	Mésyle
N	*n*Bu	*n*-butyle
	NMO	*N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine
	*n*Pr	*n*-propyle
P	*p*-	*para*-
	PCC	chlorochromate de pyrininium
	PDC	dichromate de pyridinium
	Pd/C	palladium sur charbon
	Ph	phényle
	PMB	*para*-méthoxybenzyle
	PPTS	*para*-toluènesulfonate de pyridinium
R	rd	rapport diastéréoisomérique
	R_f	rapport frontal
	RMN	résonance magnétique nucléaire
	[Ru]	catalyseur à base de ruthénium
T	ta	température ambiante
	TBAF	fluorure de tétra-*n*-butylammonium
	TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyle
	TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
	*t*Bu	*tert*-butyle
	TES	triéthylsilyle
	TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpypéridinyloxy
	Tf	triflate
	THF	tétrahydrofurane
	TIPS	triisopropylsilyle
	TMEDA	tétraméthylènediamine
	TMS	triméthylsilyle

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La naissance de la synthèse totale a lieu au 19ème siècle lorsque F. Wöhler réalise la synthèse de l'urée à partir de cyanate d'ammonium.[1] Plusieurs autres avancées marquent l'histoire de la synthèse totale comme par exemple la synthèse du (+)-glucose par E. Fisher,[2] qui lui vaut le prix Nobel de chimie en 1902. On assiste au 20ème siècle à une augmentation du nombre de produits naturels synthétisés ainsi que de leur complexité. C'est ainsi que W. Bachmann a synthétisé la (±)-équilénine en 1939,[3] une hormone oestrogène extraite de l'urine de jument gravide (Figure 1).

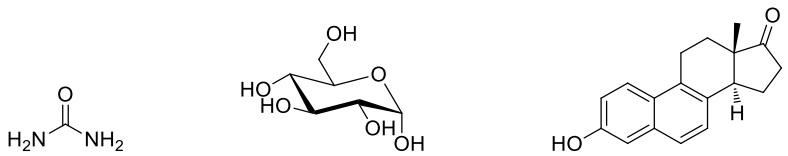


Figure 1. Evolution des synthèses totales au cours du temps

La seconde moitié du 20ème siècle voit naître l'avènement des techniques spectroscopiques, notamment la résonance magnétique nucléaire, un outil puissant pour le chimiste organicien qui lui permet d'élucider des structures moléculaires complexes. Parmi les grands chimistes organiciens, on peut citer R. B. Woodward, qui fut le premier à synthétiser la strychnine sous forme d'un seul énantiomère, et E. J. Corey pour ses nombreuses synthèses totales comme l'acide oléanolique et l'acide gibbérillique, entre autres. Ces deux scientifiques américains ont reçu le prix Nobel de chimie respectivement en 1965 et 1990.

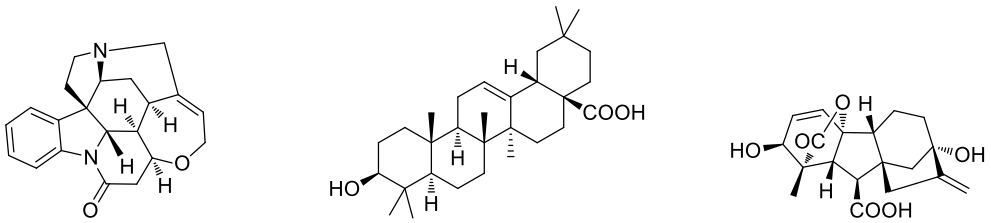
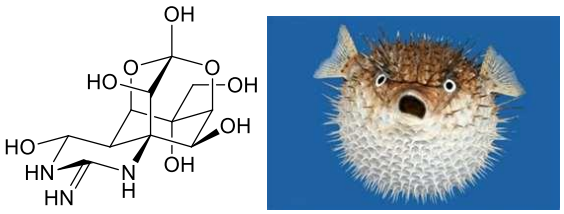


Figure 2. Structures de produits naturels complexes

[1] Wöhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253-256.
[2] Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 799-805.
[3] Bachmann, W. E.; Cole, W.; Wilds, A. L.*J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*,974-975.

Les produits naturels sont extraits d'organismes vivants comme les champignons, les plantes, les animaux ou les bactéries. Le milieu marinen particulier, offre aux chercheurs une diversité exceptionnelle de molécules pouvant présenter des propriétés biologiques intéressantes aussi riches que variées.

On peur citer comme exemple, la tétrodotoxine, neurotoxine isolée en 1909 du fugu, un poisson-globe. Ce poisson servi par certains restaurateurs japonais, disposant d'une licence spéciale accordée par l'état, peut provoquer la mort, environ 4 à 6 heures après son absorption, si cette toxine n'est pas correctement enlevée du poisson. La toxine est en réalité produite par la bactérie *Pseudomonas* que le poisson consomme (Figure 3). Une première synthèse totale en version racémique de la tétrodotoxine a été réalisée par l'équipe de Kishi en 1972.[4] Par la suite, Du Bois *et al.* ont rapporté une synthèse énantiosélective de cette molécule.[5]



Fugu

Figure 3. Structure de la tétrodotoxine

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de deux molécules naturelles d'intérêt biologique, la Dasyscycphine D et le Laingolide A. A cette fin, nous avons utilisé des réactions pallado-catalysées, des réactions de métathèse et étudié une cycloaddition de Diels-Alder pour la synthèse de la Dasyscyphine D. En ce qui concerne le Laingolide A, nous avons utilisé une réaction tandem dimérisation croisée/oxonia-Cope, permettant d'accéder à des macrolactones par agrandissement de cycle, et nous présenterons les différentes stratégies étudiées pour accéder au macrolide.

[4] a) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217-9219. (b) Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219-9221.
[5] Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.

Partie A

Approche synthétique de la Dasyscyphine D

Partie A. Approche synthétique de la Dasyscyphine D

I. Présentation des Dasyscyphines

En 2005, l'équipe de Sterner a isolé et caractérisé trois terpénoïdes tétracycliques[6] provenant des fermentations de l'ascomycète *Dasyscyphus niveus*, nommés Dasyscyphines A, B et C. Par la suite, l'équipe d'Opatz a isolé du même champignon deux nouveaux composés tétracycliques nommés Dasyscyphines D et E (Schéma 1).[7]

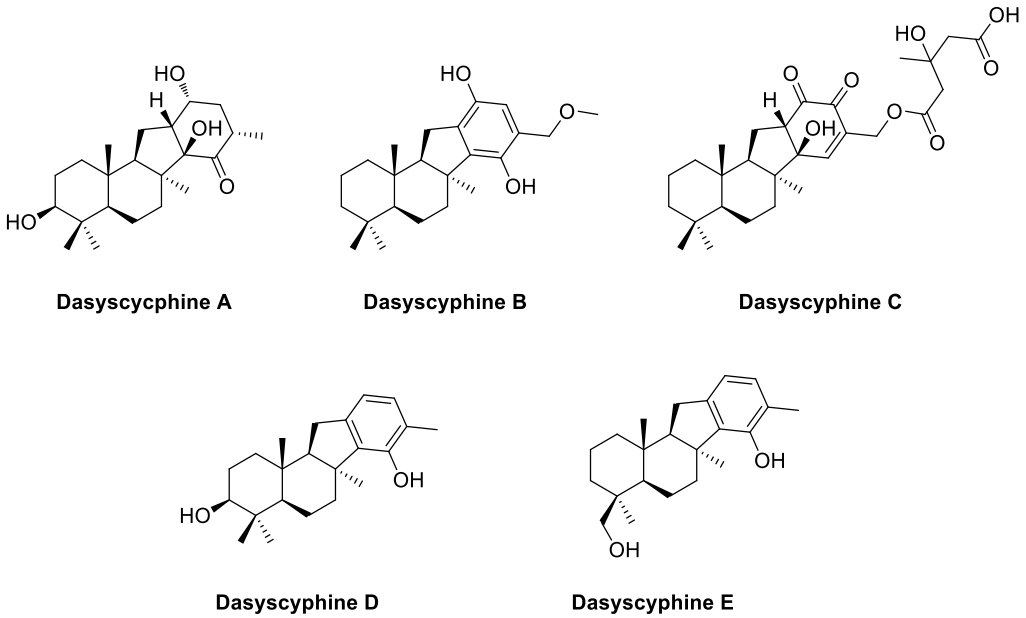


Schéma 1. Structures des Dasyscyphines A, B, C, D et E

Le champignon *Dasyscyphus niveus* pousse sur les chênes en décomposition ou sur les hêtres en Europe, en Amérique du Nord et dans les forêts de Nouvelle-Zélande. Il inhibe complètement la germination du conidia *Magnaporthe grisea* respectivement à 20 μg/mL et 25 μg/mL (Figure 4).

[6] Rojas de la Parra, V.; Mierau, V.; Anke, T.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1828-1832.
[7] Liermann, J. C.; Kolshorn, H.; Anke, H.; Thines, E.; Opatz, T. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1654-1656.



Figure 4. Ascomycète *Dasyscyphus niveus*

Magnaporthe grisea est un champignon de la famille des Magnaporthacés, qui est responsable de la pyriculariose, maladie fongique du riz qui atteint les organes aériens (feuilles, tiges, panicules). *Magnaporthe grisea* représente le premier pathogène des monocultures intensives du riz, en nécrosant la tige au niveau des épis empêchant la circulation des éléments nutritifs, comme on peut le voir sur la photo ci-dessous (Figure 5).

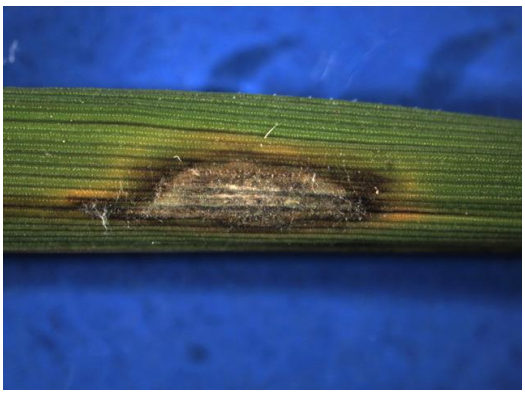


Figure 5. Lésion typique d'un plan de riz atteint de pyriculariose

Les Dasyscyphines B et C quant à elles, se sont révélées fortement cytotoxiques envers des lignées cellulaires humaines cancéreuses (HepG2, HeLa S3, U937, Colo-320, Jurkat) avec un IC_{50} compris entre 0,5 et 3 μg/mL, et possèdent des activités antimicrobiennes modérées.[8] En revanche, même pour des concentrations allant jusqu'à 100 μg/mL, la Dasyscyphine A ne présente pas d'activité biologique significative.

A ce jour, seules deux synthèse totales de composés appartenant à la famille des Dasyscyphines ont été rapportées pour la (–)-Dasyscyphine B et la (±)-Dasyscyphine D.

[8] Mierau, V.; Rojas de la Parra, V.; Sterner, O.; Anke, T. *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 53-56.

Nous présenterons dans les paragraphes suivants les deux synthèses totales de ces composés, réalisées respectivement par les équipes de She et d'Alvarez-Manzaneda, avant de détailler le travail que nous avons effectué concernant une nouvelle approche synthétique de la (±)-Dasyscyphine D.

II. Synthèse totale de la (±)-Dasyscyphine D par l'équipe de She

En 2011, l'équipe de She [9] a effectué la première synthèse totale de la (±)-Dasyscyphine D utilisant comme étapes-clés une réaction de pentannélation catalysée au platine et une double annélation de Robinson. Cette synthèse a été réalisée en neuf étapes avec un rendement global de 18 %. Ainsi, dans cette approche, la Dasyscyphine D (**1**) provient de la 2-indanone **2** *via* deux réactions d'annélation de Robinson, qui permettent la construction des cycles D et C. Le composé **2** résulte d'une pentannélation de l'ester **3** catalysée par le dichlorure de platine, qui permet de former le cycle B (Schéma 2).

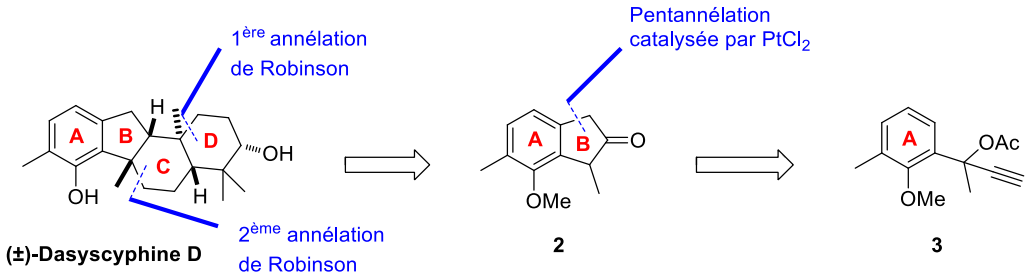


Schéma 2. Rétrosynthèse de la (±)-Dasycyphine D

La préparation de l'ester **3** débute par la protection du phénol **4**, suivie de l'addition du bromure d'éthynylmagnésium sur la fonction cétone et de la protection de l'alcool résultant sous forme d'acétate avec un rendement de 95% pour ces trois étapes (Schéma 3).

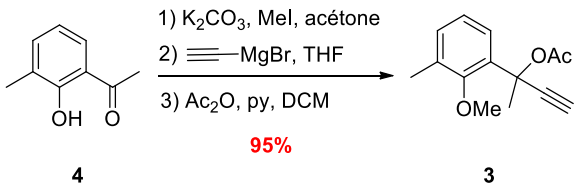


Schéma 3. Synthèse de 3

[9] Zhang, L.; Xie, X.; Liu, J.; Qi, J.; Ma, D.; She, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2956-2958.

Une réaction de pentannélation de l'ester **3** catalysée par $PtCl_2$, suivie d'une hydrolyse acide, conduit ensuite à la 2-indanone **2** avec un rendement de 72%. Ce type de réaction a été développé par le groupe de Ohe à partir de 2003 (Schéma 4).[10,11]

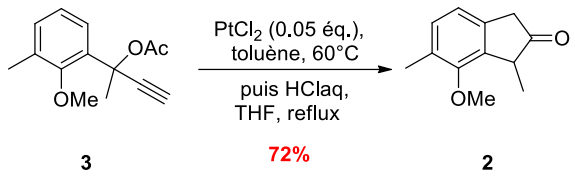


Schéma 4. Synthèse de la 2-indanone 2

Une première annélation de Robinson mettant en jeu la 2-indanone **2** et la 1-chloro-3-pentanone en milieu acide permet d'accéder au composé tricyclique **5** avec 87% de rendement (Schéma 5).

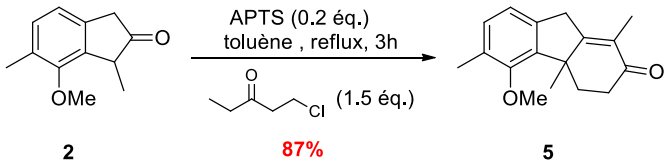


Schéma 5. Première annélation de Robinson

La réduction du composé **5** dans les conditions de Birch conduit au mélange de diastéréoisomères **6** avec un ratio α/β = 1/6 (Schéma 6).

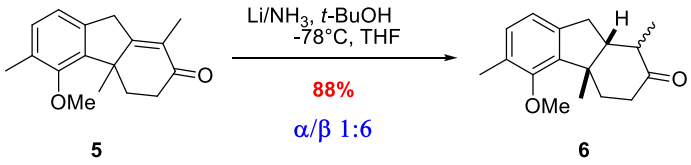


Schéma 6. Réduction de Birch

Une seconde annélation de Robinson sur le mélange épimérique **6** fournit ensuite le tétracycle **7** sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 7).

[10] Ohe, K.; Nakanishi, Y.; Miki, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12138-12148.
[11] Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 8505-8513.

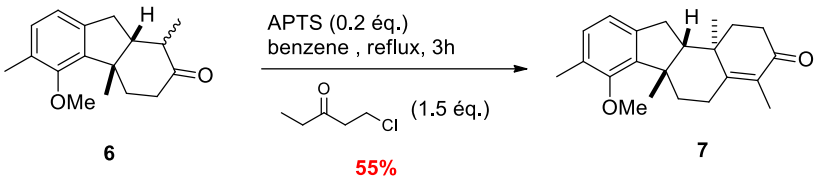


Schéma 7. Seconde annélation de Robinson

Enfin, une séquence réduction de Birch/méthylation, suivie de la déprotection du phénol par le tribromure de bore permet d'accéder au composé **8** avec 68% de rendement (Schéma 8).

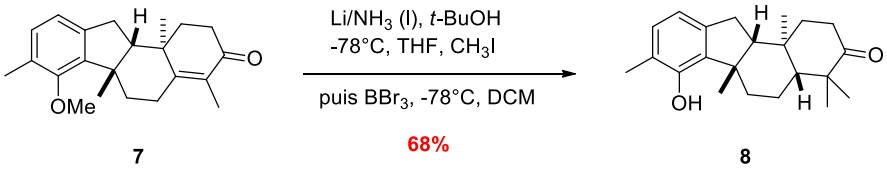


Schéma 8. Synthèse de 8

La réduction diastéréosélective de la fonction cétone, qui constitue la dernière étape de cette synthèse, permet d'accéder à la (±)-Dasycyphine D avec un rendement de 92% (Schéma 9).

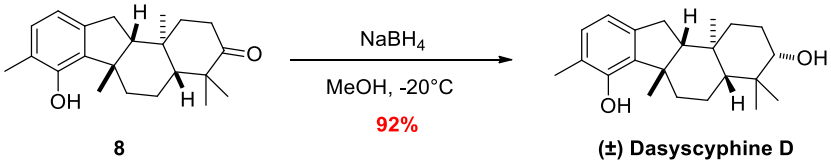


Schéma 9. Dernière étape de la synthèse de la (±)-Dasyscyphine D

Pour conclure, l'équipe de She a réalisé la synthèse totale de la (±)-Dasycyphine D en 9 étapes avec un rendement global de 18%. Cette synthèse s'appuie sur une réaction de pentannélation catalysée au dichlorure de platine pour la préparation de la 2-indanone, ainsi que sur une double annélation de Robinson qui permet la construction des cycles C et D.

III. Synthèse totale de la (–)-Dasyscyphine B par l'équipe d'Alvarez-Manzaneda

En 2013, l'équipe d'Alvarez-Manzaneda a publié la synthèse totale de la (–)-Dasyscyphine B. Cette synthèse a été réalisée en 26 étapes pour un rendement global de 5,3%.[12] La construction du cycle A repose sur une cycloaddition de Diels-Alder entre le diène **10** et le propiolate de méthyle. Quant à la formation du cycle B, elle résulte d'une aldolisation/crotonisation intramoléculaire de l'acétal **11**, obtenu à partir du cétoaldéhyde **12** issu de l'acide abiétique (Schéma 10).

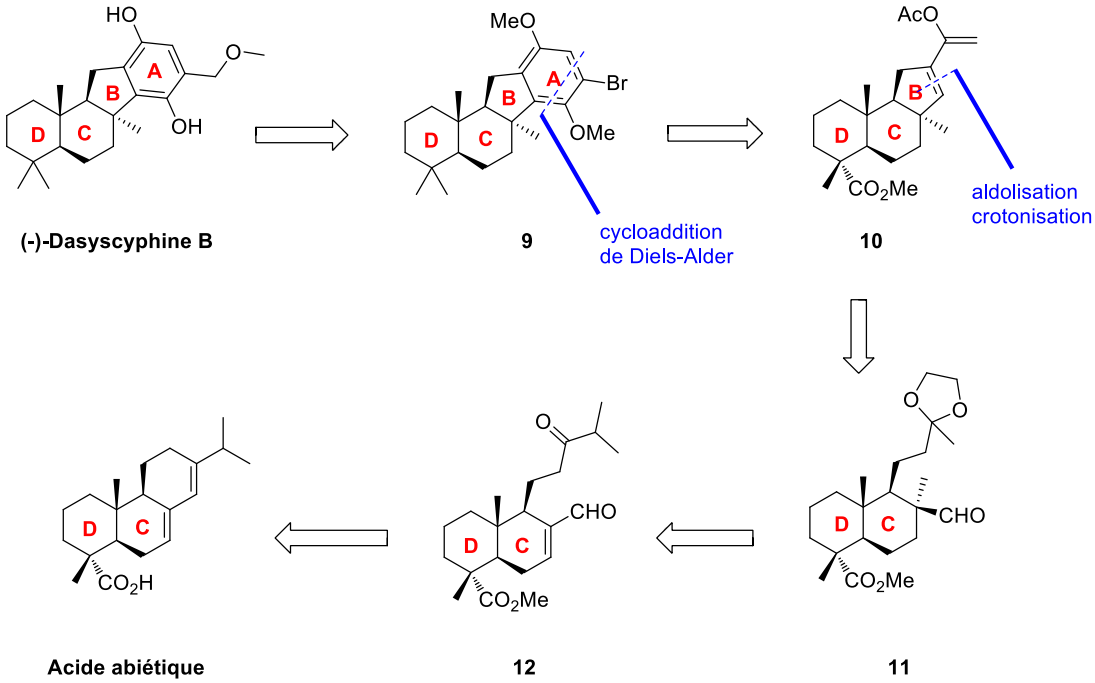


Schéma 10. Rétrosynthèse de la (–)-Dasyscyphine B

La synthèse débute par la coupure oxydante d'une des deux doubles liaisons carbone-carbone de l'acide abiétique par le tétroxyde d'osmium fournissant ainsi le cétoaldéhyde **13** avec un rendement de 82%, suivie d'une estérification pour conduire à **12** (Schéma 11).

[12] Akhaouzan, A.; Fernandez, A.; Mansour, A. I.; Alvarez, E.; Haidöur, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *Org. Biomol. Chem*. **2013**, *11*, 6176-6185.

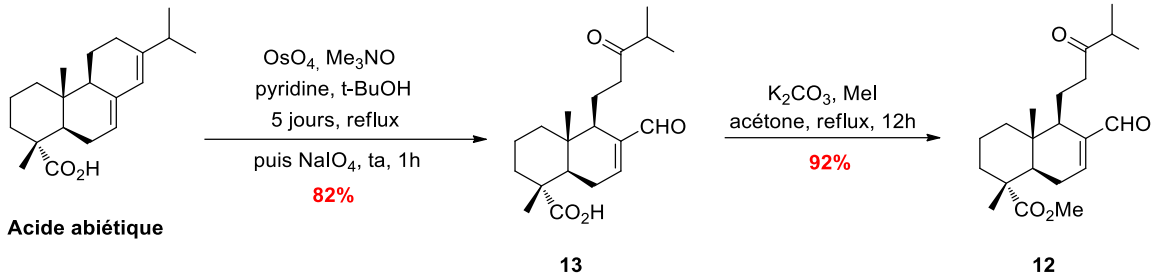


Schéma 11. Coupure oxydante et estérification de l'acide abiétique

La synthèse se poursuit par la réduction chimiosélective de l'aldéhyde α,β-insaturé **12** à l'aide de nickel de Raney,[13] puis l'addition de bromure de méthylmagnésium permet d'accéder au diol **15** sous la forme d'un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères. Le mélange épimérique **15** est ensuite déshydraté de manière régiosélective en présence de diiode et de triphénylphosphine [14] donnant intermédiairement l'alcène tétrasubstitué **16**, qui après ozonolyse en conditions réductrices fournit le composé **17** avec 89% de rendement (Schéma 12).

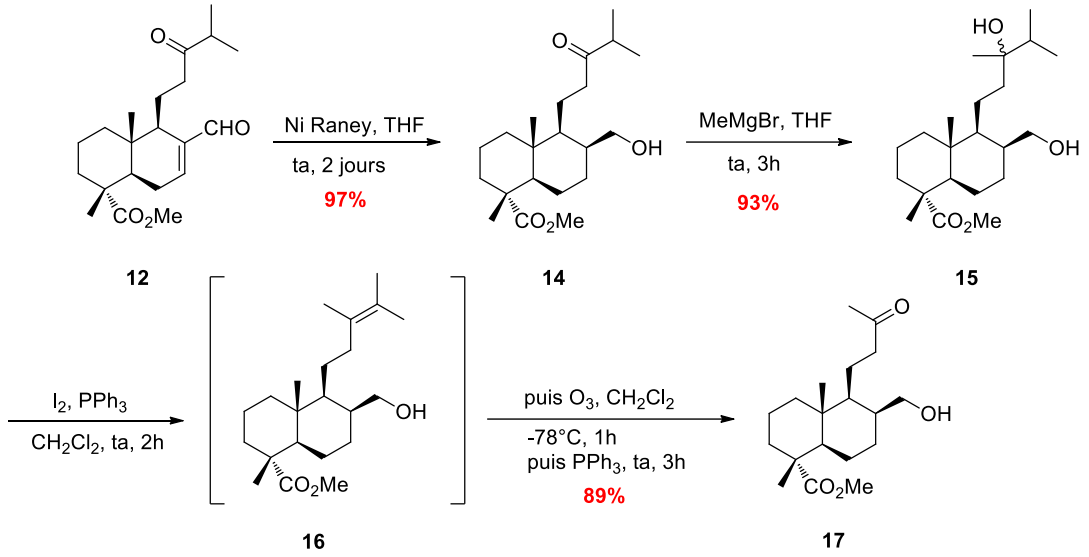


Schéma 12. Synthèse de 17

[13] Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E; Chahboun, R.; Meneses, R. *Synlett* **1999**, 1663-1666.
[14] (a) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda,R.; Haidour, A.; Ramos, J.-M. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 4453-4455. (b) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda,R.; Haidour, A.; Ramos, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2005,** *46*, 1075-1077. (c) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda,R.; Haidour, A.; Ramos, J.-M. *Tetrahedron Lett*. **2005,** *46*, 3755-3759.

La fonction cétone du composé **17** est ensuite protégée sous forme d'acétal et l'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde par le dichromate de pyridinium conduit au composé **18**. Après méthylation de l'aldéhyde **18**, le composé **11** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Finalement, la déprotection de la fonction cétal en cétone correspondante, suivie d'une aldolisation intramoléculaire et d'une crotonisation permet la formation du cycle B du composé **19** avec un rendement de 85%. La protection de la cétone **19** sous forme d'ester d'énol a été réalisée en présence d'acétate d'isopropényle en milieu acide pour conduire au diène **10** avec un excellent rendement de 97% (Schéma 13).

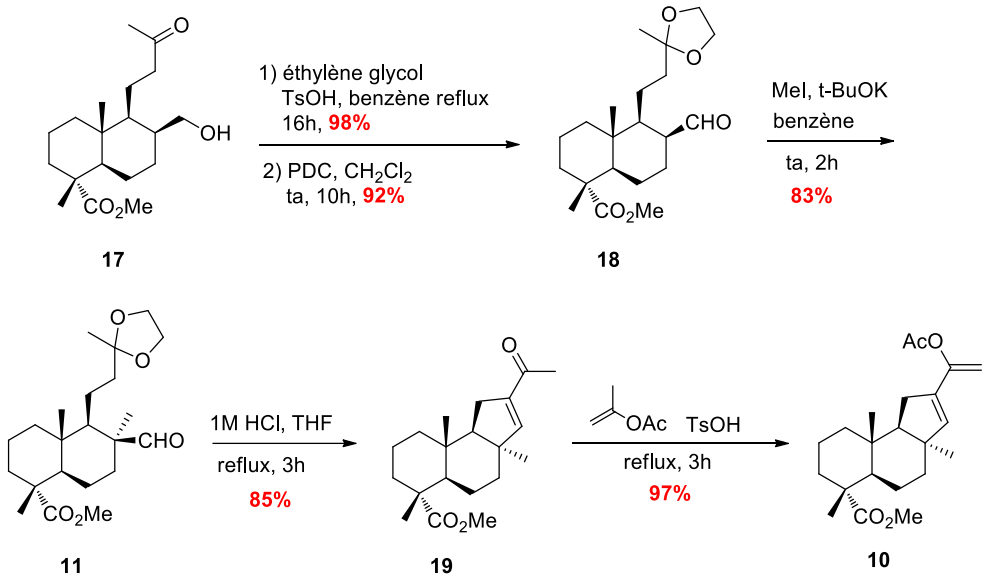


Schéma 13. Synthèse de 10

La construction du cycle A a pu être réalisée par une cycloaddition de Diels-Alder entre le diène **10** et le propiolate de méthyle en chauffant à 170°C dans le xylène. L'oxydation de l'intermédiaire tétracyclique résultant par la 2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone-1,4-benzoquinone (DDQ) a permis d'accéder au composé tétracyclique **20** avec 70% de rendement. L'acétate est hydrolysé et le phénol est ensuite protégé sous forme d'éther méthylique **21**. La réduction du diester **21** en présence d'aluminohydrure de lithium suivie d'une oxydation par le dioxyde de manganèse fournit l'aldéhyde **22**. Une oxydation de Baeyer-Villiger permet de transformer l'aldéhyde **22** en formate correspondant puis la

conversion de l'alcool primaire en composé iodé **23** a été réalisée dans les conditions de Garegg et Samuelsson[15] (Schéma 14).

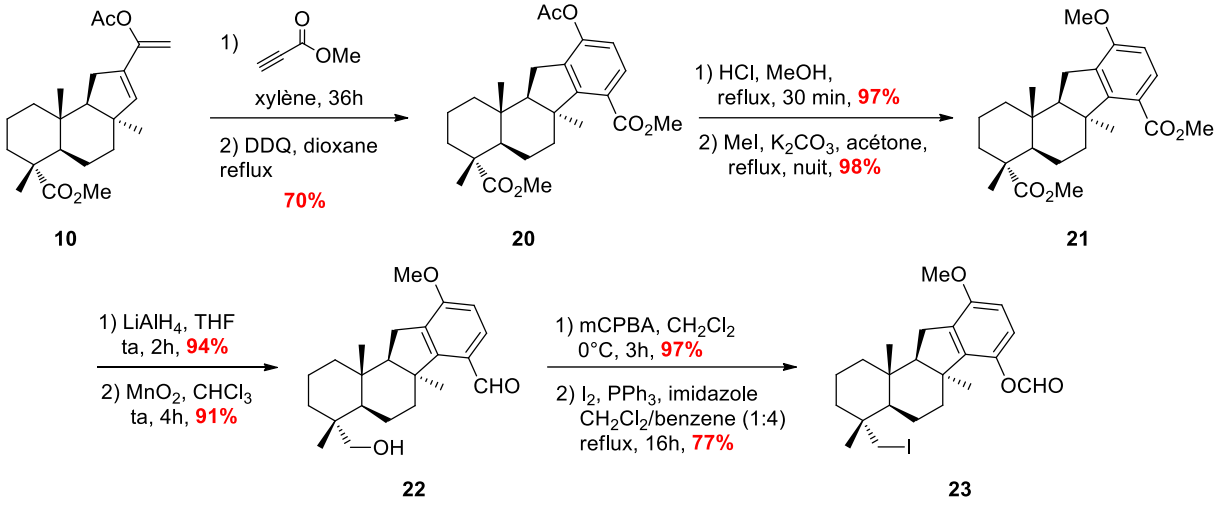


Schéma 14. Synthèse de 23

Après la réduction des fonctions formate et iodure du composé **23** par le nickel de Raney, une substitution électrophile aromatique de **24** permet d'introduire un brome en ortho du phénol et la protection du phénol sous forme d'éther méthylique permet d'accéder au composé **9**. Un échange halogène-métal entre le composé bromé **9** et le *n*-butyllithium conduit à l'intermédiaire lithié correspondant qui, en présence de diméthylformamide génère l'aldéhyde **25** avec 84% de rendement (Schéma 15).

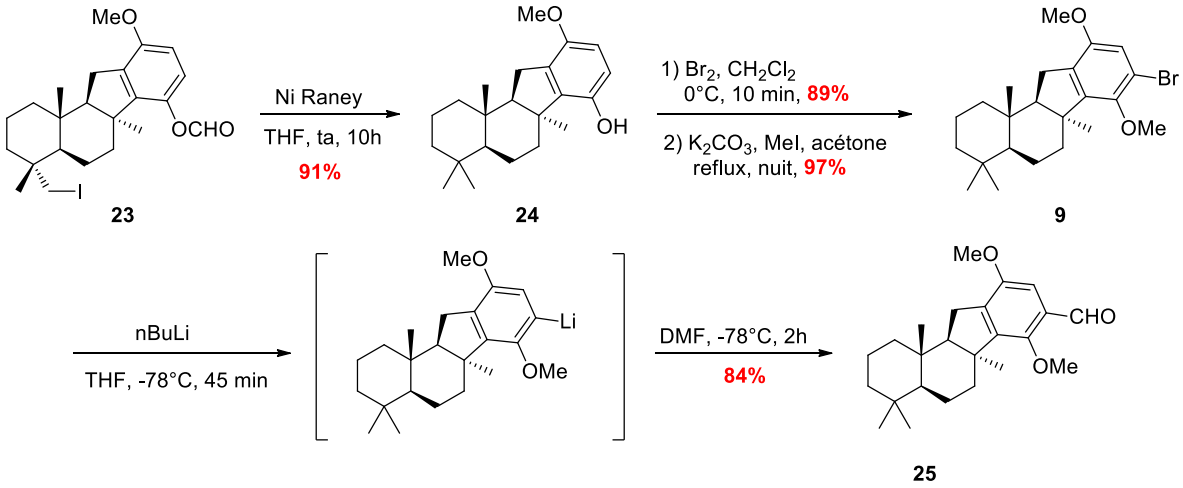


Schéma 15. Synthèse de 25

[15] (a) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866–2869. (b) Garegg, P. J.; Johansson, R.; Ortega, C.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 681–683.

La réduction de l'aldéhyde **25** par le borohydrure de sodium suivie de la protection de l'alcool sous forme d'éther méthylique fournit le composé **26**. Pour déprotéger sélectivement les groupements méthoxy liés au cycle aromatique, les auteurs ont réalisé une séquence oxydation/déméthylation en présence d'oxyde d'argent et d'acide nitrique pour former la quinone **27**. Enfin, la dernière étape de cette synthèse totale a consistéà réduire la quinone **27** en présence du dithionite de sodium pour obtenir le motif *para*-crésol de la (–)-Dasyscyphine B avec un rendement de 63% (Schéma 16).

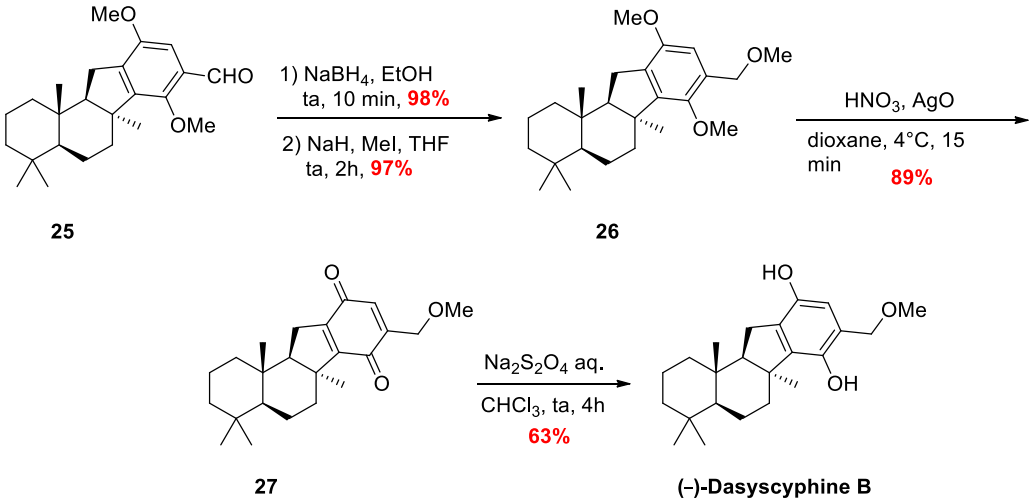


Schéma 16. Fin de la synthèse de la (–)-Dasyscyphine B

En conclusion, l'équipe d'Alvarez-Manzaneda a réalisé la première synthèse totale de la (–)-Dasyscyphine B en partant de l'acide abiétique commercial. Cette synthèse linéaire a été réalisée en 26 étapes pour un rendement global de 5,3%.

IV. Nouvelle approche synthétique de la (±)-Dasyscyphine D

Nous nous sommes intéressés pour notre part à la synthèse totale de la (±)-Dasyscyphine D en choisissant comme étape-clé une réaction de cycloaddition de Diels-Alder pour la formation du cycle C.

IV.1. Rétrosynthèse envisagée

Ainsi, dans la rétrosynthèse envisagée, la Dasyscyphine D serait obtenue à partir du composé **28** après déprotection du phénol et de l'alcool secondaire, réduction de l'alcène et décarbonylation. Le tétracycle **28** proviendrait d'une cycloaddition [4+2] entre le diène **29** possédant le cycle D et le diénophile **31** comportant le système bicyclique A/B. Cette étape-clé permettrait la formation stéréosélective du cycle C et la construction du système tétracyclique visé. Les composés **29** et **31** proviendraient respectivement du β-cétol **30** et du dérivé benzoate de méthyle **32** grâce a des réactions pallado-catalysées et/ou de métathèse cyclisante (Schéma 17).

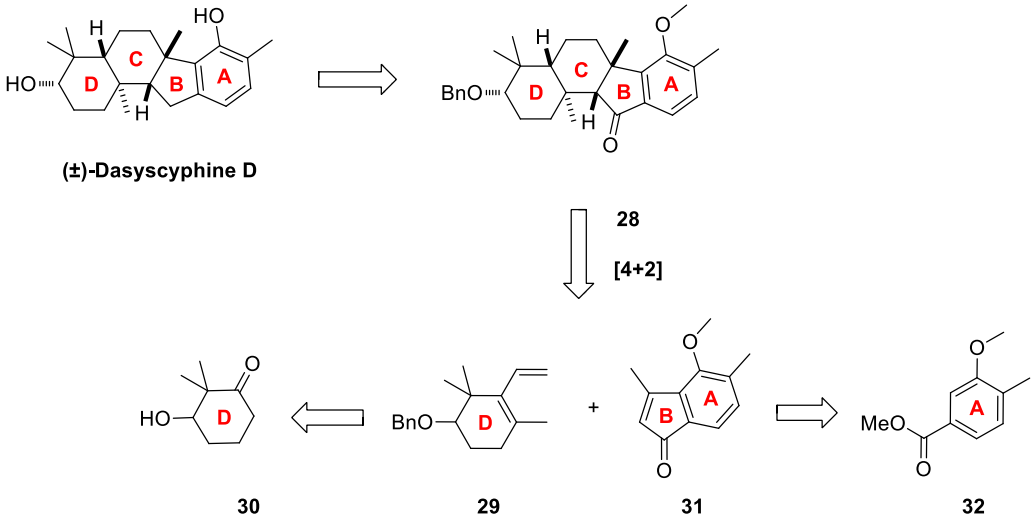


Schéma 17. Rétrosynthèse envisagée de la (±)-Dasyscyphine D

IV.2. Synthèse du diène 29

Concernant la synthèse du diène **29**, ce dernier résulterait d'un couplage pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura entre un vinyltrifluoroborate de potassium et le vinyl triflate **33**, lui-même pouvant être obtenu à partir de la cétone **34**, après méthylation en α et introduction du motif vinyl triflate. Enfin, le composé **34** proviendrait de la dicétone **35** par réduction chimiosélective d'une des deux fonctions cétone, suivie de la protection de l'alcool résultant sous forme d'éther benzylique. Il est à noter qu'une version asymétrique de cette

synthèse est envisageable à condition d'effectuer la réduction de la dicétone **35** de manière énantiosélective à l'aide du réactif de Corey-Bakshi-Shibata[16] (Schéma 18).

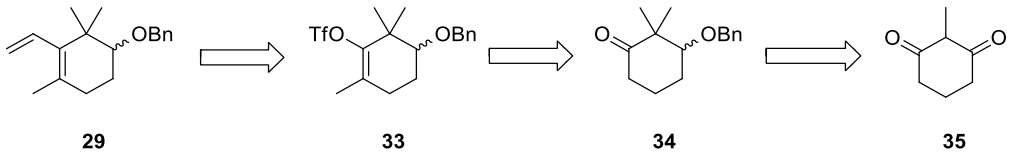


Schéma 18. Rétrosynthèse envisagée du diène 29

La synthèse débute par la méthylation[17] de la dicétone **35** qui s'effectue en présence de carbonate de potassium et d'iodométhane pour conduire à la 2,2-diméthylcyclohexane-1,3-dione **36** avec un rendement de 84%. La monoréduction de la cétone **36** est ensuite réalisée à l'aide de borohydrure de sodium à 0°C dans le méthanol et fournit le *β*-cétol **30** correspondant avec un rendement de 71%. Il est à noter qu'un suivi régulier par CCM de cette réaction de réduction est nécessaire afin d'éviter la formation du diol correspondant (Schéma 19).

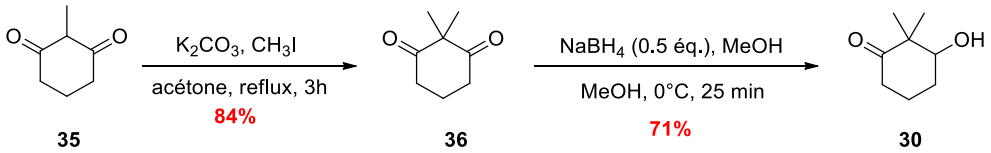


Schéma 19. Synthèse du *β*-cétol (±)-30

La synthèse se poursuit par la protection de la fonction alcool du *β*-cétol **(±)-30** par le trichloroacétimidate de benzyle **37**. Cette réaction s'effectue en présence d'acide triflique dans un mélange cyclohexane/dichlorométhane avec un rendement de 75% (Schéma 20).

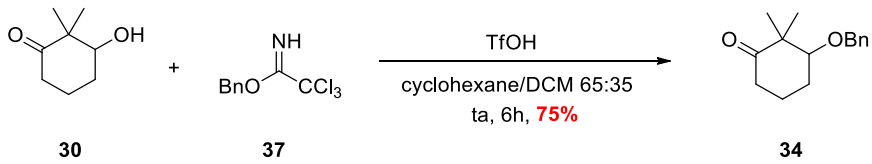


Schéma 20. Synthèse de 34

[16] Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553. (b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. J.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926. (c) Yeung, Y.-Y.; Chein, R.-J.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10346-10347.
[17] Törmäkangas, O.; Toivola, R.; Karvinen. E.; Koskinen, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2175-2181.

Le trichloroacétimidate de benzyle **37** a été préalablement préparé à partir de l'alcool benzylique **38** et de trichloroacétonitrile en présence d'une quantité catalytique d'hydrure de sodium avec 77% de rendement (Schéma 21).[18]

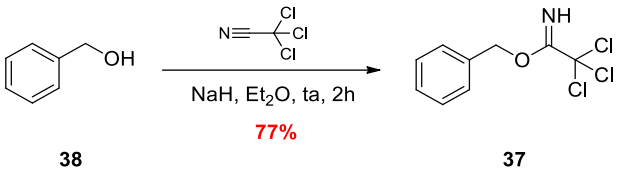


Schéma 21. Préparation du trichloroacétimidate de benzyle 37

La méthylation du composé **34** réalisée en présence de LDA, de HMPA et d'iodométhane conduit au produit méthylé **39** sous la forme d'un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères avec un rendement modeste de 55%.[19] La réaction a ensuite été optimisée en effectuant une addition inverse de l'énolate formé sur l'iodométhane, ce qui a permis d'augmenter le rendement à 80% (Schéma 22).

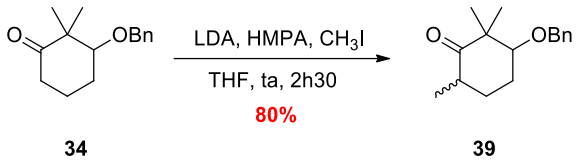


Schéma 22. Méthylation de la cétone 34

La présence d'un mélange de diastéréoisomères pour le composé **39** n'est pas gênante puisque dans l'étape suivante, nous formons le vinyl triflate, avec comme conséquence la disparition du centre stéréogène introduit lors de l'étape de méthylation.

Pour la formation du vinyltriflate, nous avons dans un premier temps utilisé le réactif de Comins.[20]Cet agent de triflation disponible commercialement, et comportant un noyau chloropyridine, est plus réactif que le *N*-phényl-(*bis*)triflimide dans les réactions de préparation de vinyl triflate. Cependant, en présence du réactif de Comins et de*bis*(triméthylsilyl)amidure de potassium, le vinyltriflate n'est obtenu qu'avec un rendement de 4%, la réaction conduisant à de nombreux produits de dégradation (Schéma 23).

[18] (a) Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1481-1484. (b) Li, C.; Li, W.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2533-2535.
[19] Mori, K.; Watanabe, H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 273-281.
[20] Comins, D.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299–6302.

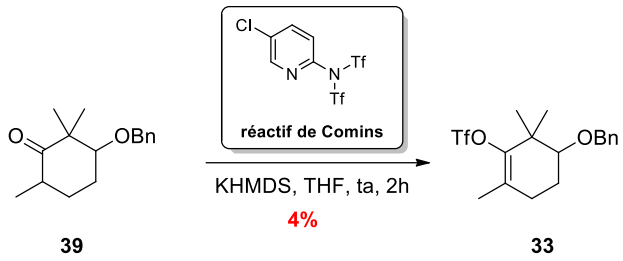


Schéma 23. Essai utilisant le réactif de Comins

Néanmoins, en utilisant le *N*-phényl-(*bis*)triflimide **40** pour cette réaction,le produit **(±)-33** a pu être obtenu avec un bon rendement de 72% (Schéma 24).

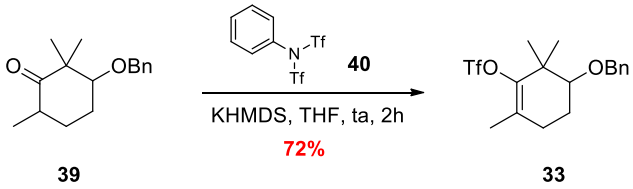


Schéma 24. Formation du vinyl triflate (±)-33

Le *N*-phényl-(*bis*)triflimide **40** a été préalablement préparé en deux étapes à partir de l'aniline **41**.[21] Ainsi, en présence d'anhydride triflique et de triéthylamine, le *N*-phényl-triflimide **42** correspondant est d'abord formé et isolé, puis ce dernier est engagé dans les mêmes conditions pour conduire au *N*-phényl-(*bis*)triflimide **40** souhaité avec un rendement de 81% pour les deux étapes (Schéma 25).

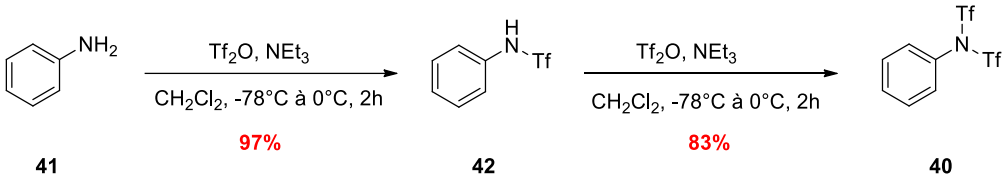


Schéma 25. Préparation du *N*-phényl-(*bis*)triflimide 40

Finalement, un couplage de Suzuki-Miyaura[22]entre **(±)-33** et le vinyltrifluoroborate de potassium, en présence d'une quantité catalytique de dichlorure de palladium, de triphénylphospine et de carbonate de césium dans un mélange THF/eau a permis de générer le diène **(±)-29** avec rendement de 88% (Schéma 26).

[21] Scott, W. J.; Crisp. G. T.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630-4632.
[22] Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

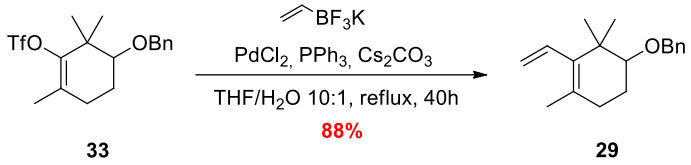


Schéma 26. Synthèse du diène (±)-29

Le diène ***(±)-29*** *a donc été préparé en six étapes avec un rendement global de 22,7% à partir de la dicétone* ***35*** *(Schéma 27).*

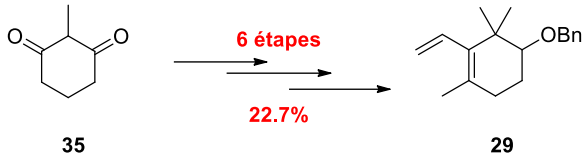


Schéma 27. Résumé de la synthèse du diène (±)-29

IV.3. Synthèse du diénophile 31

La rétrosynthèse envisagée pour la préparation du diénophile **31** est représenté sur le schéma ci-dessous (Schéma 28). Celui-ci serait obtenu par métathèse cyclisante du diène **(±)-43** qui conduirait à l'indénol correspondant, suivie d'une réaction d'oxydation pour former l'indénone. Le composé **43** proviendrait de l'iodure aromatique **44** grâce à un couplage pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura pour l'introduction du motif isopropylène suivi de l'addition d'un vinylmagnésien pour la formation de l'alcool allylique. L'aldéhyde **44** résulterait de l'oxydation de l'alcool **45**, qui lui-même pourrait être obtenu à partir du composé **32** par réduction de l'ester en alcool et orthométallation/iodation.

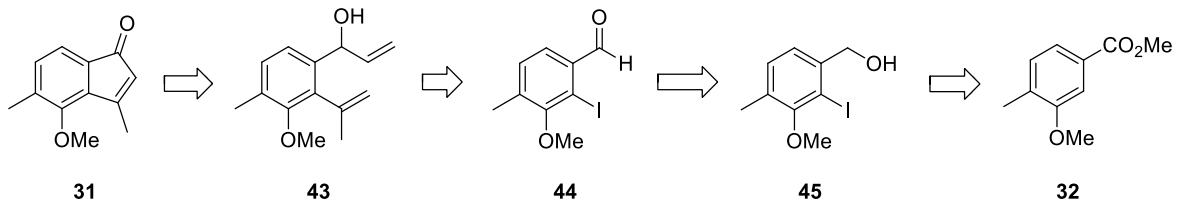
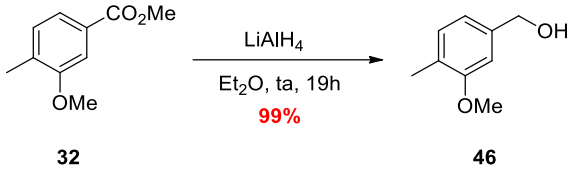


Schéma 28. Rétrosynthèse envisagée du diénophile 31

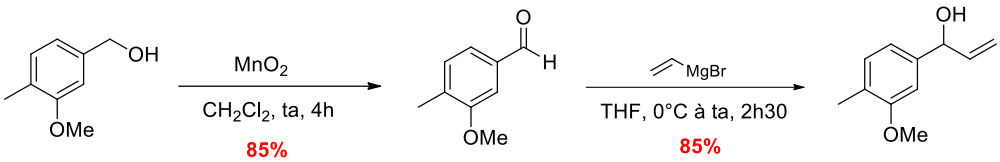
La préparation du diénophile **31** commence par la réduction de l'ester **32** à l'aide d'aluminohydrure de lithium qui conduit quantitativement à l'alcool **46** (Schéma 29).[23]



32 **46**

Schéma 29. Réduction de l'ester 32

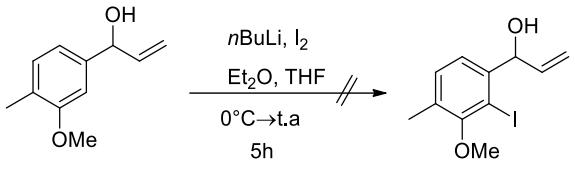
Nous avons dans un premier temps essayé d'introduire le motif alcool allylique avant la réaction d'*ortho*-métallation/iodation.[24,25] Pour cela, l'alcool benzylique **46** a été oxydé en aldéhyde correspondant **47** par le dioxyde de manganèse dans le dichlorométhane, puis l'addition du bromure de vinylmagnésium fournit l'alcool allylique **48** avec 85% de rendement (Schéma 30).



46 **47** **48**

Schéma 30. Synthèse de l'alcool allylique 48

L'étape suivante d'*ortho*-métallation/iodation a été effectuée en présence de *n*-butyllithium et d'iode mais les différents essais réalisés ne nous ont pas permis d'obtenir le dérivé iodé **49** souhaité, seuls des produits de dégradation étant observés (Schéma 31).



48 **49**

Schéma 31. Essais d'*ortho*-métallation/iodation

[23] Boger, D.; Borzilleri, R.; Nukui, S. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 3561-3565.
[24] Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
[25] (a) Piers, E.; Harrison, C.; Zetina-Roche, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3245-3247. (b) Dmitrienko G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2915-2918.

Nous avons donc réalisé la séquence orthométallation/iodation directement sur l'alcool **46** comme initialement envisagé dans l'approche rétrosynthétique. Ainsi, la réaction d'*ortho*-métallation/iodation sur l'alcool benzylique **46** a permis d'obtenir l'aryliodé **45** avec un rendement correct de 64%. L'oxydation de **45** à l'aide de chlorochromate de pyridinium donne ensuite l'aldéhyde **44** de manière quasi-quantitative (Schéma 32).

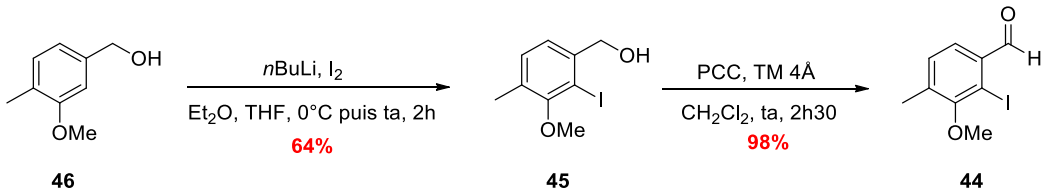


Schéma 32. Synthèse de l'aldéhyde 44

L'introduction du motif isopropényle sur le composé **44** est réalisée à l'aide d'un couplage de Suzuki-Miyaura en présence d'isopropényltrifluoroborate de potassium **50**, de diacétate de palladium, de triphénylphosphine et de carbonate de césium dans un mélange THF/H_2O à reflux. Dans ces conditions, le composé **51** souhaité est obtenu avec un rendement de 85%.[26] L'addition du bromure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde **51** fournit ensuite l'alcool allylique **43** un rendement de 78% (Schéma 33).

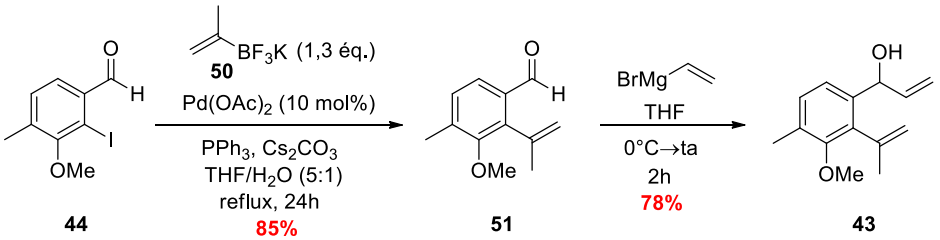


Schéma 33. Synthèse du diène 43

L'isopropényltrifluoroborate de potassium **50** utilisé pour la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura a été préalablement préparé à partir de bromure d'isopropénylmagnésium par réaction sur le triméthylborate, suivie par l'addition de bifluorure de potassium et d'eau. Le réactif visé est ainsi obtenu avec un rendement de 64% (Schéma 34).[27]

[26] Yoshida, K.; Takahashi, H.; Imamoto, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8246-8261.
[27] (a) Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883. (b) Molander, G. A.; Felix, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950-3956.

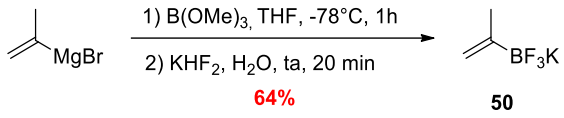


Schéma 34. Préparation de l'isopropényltrifluoroborate de potassium 50

A partir du diène **43** précédemment synthétisé, une réaction de métathèse cyclisante utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération[28] conduit avec un rendement de 76% à l'indénol **52** ainsi qu'à l'indénone **31** correspondant au diénophile visé avec 8% de rendement.[29] Après séparation des composés **52** et **31**, l'oxydation de l'indénol **52** à l'aide de dioxyde de manganèse permet finalement l'obtention du diénophile **31** avec un rendement de 99% (Schéma 35).

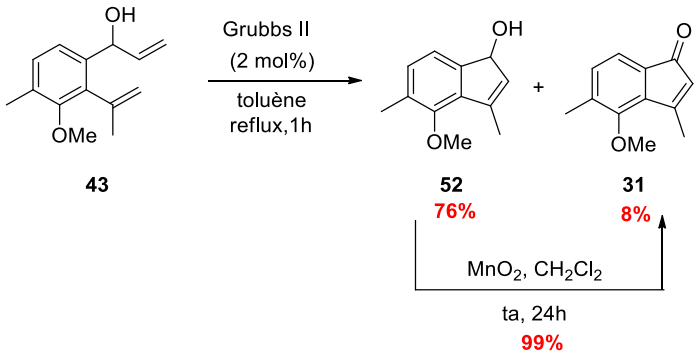


Schéma 35. Synthèse du diénophile 31

*Le diénophile **31** a donc été préparé en sept étapes avec un rendement global de 31% à partir de l'ester **32** (Schéma 36).*

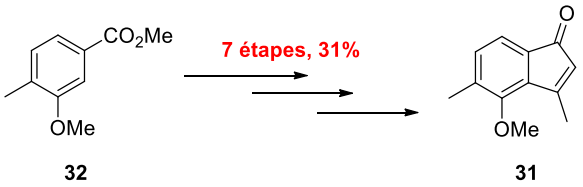


Schéma 36. Résumé de la synthèse du diénophile 31

*Avant de détailler nos essais de cycloaddition [4+2] entre le diène **29** et le diénophile **31**, nous présenterons dans le paragraphe suivant un bref rappel bibliographique sur*

[28] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
[29] (a) Van Otterlo, W. A. L.; Mabel Coyanis, E.; Panayides, J.-L.; Koning, C. B.; Fernandes, M. A. *Synlett* **2005**, 501-505. (b) Mabel Coyanis, E.; Panayides, J.-L.; Fernandes, M. A.; Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5222-5239.

l'utilisation de diènes de type 1,3,3-triméthyl-2-vinyl-1-cyclohexène ***53****, analogue du diène* ***29****, dans la réaction de cycloaddition de Diels-Alder (Schéma 37).*



53 **29**

Schéma 37. Structures du 1,3,3-triméthyl-2-vinylcyclohexène 53 et du diène 29

IV.4. Rappels bibliographiques sur l'utilisation de diènes de type 1,3,3-triméthyl-2-vinylcyclohexène dans la réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder faisant intervenir une cycloaddition [4+2] entre un diène (1,3) et un diénophile, est certainement la méthode la plus utilisée pour la préparation de cycles à six chaînons et est reconnue comme une réaction phare de la chimie organique.[30] Depuis sa découverte par Otto Diels et Kurt Alder en 1928,[31] la réaction de Diels-Alder a subi un développement intensif, et est devenue une réaction importante en méthodologie de synthèse organique.[32] Elle permet notamment d'accéder à des motifs cyclohexéniques de façon chimio-, régio- et stéréosélective en version inter- ou intramoléculaire (Schéma 38). Par ailleurs, ces

[30] (a) Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138.(b) Hayashi, Y. In Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis; Kobayashi, S., Jørgensen, K. A., Eds.; Wiley-VCH: New York, **2002**; p5. (c) Behforouz, M.; Ahmadian, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5259-5552. (d) Ooi, T.; Maruoka, K. In Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: New York, **1999**; Vol. 3, pp 1237−1254. (e) Tietze, L. F.; Kettschau, G. In *Topics in Current Chemistry*; Metz, P., Ed.; Springer: New York, **1997**; Vol.189, pp 1−120. (f) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137. (g) Cativiela, C.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 209. (h) Whiting, A. In Advanced AsymmetricSynthesis; Stephensen, G. R., Ed.; Kluwer Academic Publishers: Norwell, MA, **1996**; pp 126−145. (i) Roush, W. R. IntramolecularDiels-Alder Reactions. In Comprehensive Organic Synthesis; Paquette, L.A., Ed.; Pergamon: New York, **1991**; Vol. 5, pp 513−550.(j) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*;Tetrahedron Organic Chemistry Series; Pergamon Press: Elmford,NY, **1990**; Vol. 8. (k) Taschner, M. J. In Organic Synthesis: Theory and Applications; Hudlicky, T., Ed.; JAI: Greenwich, CT, **1989**; Vol. 1, pp1−101. (l) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869-2939.

[31] (a) Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem*. **1928**, *460*, 98-122. (b) Diels, O.; Alder, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 2081-2087. (c) Diels, O.; Alder, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 2087-2090.

[32] (a) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem., Int. Ed*. **1998**, *37*, 388-401. (b) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1650-1667.

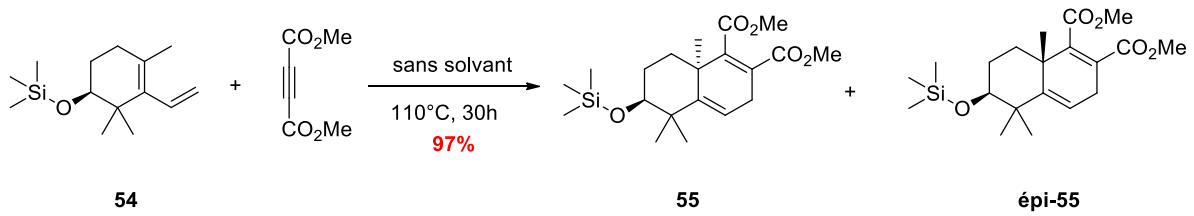
transformations en tant qu'étapes-clés ont été fréquemment utilisées pour la construction de molécules complexes biologiquement actives et de produits naturels.[33,34]



Schéma 38. Cycloaddition de Diels-Alder inter- ou intramoléculaire

Une grande variété de diènes et de diénophiles peuvent être employés dans la cycloaddition de Diels-Alder. Cependant, pour les dièns cycliques encombrés de type 1,3,3-triméthyl-2-vinyl-1-cyclohexène, les exemples sont relativement peu nombreux et sont présentés dans la suite.

K. Mori *et al.* ont décrit une réaction de Diels-Alder entre le diène **54** et le diméthylacétylène dicarboxylate (DMAD).[35] La réaction a été effectuée sans solvant à 110°C, et conduit aux adduits **55** et **épi-55** avec un rendement de 97% (Schéma 39).



54 **55** **épi-55**

Schéma 39. Réaction de Diels-Alder entre 54 et le DMAD

En 1986, T. Engler a rapporté une cycloaddition entre le 1,3,3-triméthyl-2-vinylcyclohexène **53** et la 1,4-benzoquinone **56**, en utilisant deux types de conditions.[36] Lorsque la réaction est réalisée dans des conditions de haute pression à 6 kbar, dans le dichlorométhane à température ambiante, les produits **57**, **58** et **59** sont obtenus respectivement avec 32, 16 et 14% de rendement après 14 jours. Le composé **58** proviendrait de l'énolisation du composé **57** lors de la purification sur silice. La formation du composé **59**

[33] (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1668-1698. (b) Daly, J. W.; Spande, T. F. In Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, **1986**; Vol. 4, pp 1−254. (c) Needleman, S. B.; Chang Kuo, M. C. *Chem. Rev*. **1962**, *62*, 405-431.
[34] Pindur, U.; Lutz, G.; Otto, C. *Chem. Rev*. **1993**, *93*, 741-761.
[35] Mori, K.; Watanabe, H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 273-281.
[36] Engler, T. A.; Naganathan, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1015-1018.

résulterait soit de l'oxydation du composé **58** par la 1,4-benzoquinone **56**, soit de l'oxydation directe de **57** par la 1,4-benzoquinone. Cependant, lorsque la réaction est effectuée en présence d'un acide de Lewis, tel que le tétrachlorure d'étain, à –40°C dans le dichlorométhane, seul le composé **57** a été observé avec 69% de rendement (Schéma 40).

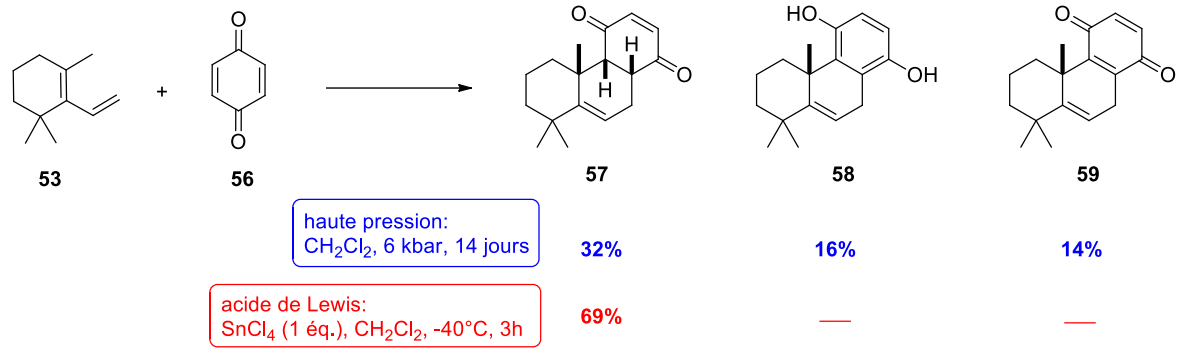


Schéma 40.

Par la suite, T. Engler et son équipe[37] ont montré que l'utilisation de la haute pression pour la cycloaddition [4+2] entre le 1,3,3-triméthyl-2-vinylcyclohexène **53** et la benzoquinone **56** permettait d'accéder à des systèmes tricycliques de manière hautement régio- et stéréosélective. La haute pression, associée à un acide de Lewis permet dans certains cas d'augmenter les rendements. C'est ainsi que dans des conditions de haute pression à 12 kbar dans le dichlorométhane, le composé (***endo)*-57** a été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité avec un rendement modeste de 19%. En utilisant les conditions précédentes, l'ajout de 0.88 équivalent de bromure de zinc permet d'obtenir le composé (***endo)*-57** avec un rendement très correct de 67% (Schéma 41).

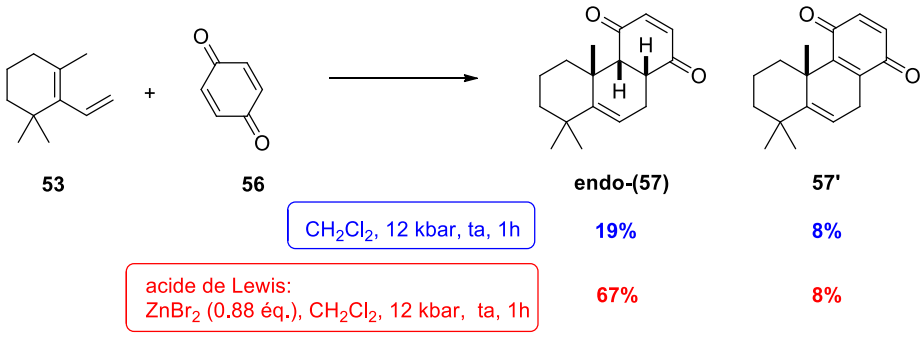


Schéma 41.

[37] Engler, T. A.; Sampath, U.; Naganathan, S.; Vander Velde, D.; Takusagawa, F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5712-5727.

En 1997, l'équipe de S. Bhat[38] a étudié la réaction précédente, mais uniquement en catalyse acide de Lewis, en utilisant 0,25 équivalent de chlorure d'aluminium, à 0°C pendant 24 h. Dans ces conditions, le composé tricyclique ***endo*-57** a été obtenu avec 80% de rendement (Schéma 42).

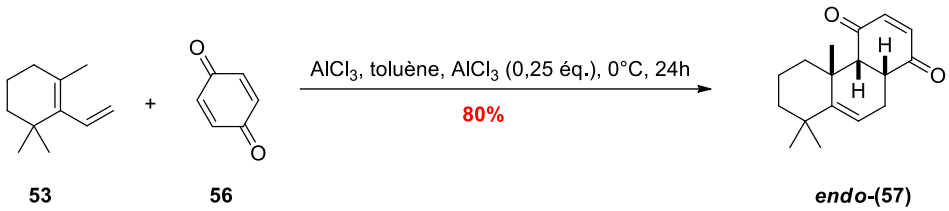


Schéma 42.

Un autre exemple de cycloaddition mettant en jeu le 1,3,3-triméthyl-2-vinylcyclohexène **53** et un diénophile de type benzoquinone **58** disubstituée a été décrit par Engler *et al*.[28] La réaction, effectuée en présence de bromure de zinc, à 12 kbar, pendant 14 jours et à température ambiante, conduit au composé ***endo*-59** avec un excellent rendement de 92 % (Schéma 43).

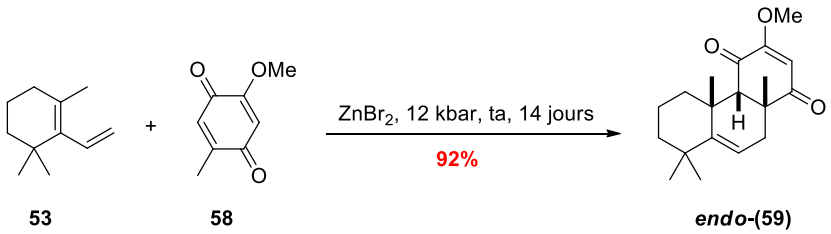


Schéma 43.

En 1995, B. Feringa a montré que pour la synthèse de drimanes[39] (variétés de sesquiterpènes bicycliques), l'utilisation combinée d'acide de Lewis et de la haute pression était nécessaire pour obtenir une conversion satisfaisante. La réaction entre le 1,3,3-triméthyl-2-vinylcyclohexène **53** et le 3-((*E*)-(méthoxycarbonyl)propénoyl)-1,3-oxazolidin-2-one **60**, réalisée en présence d'acides de Lewis tels que $TiCl_2(OiPr)_2$, Et_2AlCl ou $EtAlCl_2$ dans le toluène à température ambiante ne permet pas d'accéder au composé **61**. Cependant, en combinant $TiCl_2(OiPr)_2$ avec la haute pression (15 kbar), il est possible de former le composé **61** avec une excellente régiosélectivité et une diastéréosélectivité de 88/12 (Schéma 44).

[38] Mayelvaganan, T.; Hadimani S. B.; Bhat, S. V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2185-2188.
[39] Knol, J.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron*: *Asymmetry* **1995**, *6*, 1069-1072.

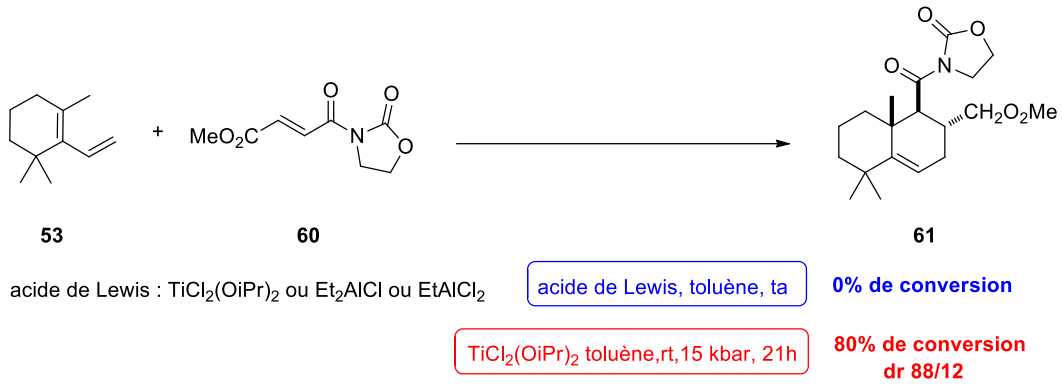


Schéma 44.

En 2009, l'équipe de B. Keay a réalisé une cycloaddition de Diels-Alder asymétrique entre le 1,3,3-triméthyl-2-vinylcyclohexène **53** et un diénophile chiral **62**. Mis en présence de 1.4 équivalents de dichlorure de méthylaluminium, dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 5 h, la réaction conduit avec un rendement de 60% aux adduits ***exo*-63** et ***endo*-63** avec un très bon rapport diastéréomérique de 20/1 (Schéma 45).[40]

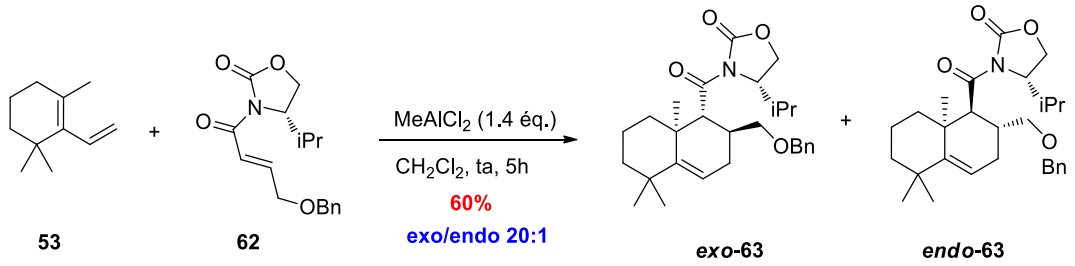


Schéma 45.

Il s'agit du premier exemple d'une réaction de Diels-Alder asymétrique impliquant le 1,3,3-triméthyl-2-vinylcyclohexène **53** dans des conditions douces.

En 1994, Danishefsky[41] a synthétisé la (±)-Mamanuthaquinone, *via* une cycloaddtion de Diels-Alder conduisant exclusivement au composé ***exo*-65** avec un rendement de 84% (Schéma 46).

[40] Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3178-3181.
[41] Danishefsky, S. J.; Yoon T.; Gala, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *353*, 853-855.

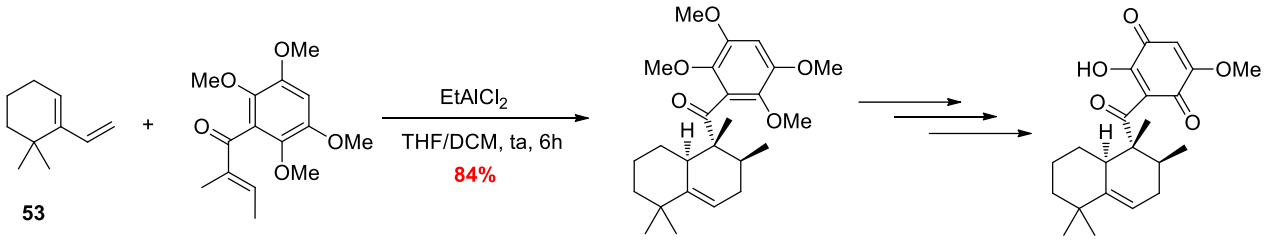


Schéma 46. Cycloaddition de Diels-Alder avec approche *exo*.

La formation préférentielle de l'adduit *exo* peut s'expliquer par l'existence d'une forte répulsion stérique entre le groupement aryle du diénophile et un des substituants méthyle portés par le diène dans le cas de l'approche *endo*, tandis que cette interaction n'existe pas dans le cas de l'approche *exo* (Schéma 47).

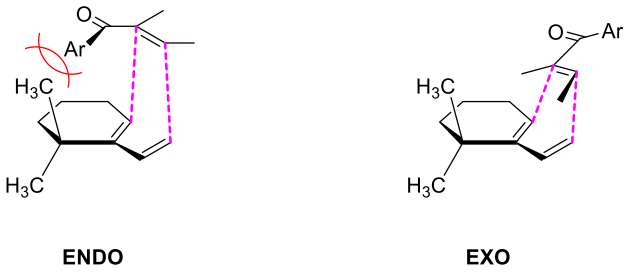


Schéma 47. Etats de transitions *endo* et *exo*.

En 2010, dans une approche synthétique des Cucurbitacines B et D, M. Jung a mis en œuvre une cycloaddition de Diels-Alder par micro-ondes entre le diène **66** et le diénophile (±)-**67**.[42] Seul le diastéréosiomère *exo* sous forme racémique a été obtenu avec 95% de rendement (Schéma 48).

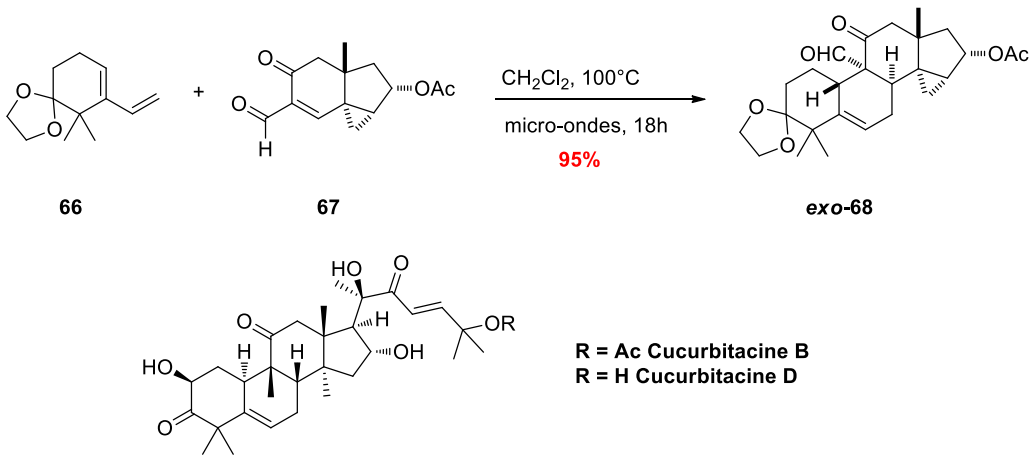


Schéma 48.

[42] Jung, M. E.; Lui, R. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7146-7158.

Dans le cas de diénophiles plus réactifs, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à la haute pression ou à l'utilisation d'un acide de Lewis. Ainsi, pour la cycloaddition [4+2] du diénophile de type cyanochromone **69** avec le diène **53**, R. Hsung *et al.*ont effectué la réaction à 300°C dans le toluène pendant 7 jours.[43] Dans ces conditions, le composé **70** a été obtenu avec un rendement de 32% et un rapport *endo*/*exo* de 86:14 (Schéma 49).

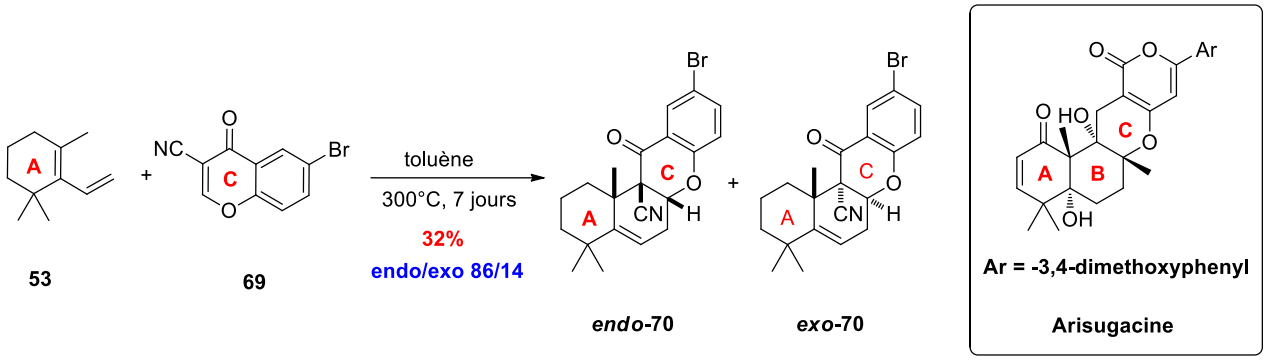
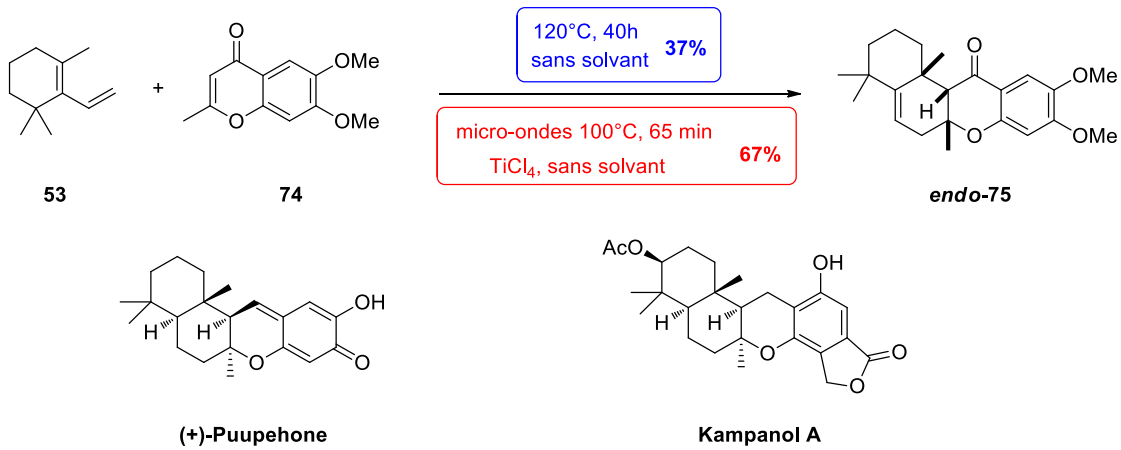


Schéma 49.

L'utilisation des micro-ondes a également été décrite pour la cycloaddition de Diels-Alder. Ainsi, M. Ramana et son équipe ont rapporté une cycloaddition entre une chromone **71** et le diène **53** sous irradiation micro-ondes en présence de tétrachlorure de titane.[44] Le trétracycle **72**, composant essentiel des diterpénoïdes d'origine marine, comme la (+)-Puupehenone ou le Kampanol A par exemple, a pu être obtenu avec 67% de rendement et une diastéréosélectivité *endo* exclusive. Lorsque la réaction effectuée en conditions thermiques, le composé ***endo*-72** est obtenu avec un rendement modeste de 37% (Schéma 50).[45]



[43] Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7904-7905.
[44] Kamble, R. M.; Ramanana, M. M. V. *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 1233-1239.
[45] Kamble, R. M.; Ramana, M. M. V. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 261-267.

Schéma 50.

Bien que d'une manière générale, l'approche *endo* soit favorisée pour la cycloaddition [4+2], les exemples précédents montrent que l'encombrement stérique sur le diène et/ou le diénophile peut inverser cette sélectivité faciale en faveur de l'adduit *exo*.

Dans le cadre de notre étude sur la réaction de cycloaddition de Diels-Alder entre le diène **29** et le diénophile **31**, les approches *exo* et *endo* représentées ci-dessous, conduiraient respectivement aux composés tétracycliques ***exo*-28** et ***endo*-28** (Schéma 51). Pour accéder au composé **28** requis pour la synthèse de la Dasyscyphine D, une approche *exo* est donc nécessaire.

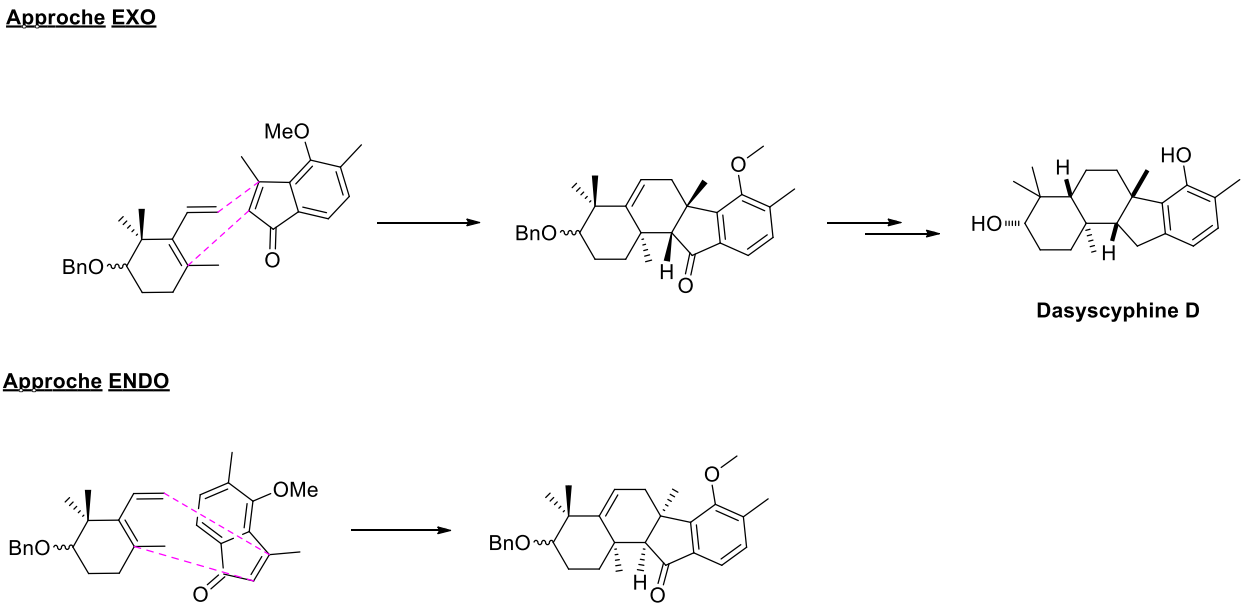


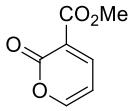
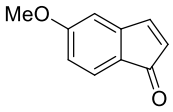
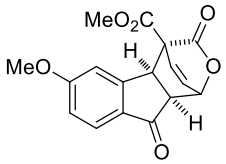
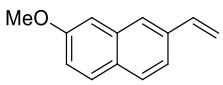
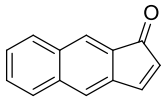
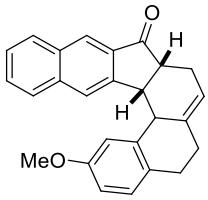
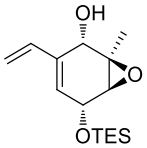
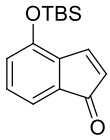
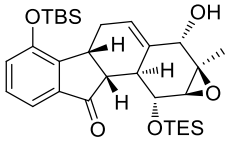
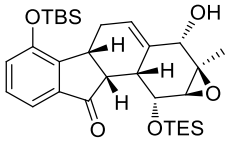
Schéma 51. Cycloaddition de 29 et 31: approches *exo* et *endo*

IV.5. Rappels bibliographiques sur l'utilisation de diénophiles de type indénone dans la réaction de Diels-Alder

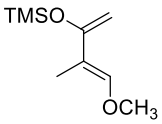
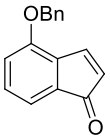
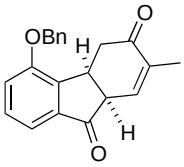
Les diénophiles de type indénone peuvent être utilisés dans des réactions de Diels-Alder en présence de divers dièn es comme le montrent les exemples rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Ainsi, la cycloaddition [4+2] de l'α-pyrone **A1** avec de l'indénone **B1** réalisée sous une pression de 19 kbar, à température ambiante dans le

dichlorométhane pendant 24h, a permis d'obtenir le composé ***endo*-C1** avec 72% de rendement[46] (entrée 1). D'autre part, en conditions thermiques, le diène **A2** réagit avec le diénophile **B2** dans le tétrachlorure de carbone pour fournir le composé **C2** avec un rendement de 55%[47] (entrée 2). La cycloaddition de Diels-Alder entre le diène **A3** et le diénophile **B3** effectuée en tube scellé à 140 °C dans le toluène conduit à un mélange des adduits ***exo*-C3** et ***endo*-C3** avec des rendements isolés respectifs de 30 et 25%[48] (entrée 3). L'utilisation d'un diène **A4** de structure analogue à celui de Danishefsky en présence de l'indénone **B4** a conduit en conditions thermiques exclusivement au composé tricyclique **C4** de configuration *endo*, avec un rendement de 63% après désilylation en présence d'acide camphorsulfonique[49] (entrée 4).

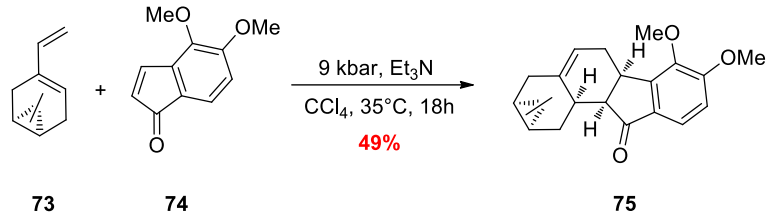
Tableau 1

Entrée	Diène	Diénophile	Conditions	Cycloadduit (rendement[%])
1	 **A1**	 **B1**	19 kbar, DCM, ta, 24h	 ***endo*-C1** (72%)
2	 **A2**	 **B2**	CCl_4, Δ	 **C2 (**56%)
3	 **A3**	 **B3**	Tube scellé, toluène, 140°C, 72h	 ***exo*-C3** (30%)  ***endo*-C3** (25%)

[46] (a) Mander, L. N.; O'Sullivan, T. P. *Synthesis* **2003**, 1367-1369. (b) O'Sullivan, T. P.; Zhang, H.; Mander, L. N. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2627-2635.
[47] Lin, Y.; Jones, G. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 71-74.
[48] Mehta, G.; Kumar, Y. C. S.; Das, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3505-3508.
[49] Humamoto, T.; Tabe, N.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5693-5697.

4	 **A4**	 **B4**	Benzène, reflux, 2h	 ***endo*-C4** (63%)

Par ailleurs, L. Minuti *et al*. ont rapporté une cyloaddition de Diels-Alder entre le (+)-nopadiène **73** et une cycloindénone **74** pour conduire au composé ***endo*-75** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec 49% de rendement.[50] La réaction a été réalisée sous une pression de 9 kbar en chauffant à 35°C dans le tétrachlorure de carbone, pendant 18 h (Schéma 52).



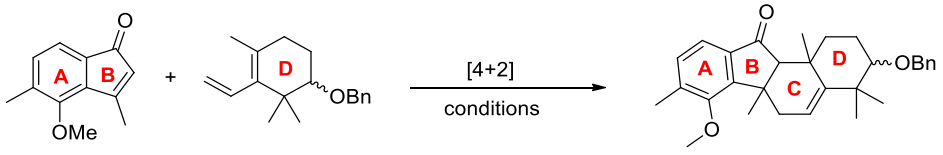
73 **74** **75**

Schéma 52.

IV.6. Essais de cycloaddition [4+2] entre 29 et 31

Les premiers essais de cycloaddition [4+2] entre le diène **29** et le diénophile **31** ont été réalisés en utilisant des acides de Lewis tels que le dichlorure d'éthylaluminium, ou un mélange tribromure d'aluminium/triméthylaluminium (Tableau 2).

Tableau 2.



29 **31** **28**

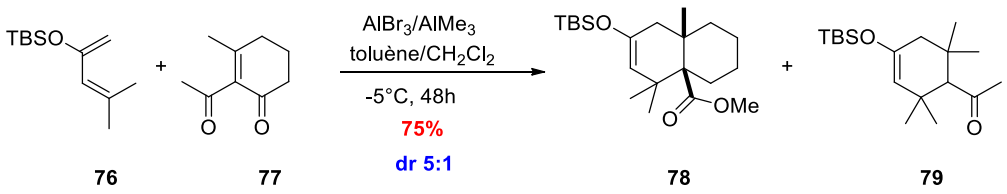
entrée	acide de Lewis	solvant	température	durée	observations
1[a]	$EtAlCl_2$	DCM/THF	0°C à ta	6 j	Dégradation
2[a]	$EtAlCl_2$	DCM/THF	0°C à ta	5 h	Dégradation
3[b]	$EtAlCl_2$	toluène	ta	3 j	Pas de conversion

[50] Minuti, L.; Taticchi, A.; Marrocchi, A.; Broggi, A.; Gacs-Baitz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1187-1192.

4[c]	$AlBr_3/AlMe_3$	toluène/DCM	–5°C	20 h	Dégradation

[a] diène (2 éq.), diénophile (1 éq.), $EtAlCl_2$ (1,5 éq.).
[b] diène (1 éq.), diénophile (1 éq.), $EtAlCl_2$ (0,25 éq.).
[c] diène (1,5 éq.), diénophile (1 éq.), $AlBr_3$ (0,5 éq.), $AlMe_3$ (0,1 éq.).

Malheureusement, dans les conditions utilisées, aucun produit de cycloaddition n'a pu être observé. Seuls des produits de dégradation ont été obtenus en cas de conversion du diène et/ou du diénophile. En effet, en présence de dichlorure d'éthylaluminium dans un mélange dichlorométhane/THF, la réaction conduit après 6 jours, à la dégradation du diène et du diénophile (entrée 1). Le même résultat est obtenu lorsqu'on diminue le temps de réaction à 5 h (entrée 2). L'utilisation du toluène à la place du mélange dichlorométhane/THF n'entraîne pas la dégradation des substrats, mais la réaction de cycloaddition n'a pas lieu (entrée 3). L'utilisation d'un mélange $AlBr_3/AlMe_3$ à –5°C pendant 20h, a conduit à la dégradation des diène et diénophile (entrée 4). Ces dernières conditions correspondent à celles rapportées par M. Jung,[51] dans le cas d'une réaction de Diels-Alder mettant en jeu le diène **76** et un diénophile très encombré possédant un groupement méthyle en β, le 3-méthylcyclohex-2-en-1-one **77**. En employant un mélange d'acides de Lewis $AlBr_3/AlMe_3$ (5:1), le produit désiré **78** a été obtenu majoritairement accompagné d'un produit secondaire **79** dans un rapport 5:1 avec 75 % de rendement, le cyclohexène **79** résultant de la cycloaddition [4+2] du diène **76** sur lui-même (Schéma 53).



76 **77** **78** **79**

Schéma 53.

Cependant, ces conditions appliquées sur les composés **29** et **31** ne nous ont pas permis d'obtenir le cycloadduit **28** souhaité.

Dans la synthèse totale de la (±)-Forskoline, R. Lett *et al*. ont rapporté une réaction de Diels-Alder thermique intramoléculaire[52] du composé **80** conduisant au composé **(±)-81** avec un rendement compris entre 48 et 56% (Schéma 54).

[51] Jung, M. E.; Ho, D.; Chu, H. V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1649-1651.
[52] Delpech, B.; Calvo, D.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1015-1018.

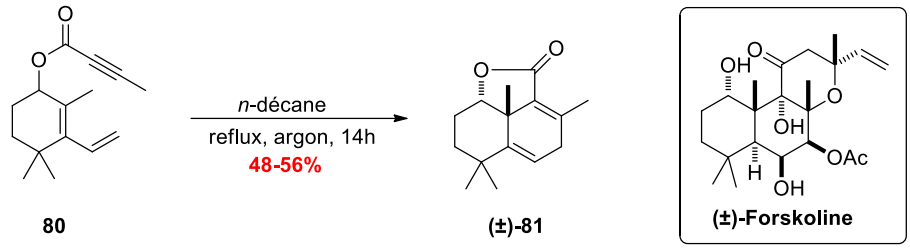


Schéma 54.

Selon les conditions opératoires, les auteurs ont pu observer la formation de quatre sous-produits, le triène **82**, le produit de ène-réaction **83**, la lactone thermodynamique **84** et dans des conditions plus drastiques, le produit d'aromatisation **85** (Schéma 55).

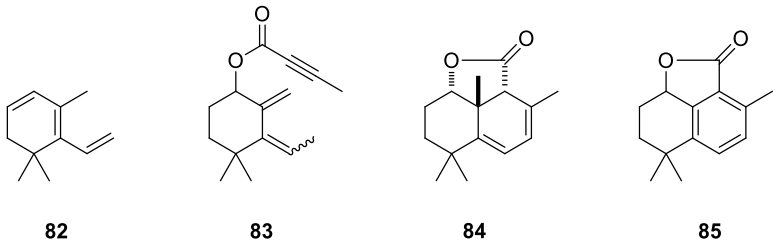


Schéma 55.

Dans notre cas, un sous-produit issu de la dégradation du diène a été observé sur le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel, sans pouvoir être isolé et pourrait correspondre au composé **86** issu d'une migration 1,5 d'hydrogène sur le diène **29**. En effet, un nouveau signal présent à 5,31 ppm sous la forme d'un quadruplet pourrait correspondre au proton H_1 (Schéma 56).

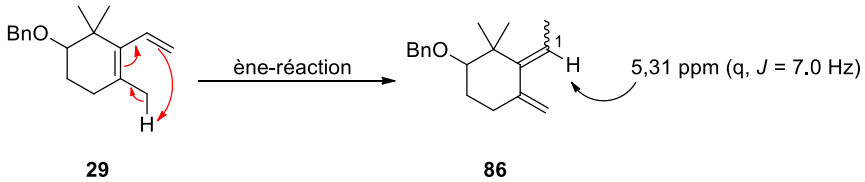
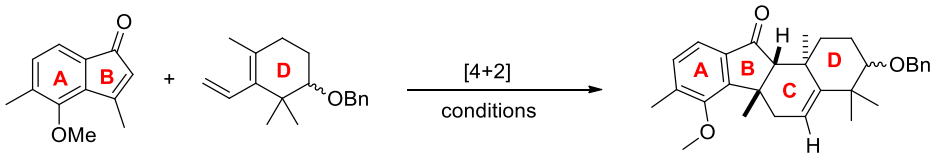


Schéma 56.

Nous avons ensuite essayé de réaliser la cycloaddition de Diels-Alder en conditions thermiques. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3.



29 **31** **28**

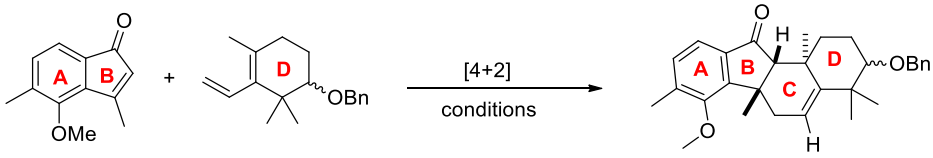
entrée[a]	solvant	température	durée	observations
1	toluène	110 °C	2h	Pas de conversion
2	xylène	140 °C	4 h	Pas de conversion
3	xylène	140 °C	2 j	Dégradation
4	–	200 °C	6 j	Dégradation

[a] diène (1 éq.), diénophile (1 éq.).

La réaction réalisée au reflux du toluène pendant 2 h ne conduit à aucune conversion (entrée 1). En chauffant au reflux du xylène pendant 4 heures, il n'y a toujours aucune conversion (entrée 2), tandis que lorsqu'on augmente le temps de réaction, il se forme des produits de dégradation (entrée 3). La réaction a également été effectuée en l'absence de solvant à 200 °C pendant 6 jours mais n'a entraîné que la dégradation des substrats (entrée 4).

Par la suite, nous avons essayé de combiner la voie thermique avec l'utilisation d'un acide de Lewis. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4.



29 **31** **28**

entrée	acide de Lewis	solvant	température	durée	observations
1[a]	$EtAlCl_2$	toluène	110 °C	2 j	dégradation
2[b]	$TiCl_4$	-	110°C	24 h	dégradation
3[c]	$MgCl_2$	-	90°C	6 j	pas de conversion

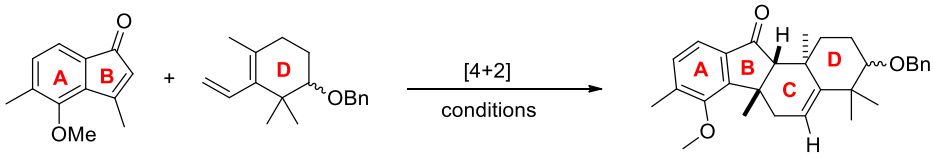
[a] diène (1 éq.), diénophile (1 éq.), $EtAlCl_2$ (0,25 éq.).
[b] diène (1 éq.), diénophile (1 éq.), $TiCl_4$ (7,5 éq.).
[c] diène (1 éq.), diénophile (1 éq.), $MgCl_2$ (1 éq.).

L'ajout d'acide de Lewis ne permet pas non plus d'accéder au tétracycle souhaité. En effet, on observe de la dégradation dans le cas de l'utilisation d'acides de Lewis forts tels que

$EtAlCl_2$ ou $TiCl_4$ que ce soit au reflux du toluène ou bien à 110 °C sans solvant (entrées 1 et 2). Dans le cas d'un acide de Lewis moins fort tel que $MgCl_2$, la réaction réalisée sans solvant à 90°C en tube scellé ne conduit à aucune conversion (entrée 3).

Nous avons ensuite essayé l'irradiation par micro-ondes avec et sans acide de Lewis. Les résultats sont représentés dans le Tableau 5. En chauffant à 140 °C, sans solvant pendant 15 minutes, nous n'observons aucune conversion (entrée 1). En baissant la température à 100 °C, mais en augmentant le temps de réaction à 5 heures, il n'y a pas non plus de conversion (entrée 2). Lorsque la réaction est effectuée dans le dichlorométhane à 100 °C/250 W ou à 160 °C/300 W, aucune conversion n'est obtenue (entrées 3 et 4). En présence de chlorure de zinc dans le THF à 300 W et en chauffant à 150 °C, nous avons pu observer un pic par spectrométrie de masse (très faible) à *m/z* 444 pouvant correspondre au cycloadduit visé (entrée 5). Cependant, les signaux RMN ^1H attendus pour le tétracycle restent très faibles, et nous n'avons pas pu isoler le produit. De plus, cette réaction n'a pas pu être reproduite.

Tableau 5.



29 **31** **28**

entrée	acide de Lewis	solvant	puissance (W), T (°C),	durée	observations
1[a]	-	-	140°C	15 min	Pas de conversion
2[a]	-	-	100°C	5 h	Pas de conversion
3[a]	-	DCM	250 W, 100°C	16 h	Pas de conversion
4[a]	-	DCM	300 W, 160°C	5 h	Pas de conversion
5[b]	$ZnCl_2$	THF	300 W, 150°C	5h	Pic de masse *m/z* 444 Disparition du diène

[a] diène (2 éq.), diénophile (1 éq.) et acide de Lewis (1,1 éq.).
[b] diène (2,1 éq.).

Enfin, les dernières conditions que nous avons testées utilisent la haute pression. Le terme « haute pression » fait référence à des valeurs comprises entre 1 et 20 kbar (0.1-2 GPa). Ces pressions peuvent être réalisées à l'aide d'un système « piston-cylindre ».

L'utilisation de la haute pression présente plusieurs avantages par rapport aux méthodes dites « classiques ». On peut dénombrer six avantages:

- le coût énergétique; le chauffage en continu dans les méthodes classiques est remplacé ici par un apport d'énergie ponctuel seulement pour la montée en pression,
- l'utilisation de catalyseurs métalliques n'est parfois plus nécessaire,
- les molécules inertes à cause de leur encombrement stérique peuvent devenir réactives,
- la réaction peut être réalisée à température ambiante dans le cas de substrats thermosensibles,
- les sélectivités (chimiosélectivité, régiosélectivité et stéréosélectivité) peuvent être modifiées,
- la formation des sous-produits peut être diminuée, ce qui facilite la phase de purification des composés obtenus.

En général, on considère que la gamme utile d'application en chimie organique s'échelonne entre 100 et 20000 bar, sachant que pour donner un ordre de grandeur, dans la fosse des Mariannes, réside une pression de 1000 bar (Figure 6).

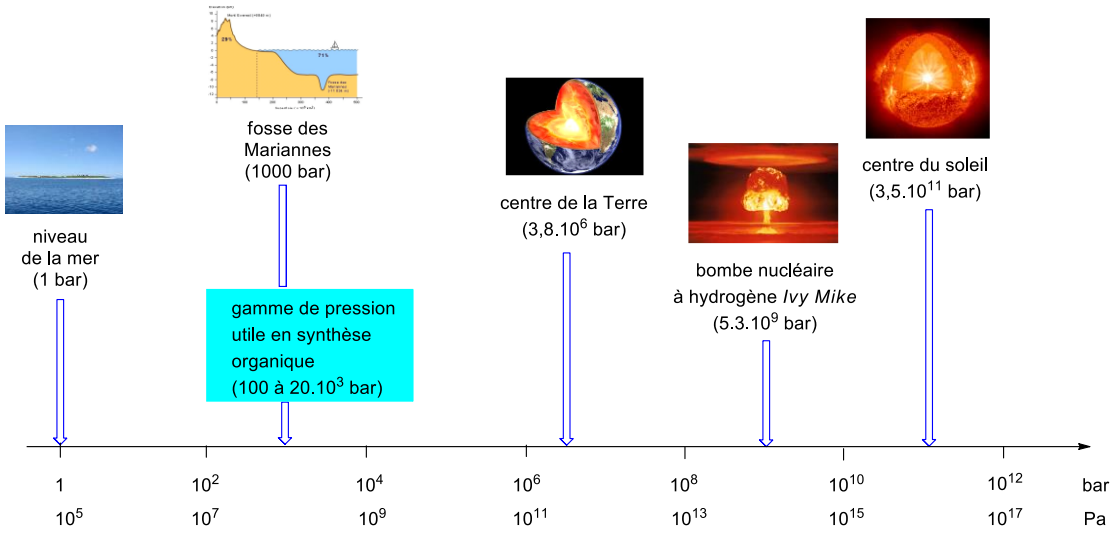


Figure 6. Les différentes gammes de pression

L'utilisation de la haute pression dans les réactions de Diels-Alder mettant en jeu des dienes et/ou des diénophiles peu réactifs se développe de plus en plus et en particulier pour la synthèse totale de produits naturels.[53]

Par exemple, A. B. Smith *et al.*ont publié la synthèse totale des Jatropholones **A** et **B** avec comme étape-clé une cycloaddition [4+2] entre la cyclohepténone **87** et le furane **88**. Dans un premier temps, les auteurs ont essayé sans succès les conditions thermiques et l'activation par des acides de Lewis. Ils se sont alors tournés vers l'utilisation de la haute pression. Ainsi, la réaction réalisée sous une pression de 5 kbar à température ambiante pendant 72 heures a conduit au composé ***endo*-89** avec 80% de rendement (Schéma 57).

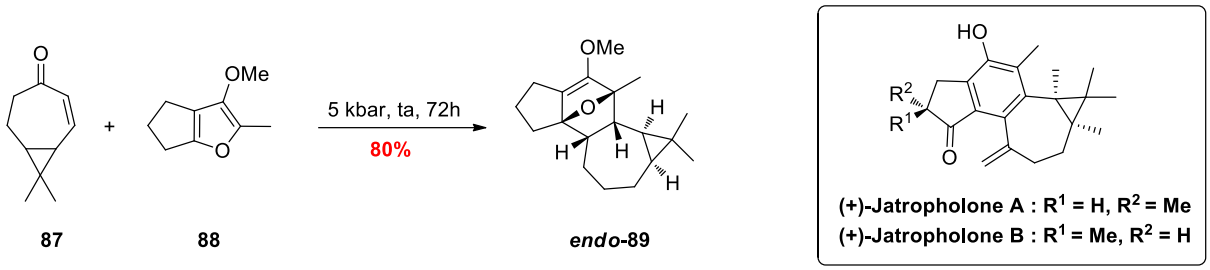


Schéma 57. Cycloaddition de Diels-Alder

En 2013, le groupe de McLeod a rapporté l'utilisation d'une cycloaddition de Diels-Alder sous haute pression[54] entre le cinnamate de méthyle **90** et le composé (*E*)-ocimène **91**. Sous une pression de 19 kbar, à température ambiante dans le dichlorométhane, la réaction donne avec 93% de rendement les deux régioisomères **92** et **93** avec un rapport 3:1 en faveur de l'isomère **92** (Schéma 58).

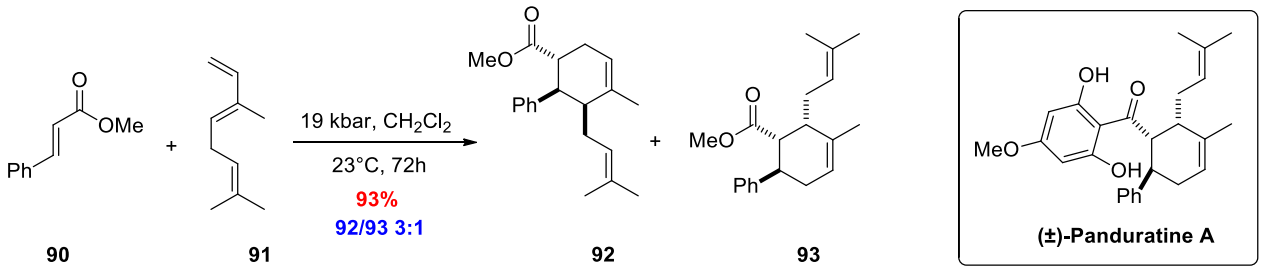


Schéma 58. Cycloaddition de Diels-Alder

[53] Hugelshofer, C. L.; Magauer, T. *Synthesis* **2014**, 1279-1296.
[54] Pasfield, L. A.; Cruz, L.; Ho, J.; Coote, M. L.; Otting, G.; McLeod, M. D. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 60-63.

En 1971, T. Matsumoto *et al.*ont rapporté la synthèse de la (±)-Taxodione en utilisant une cycloaddition de Diels-Alder entre le 1,3,3-triméthyl-2-vinyl-1-cyclohexène **53** et la quinone **94**. En présence de bromure de zinc, et sous une pression de 12 kbar pendant 5 jours, les composés ***endo*-95** et ***exo*-95** ont été obtenus avec un rendement de 73%, et un rapport diastéréomérique de 4:1 en faveur du composé *endo* (Schéma 59).[55]

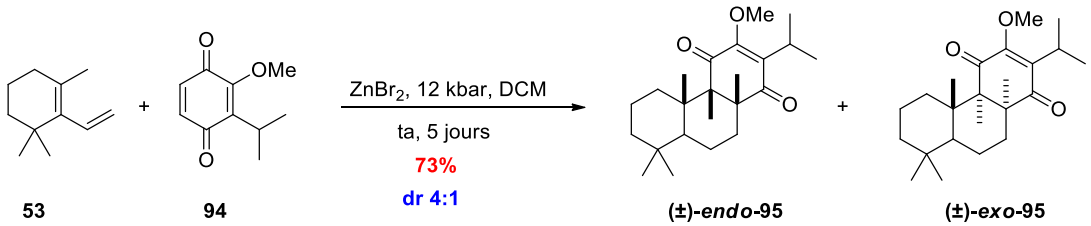
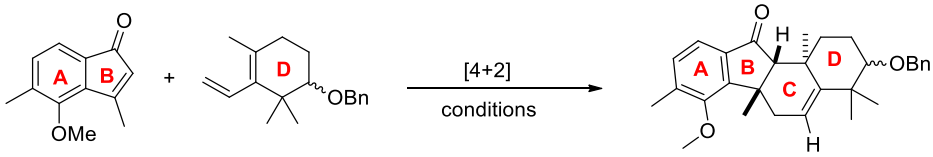


Schéma 59.

En prenant en compte les différents résultats de la littérature, nous avons opté pour l'utilisation combinée de la haute pression avec un acide de Lewis, le bromure de zinc. Les essais de cycloaddition sous haute pression ont été réalisés en collaboration avec le Professeur Delphine Joseph à l'Université Paris-Sud à Châtenay-Malabry.[56] Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6.



entrée[a]	solvant	T (°C)	P (kbar)	t (h ou j)	observation
1	THF	25	5	6 h	très peu de conversion
2	THF	25	10	72 h	très peu de conversion
3	THF	25	10	16 j	très peu de conversion
4	THF	60	12	15 h	dégradation
5	DCM	25	5	15 h	très peu de conversion pic de masse à 444

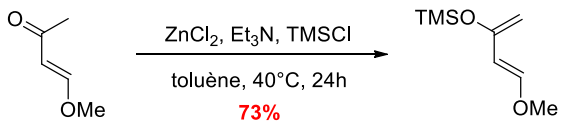
[a] diène (2 éq.), diénophile (1 éq.)

[55] Matsumoto, T.; Tachiban, Y.; Uchida, J.; Fukui, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 2766-2770.
[56] Laboratoire « Chimie des Substances Naturelles », Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, Université Paris-Sud

Pour les premiers essais, nous avons réalisé la cycloaddition dans le THF, à température ambiante, en utilisant une pression de 5 kbar pendant 6 heures, mais dans ces conditions nous n'avons quasiment pas observé de conversion (entrée 1). Le même résultat est obtenu lorsqu'on se place à 10 kbar pendant 72 heures (entrée 2). La conversion n'est pas améliorée lorsque la durée de réaction est augmentée à 16 jours (entrée 3). En revanche, si la réaction est effectuée à 12 kbar et 60 °C pendant une nuit, des produits de dégradation sont obtenus (entrée 4). En changeant le solvant THF par le dichlorométhane, la réaction réalisée à température ambiante sous une pression de 5 kbar a permis d'obtenir un produit nouveau dont le spectre de masse présente un pic *m*/*z* 444, qui est la masse attendue pour le cycloadduit souhaité (entrée 5). Par ailleurs, le spectre RMN ^{1}H présente un signal vers 5,40 ppm (dd, J = 6.3 et 2.6 Hz) qui pourrait correspondre au proton vinylique présent sur le cyclohexène nouvellement formé (cycle C). Cependant, étant donnée la conversion extrêmement faible, nous n'avons pas pu isoler le produit pour le caractériser.

Devant le manque de réactivité du diénophile **29** dans la réaction de Diels-Alder avec le diène **31**, nous avons voulu tester ce diénophile avec un diène extrêmement réactif, le diène de Danishefsky.[57]

Pour ce faire, nous avons au préalable préparé le diène de Danishefsky **96** à partir du (*E*)-4-méthoxybut-3-èn-2-one. Ce dernier conduit, en présence de chlorure de zinc, de triéthylamine, et de chlorure de triméthylsilane à 40 °C dans le toluène, au diène **96** avec un rendement de 73% (Schéma 60).



96

Schéma 60. Préparation du diène de Danishefsky

Ce diène très réactif a par exemple été utilisé par S. Danishefsky pour la cycloaddition [4+2] avec la cyclohexénone **97**. Les différents essais réalisés en conditions thermiques ou en présence d'un acide de Lewis ont cependant échoué. En revanche, l'utilisation de méthylithium dans un mélange DME/THF génère l'énolate lithié correspondant qui peut

[57] Danishefsky, S. J. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400-406.

réagir sur l'énone **97** pour effectuer la cycloaddition. Un traitement de l'adduit avec l'acide trifluoroacétique permet ensuite d'obtenir le composé **98** avec un bon rendement de 73% (Schéma 61).[58]

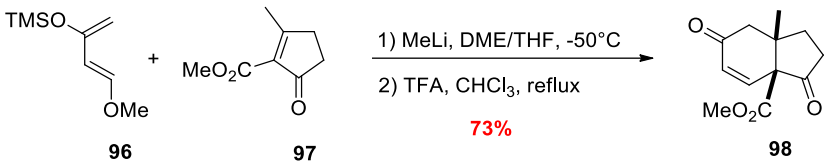


Schéma 61.

Cette réaction, qui s'apparente davantage à une double addition de Michael, plutôt qu'à un mécanisme concerté typique de la réaction de la Diels-Alder, peut être une alternative efficace pour des systèmes encombrés. On peut envisager le mécanisme ci-dessous: le méthyllithium attaque le silicium du diène **96** générant ainsi l'énolate de lithium **99**. Ce dernier, grâce à une première addition de Michael sur l'ester α,β-insaturé **97**, conduit au composé **100**. Une deuxième addition de Michael permet de former l'énolate de lithium **101**, qui après hydrolyse en présence de TFA conduit à la cétone **102**. Enfin, une élimination de méthanol permet d'accéder au composé **98** (Schéma 62).

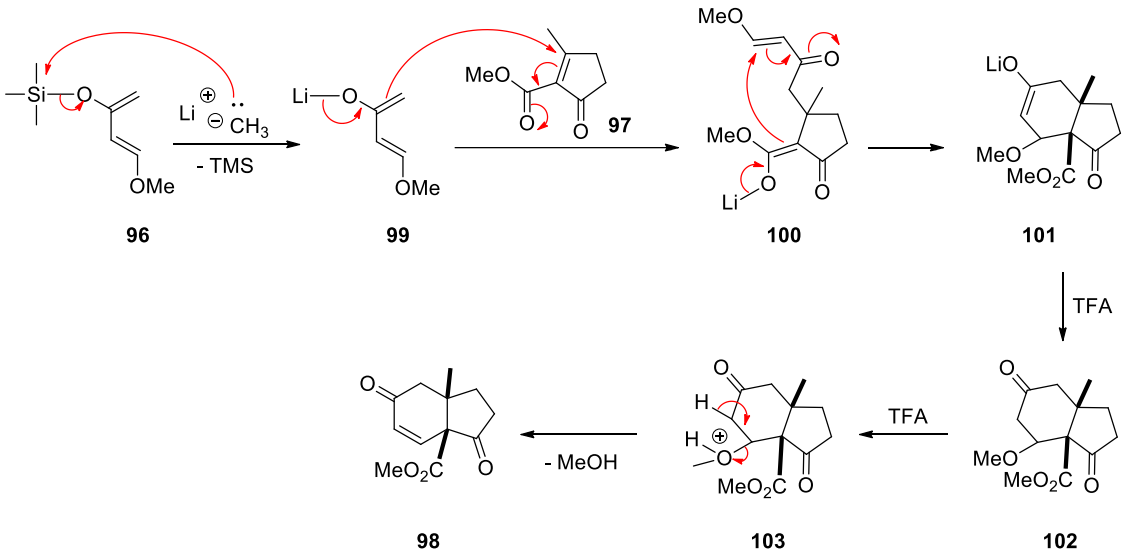


Schéma 62. Mécanisme proposé pour la formation de 98

[58] Zhang, Y.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9567-9569.

Pour notre part, l'utilisation du diène de Danishefsky **96** en présence du diénophile **31**, dans les mêmes conditions que ci-dessus, n'a pas permis d'accéder au cycloadduit **104** correspondant. Seul le produit d'hydrolyse **96** du diène de Danishefsky est obtenu avec un rendement de 53%, le diénophile **31** étant quant à lui récupéré à hauteur de 85% (Schéma 63).

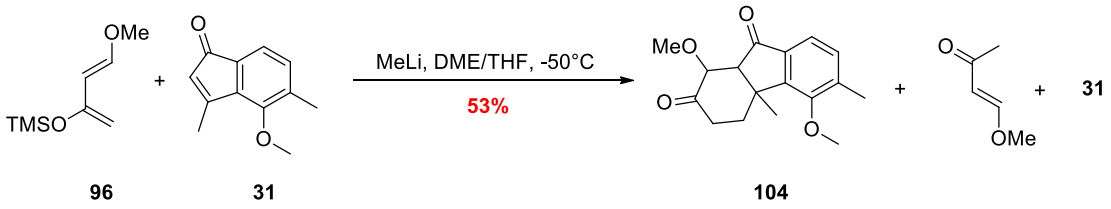


Schéma 63.

La très faible réactivité du diène et du diénophile précédemment synthétisés dans la réaction de cycloaddition de Diels-Alder ne nous a pas permis d'obtenir le cycloadduit souhaité malgré les nombreuses conditions testées (thermique, acide de Lewis, haute pression). C'est pourquoi nous avons choisi de modifier la voie de synthèse en utilisant un autre diénophile qui serait plus réactif.

IV.7. Nouvelle stratégie de synthèse

Devant les difficultés rencontrées pour former le cycle C de la Dasyscyphine D par une réaction de Diels-Alder entre le diène **29** et le diénophile **31**, nous avons envisagé une approche alternative dans laquelle le système tétracyclique visé serait obtenu cette fois-ci *via* la construction du cycle B par une acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire.

Ainsi, dans la nouvelle rétrosynthèse envisagée, la Dasyscyphine D proviendrait comme précédemment du composé tétracyclique **28** après déprotection du phénol et de l'alcool secondaire, réduction de l'alcène et décarbonylation. Le composé **28** serait quant à lui obtenu à partir de l'acide **105** *via* une acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire permettant la formation du cycle B. L'introduction du cycle C sur **105** serait réalisée grâce à une cycloaddition de Diels-Alder entre le diène **29** utilisé précédemment et le diénophile **106** comportant le cycle A. Enfin, l'acide *α,β*-insaturé **106** proviendrait d'un couplage de Negishi entre **107** et **108** (Schéma 64).

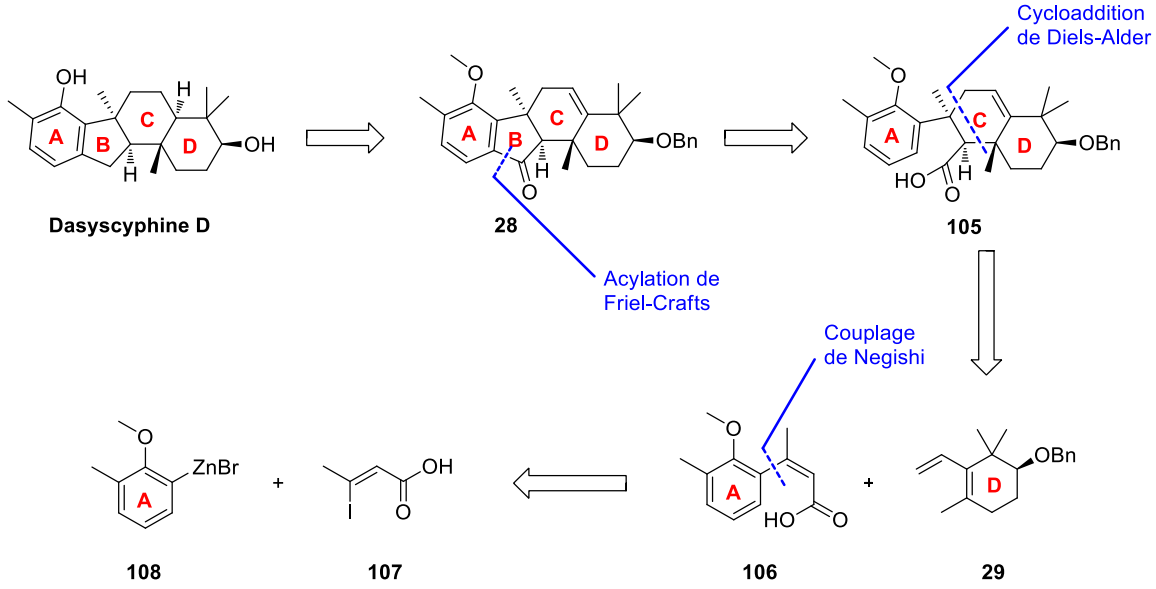


Schéma 64. Nouvelle rétrosynthèse envisagée

IV.7. a. Préparation du diénophile **106**

Dans un premier temps, l'acide *α,β*-insaturé **107** de configuration *Z* a été obtenu stéréosélectivement à partir de l'acide tétrolique commercial **109**, à l'aide d'une réaction d'hydroiodation en présence d'une solution aqueuse d'acide iodhydrique (Schéma 65).[59]

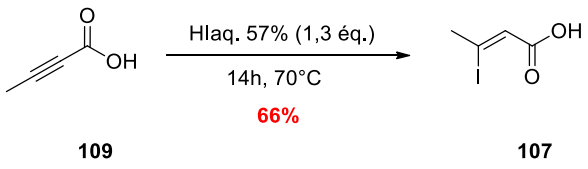


Schéma 65. Préparation de l'acide 107

En ce qui concerne la préparation du dérivé arylzincique **108**, elle débute par une substitution électrophile aromatique de l'*ortho*-crésol **109** en présence de *N*-bromosuccinimide, qui conduit au bromophénol **110** avec un rendement de 56%.[60] La méthylation du phénol à l'aide de diméthylsulfate en présence de carbonate de potassium permet d'accéder au composé **111**, avec un rendement de 82% (Schéma 66).

[59] Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L.; Duchêne, A. *Synthesis* **2002**, 543-551.
[60] Evano, G.; Shauss, J.V.; Panek J.S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525-528.

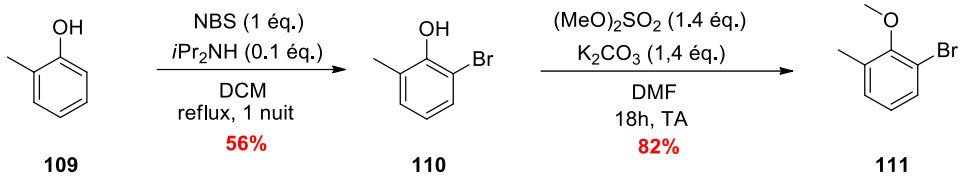


Schéma 66. Synthèse du composé bromé 111.

Une fois les composés **107** et **111** synthétisés, nous avons essayé de réaliser un couplage de Negishi. Une première méthode a consisté à préparer l'organozincique *via* la formation du Grignard à partir du bromure **111**, suivie d'une transmétallation à l'aide de bromure de zinc. Sur l'organozincique généré, sont alors additionnés l'iodure vinylique **107** et le palladium (II) à température ambiante. Dans ces conditions, le produit de couplage **106** est obtenu avec un rendement faible de 11%. Les mêmes conditions de couplage ont ensuite été appliquées sur l'organozincique généré cette fois-ci *via* l'aryllithien correspondant par échange halogène-métal à l'aide de *n*-butyllithium, mais n'ont conduit au composé **106** qu'avec un rendement de 5% (Schéma 67).

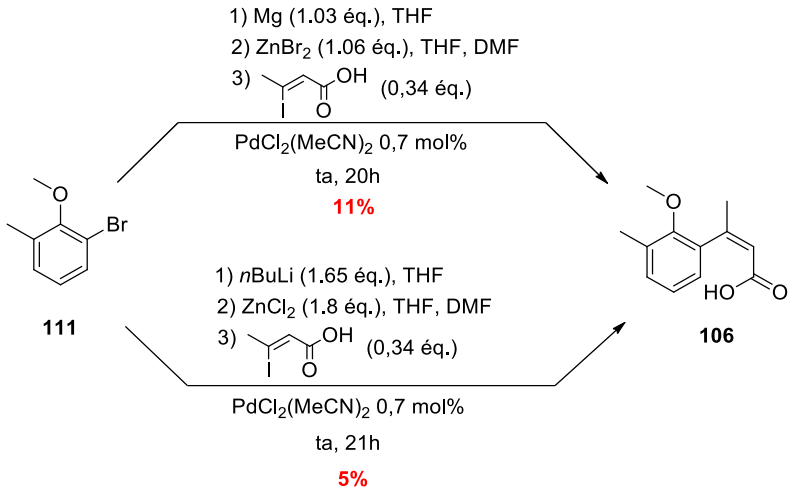


Schéma 67. Couplage de Negishi.

Afin d'essayer d'augmenter les rendements de la réaction, nous avons réalisé un couplage de Suzuki-Miyaura, précédemment employé avec succès dans les préparations du diène **29** et du diénophile **31**. Pour cela, nous avons dû synthétiser au préalable l'organotrifluoroborate de potassium **112** à partir du bromure **111**. Ce dernier, en présence de *n*-butyllithium conduit au lithien correspondant qui, après addition de triméthylborate et de bifluorure de potassium a permis d'obtenir le composé **112** avec 80% de rendement (Schéma 68).

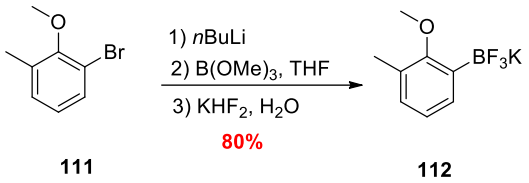


Schéma 68. Préparation de l'organotrifluoroborate 112

Par la suite, nous avons essayé un couplage de Suzuki-Miyaura entre les composés **107** et **112**, en présence d'acétate de palladium, de triphénylphosphine et de carbonate de césium dans un mélange THF/H_2O. Malheureusement, ces conditions n'ont pas permis de conduire au composé **106** (Schéma 69).

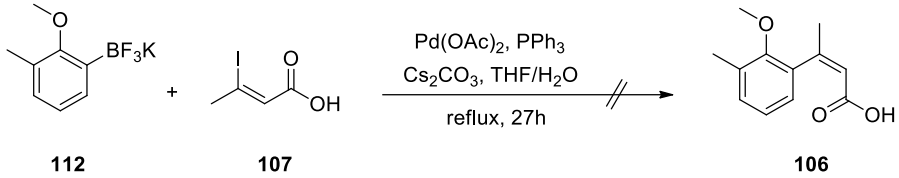


Schéma 69.

Ainsi, nous avons donc préféré réaliser le couplage de Suzuki-Miyaura sur le vinyl iodure portant un groupement ester plutôt que sur l'acide **107**.

Bressy et Pons[61] ont décrit précédemment l'estérification du vinyliodure (***E***)-**107** en ester (***E***)-**113** à l'aide d'iodométhane et de carbonate de césium (Schéma 70).

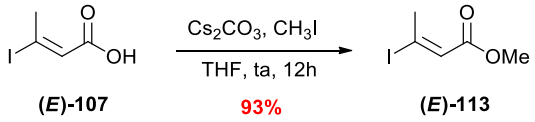


Schéma 70. Synthèse de l'ester (*E*)-113

Nous avons donc repris ces conditions pour l'acide **(*Z*)-107**, mais la réaction n'a conduit à aucune conversion (Schéma 71).

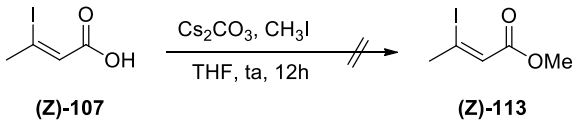


Schéma 71.

[61] Candy, M.; Audran, G.; Bienaymé, H.; Bressy. C.; Pons, J.-M. *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 1354-1359.

Finalement, nous avons pu estérifier **(*Z*)-107** en présence d'acide sulfurique au reflux du méthanol.[62] L'ester **(*Z*)-113** a ainsi été généré avec 82% de rendement (Schéma 72).

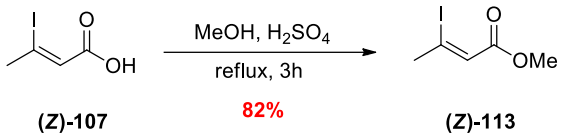


Schéma 72. Synthèse de l'ester (*Z*)-113

Une fois les composés **112** et **(*Z*)-113** synthétisés, nous avons réalisé le couplage de Suzuki-Miyaura en présence de palladium diacétate, de triphénylphosphine et de carbonate de césium dans un mélange THF/H_2O. Le diénophile **114** comportant un groupement ester au lieu de la fonction acide carboxylique initialement prévue pour le composé **106** a ainsi pu être obtenu avec un bon rendement de 80% (Schéma 73).

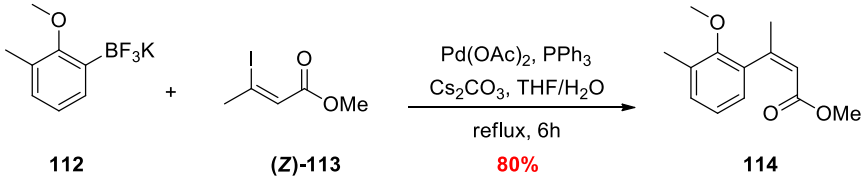


Schéma 73. Couplage de Suzuki-Miyaura entre 112 et (*Z*)-113

IV.7.b. Essais de cycloaddition [4+2] avec le nouveau diénophile**114**

A notre connaissance, l'utilisation du composé **114** comme diénophile dans des réactions de cycloaddition [4+2] n'a jamais été décrite. Néanmoins, la réaction de Diels-Alder mettant en jeu le cinnamate de méthyle a été rapportée.

Par exemple, l'équipe de V. Rawal a rapporté une cycloaddition [4+2] entre le diène chiral **115** et le *trans*-cinnamate de méthyle *trans*-**116**, en chauffant dans le toluène à 85°C pendant 20 heures.[63] Le composé **117** a été obtenu avec un rendement de 78% et un rapport diastéréomérique de 80:20 (Schéma 74).

[62] Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2525-2532.
[63] Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9562-9573.

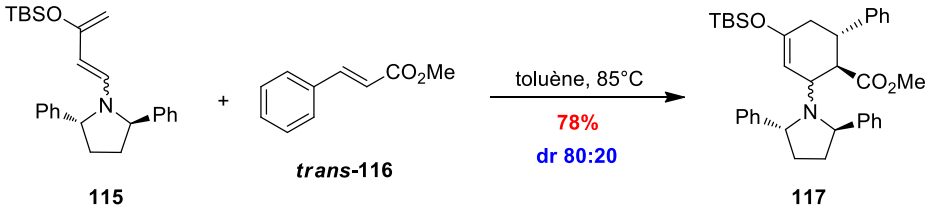


Schéma 74.

En 2004, Y. Kita *et al.*ont utilisé le dichlorure d'éthylaluminium pour réaliser une cycloaddition de Diels-Alder entre le *cis*-cinnamate de méthyle *cis*-**116** et le cyclopentadiène **118**, à –78°C dans le dichlorométhane.[64] Le composé **119** a été obtenu avec un rendement de 92% et un rapport diastéréomérique de 17:1 en faveur du composé *endo* (Schéma 75).

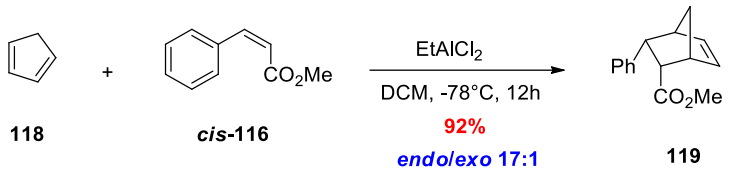
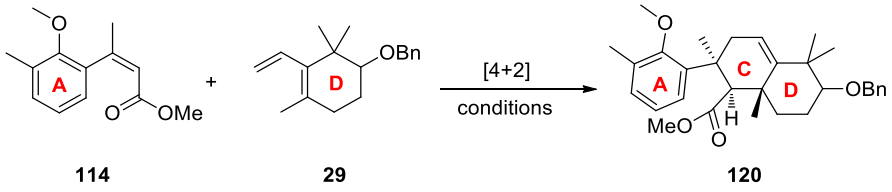


Schéma 75.

En ce qui concerne les essais de cycloaddition [4+2] entre le diène **29** et le diénophile **114**, nous avons utilisé la voie thermique, la catalyse par des acides de Lewis et les micro-ondes. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 7.

Tableau 7.



entrée	ac. Lewis	solvant	T (°C)	t (h ou j)	observation
1[a]	–	toluène	110°C	2 j	Pas de conversion
2[b]	Me_2AlCl	DCM	25 °C	66h	Pas de conversion
3[b]	$EtAlCl_2$	THF/DCM	25 °C puis 50°C	6 j	Dégradation du diène
4[b]	$ZnCl_2$	THF	150°C, 300W	2h	Dégradation du diène
5[b,c]	–	toluène	150°C, 300W	4h	Dégradation du diène

[a] Diénophile (1 éq.), diène (1,1 éq.).
[b] Diénophile (1 éq.), diène (2 éq.).
[c] Réaction réalisée sous micro-ondes.

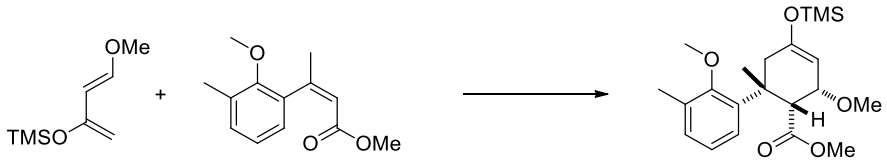
[64] Fujioka, H.; Fujita, T.; Kotoku, N.; Ohba, Y.; Nagatomi, Y.; Hiramatsu, A.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5386-5397.

Nous avons dans un premiers temps testé la voie thermique. En chauffant au reflux du toluène pendant 2 jours, aucune conversion n'est observée (entrée 1). L'utilisation d'un acide de Lewis tel que Me_2AlCl à température ambiante ne permet pas d'obtenir de conversion (entrée 2) tandis que l'augmentation de la température réactionnelle à 50°C en présence de $EtAlCl_2$conduit à la dégradation du diène (entrée 3). Le même résultat est obtenu lorsque la réaction est réalisée sous micro-ondes à 150 °C en présence ou non de $ZnCl_2$ (entrées 4 et 5).

De la même façon que pour le diénophile **31**, nous avons également engagé le diénophile **114** dans une réaction de Diels-Alder en présence du diène de Danishefsky **96** afin de vérifier sa réactivité (Tableau 8).

En chauffant dans le toluène à 70 °C pendant 5 h, il n'y a aucune conversion (entrée 1). Si on force les conditions, en chauffant à 100 °C pendant 25 h, on observe dans ce cas la dégradation du diène de Danishefsky, sans conversion du diénophile (entrée 2). Dans les conditions de Jung[43] utilisant le système $AlMe_3/AlBr_3$ dans un mélange toluène/dichlorométhane à –10°C, la dégradation du diène est également obtenue après 46 h d'agitation (entrée 3).

Tableau 8.



76 **114** **121**

entrée	Ac. de Lewis	solvant	T (°C)	Durée (h)	observations
1[a]	-	toluène	70	5	Aucune conversion
2[a]	-	toluène	100	25	Dégradation du diène
3[b]	$AlMe_3/AlBr_3$	toluène/DCM	–10	46	Dégradation du diène

[a] diène(1éq.), diénophile (1éq.)
[b] diénophile (1éq.), diène (1.5 éq.), $AlBr_3$ (0.5 éq.), $AlMe_3$ (0.1 éq.)

*Les résultats ci-dessus concernant l'utilisation du diène de Danishefsky avec le diénophile **114** nous montrent clairement le manque de réactivité de ce dernier. Il semble ainsi difficile d'envisager de poursuivre l'approche synthétique de la (–)-Dasyscyphine D selon la nouvelle rétrosynthèse proposée.*

V. Conclusion

Malgré de nombreuses conditions testées (thermique, acide de Lewis, micro-ondes) pour la réaction de cycloaddition [4+2] entre le diène **29** et le diénophile **31**, le cycloadduit **28** souhaité n'a pas pu être isolé. Il semble que ce résultat soit principalement lié au manque de réactivité du diénophile, très encombré. Cependant un essai de cycloaddition dans des conditions de haute pression nous a permis d'observer un pic de masse pouvant correspondre au cycloadduit attendu, sans que le produit n'ait pu être isolé. Nous envisageons donc pour la suite de réaliser des essais sous des pressions plus importantes (de l'ordre de 20 kbar par exemple), sur un matériel adapté. Lorsque les conditions de la cycloaddition seront mises au point, et le cycloadduit **28** obtenu, l'hydrogénation de la double liaison, la réduction de la fonction cétone en méthylène, et la déprotection du méthoxy permettront d'accéder à la (±)-Dasyscyphine D (Schéma 76).

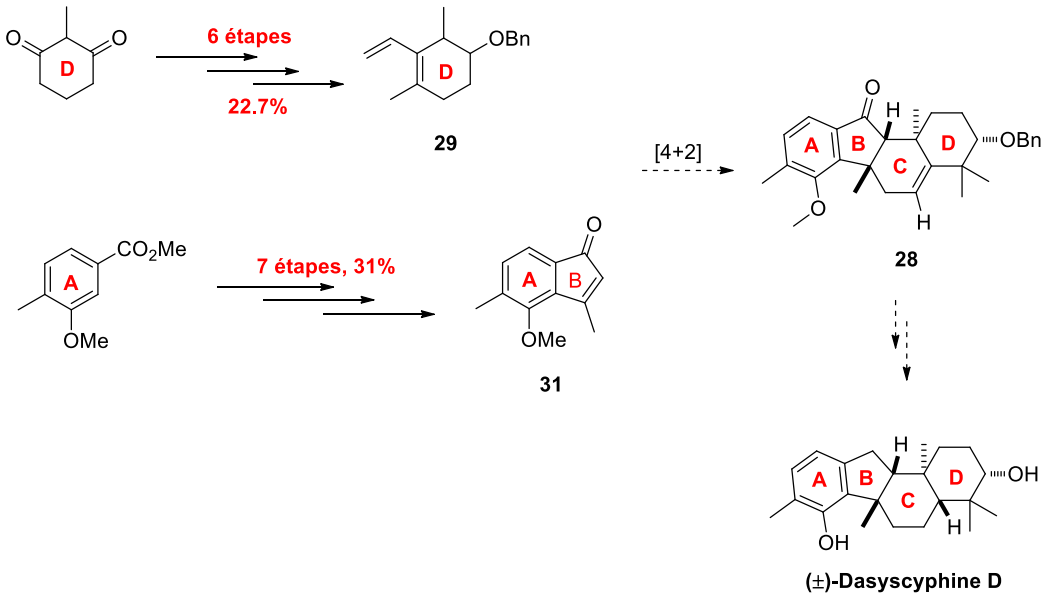


Schéma 76.

Partie B

Synthèse totale du Laingolide A

Partie B. Synthèse totale du Laingolide A

I. Présentation du Laingolide A et du Palmyrolide A

Les cyanobactéries d'origine marine constituent un réservoir riche en métabolites secondaires bioactifs. Récemment, de nombreux produits issus de cyanobactéries ont attiré l'attention de par leurs structures intrigantes, leurs activités anti-cancéreuses, anti-inflammatoires, anti-infectieuses ouneurotoxiques.[65]

A titre d'exemple, les Apratoxines constituent une famille de métabolites issus de la cyanobactérie *Lyngbia majuscula*, montrant une activité cytotoxique exceptionnelle envers des cellules cancéreuses. Au total, sept Apratoxines ont été isolées et caractérisées. Cependant, seules les Apratoxines A[66] et F possèdent des activités efficaces envers des cellules cancéreuses avec des DL_{50} (dose létale médiane: indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance, causant la mort de 50% d'une population animale) *sub*-nanomolaires (Schéma 77).

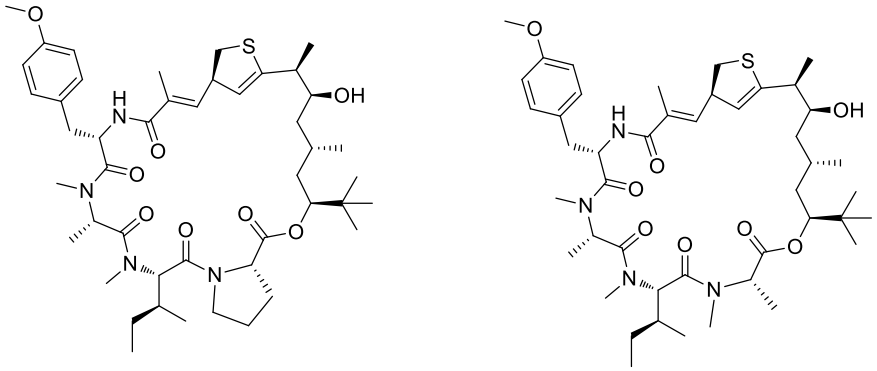


Schéma 77. Structures des Apratoxines A et F

En 1996, J. C. Braekman et D. Daloze ont rapporté la découverte du Laingolide, macrolide à 15 chaînons, isolé d'une cyanobactérie, *Lyngbia bouillonii*, dans les récifs coralliens près de Madang en Papouasie-Nouvelle-Guinée.[67] En 1999, deux nouveaux

[65] Nunnery, J. K. ; Mevers, E.; Gerwik, W. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2010**, *21*, 787-793.
[66] Luesch, H.; Yoshida, W.Y.; Moore, R. E.; Paul, V. J.; Corbett, T. H. *J. Am. Chem. Soc*, **2001**, *123*, 5418-5423.
[67] Klein, D.; Braekman, J. C.; Daloze, D. *Tetrahedron Lett.***1996**, *37*, 7519-7520.

macrolides de la même famille sont découverts par la même équipe : le Laingolide A et le Madangolide.[68] Enfin, H. Luesh *et al.*ont isolé par la suite le laingolide B, analogue chloré du Laingolide A (Schéma 78).[69]

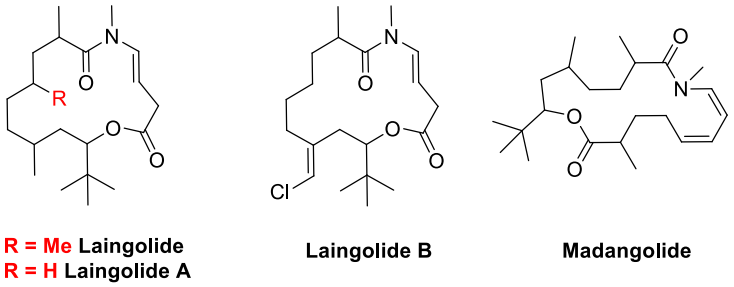


Schéma 78.

Le Laingolide A a été isolé avec un rendement en masse de 0,0069% (1,5 mg à partir de 21,7 g d'algues séchées). D'un point de vue structural, le Laingolide A est un macrocyle à 15 chaînons comportant un motif *N*-méthyl-énamide de configuration *trans*, une fonction lactone, ainsi que trois centres stéréogènes non déterminés. A ce jour, les propriétés biologiques de la molécule n'ont pas encore été évaluées et aucune synthèse totale de la molécule naturelle ou d'un de ses isomères n'a été rapportée.

Cependant, une autre molécule, le Palmyrolide A appartenant à la même famille que le Laingolide A, a fait l'objet de plusieurs études qui ont conduit à la publication de sa synthèse totale par quatre équipes. Le Laingolide A et le Palmyrolide A sont des macrolides à 15 chaînons qui possèdent de nombreux points communs structuraux, comme la présence du motif *N*-méthyl-énamide de configuration *trans*, une fonction lactone ainsi que trois centres stéréogènes porteurs de substituants méthyle ou *tert*butyle (Schéma 79).

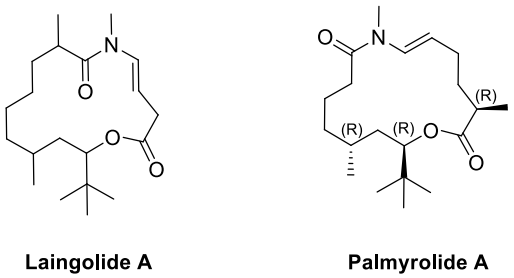


Schéma 79. Structures du Laingolide A et du Palmyrolide A

[68] Klein, D.; Braekman, J. C.; Daloze, D.; Hoffmann, L.; Castillo, G.; Demoulin, V. *J. Nat. Prod*. **1999**, *62*, 934-936.
[69] Matthew, S.; Salvador, L. A.; Schupp, P. J.; Paul, V. J.; Luesch, H. *J. Nat. Prod*. **2010**, *73*, 1544-1552.

L'équipe de Gerwick a isolé et caractérisé le Palmyrolide A en 2010 à partir d'un assemblage de cyanobactéries d'origine marine composé de *Leptolyngbya* et *Oscillatoria* collectés sur l'atoll Palmyra, dans l'océan Pacifique.[70] Le Palmyrolide A est un composé neuroactif qui supprime l'influx spontané des ions calcium dans les neurones de souris (IC_{50} = 3,70 μM) ainsi que l'activité des canaux sodiques dans les cellules du neuroblastome (IC_{50} = 5,2 μM). Il a également été montré que le Palmyrolide A n'était pas cytotoxique lorsqu'il était employé contre les cellules humaines H-460 de l'adénocarcinome des poumons jusqu'à 20 μM. Ces résultats suggèrent que le Palmyrolide A est un excellent candidat pour des évaluations pharmacologiques ultérieures (Schéma 80).

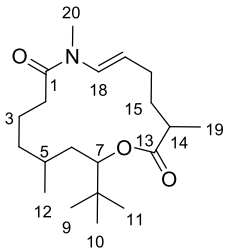


Schéma 80. Structure du (–)-Palmyrolide A

Le Palmyrolide A est une macrolactone à 15 chaînons possédant une fonction *N*-méthyl-énamide de configuration *trans*, ainsi que trois centres stéréogènes porteurs d'un substituant méthyle en C^5 et C^{14}, et porteur d'un groupement *t*-butyle en C^7.

A cause de la résistance de la lactone à l'hydrolyse, les auteurs n'ont pas pu dégrader le macrolide en fragments acycliques qui auraient permis de déterminer la stéréochimie absolue de la molécule naturelle.

Néanmoins, la configuration du centre stéréogène C^{14} a pu être déterminée en transformant le (–)-Palmyrolide A en diester **122** correspondant. Ainsi, une ozonolyse en présence d'eau oxygénée, suivie d'une hydrolyse acide conduit à l'acide **123** qui subit une réaction d'estérification avec le (*S*)-(+)-2-octanol pour donner le composé **122** (Schéma 81). La comparaison des données RMN de **122** avec celles de la littérature a ainsi permis aux auteurs d'attribuer une configuration *R* au centre stéréogène C^{14}.

[70] Pereira, A. R.; Cao, Z.; Engene, N.; Soria-Mercado, I. E.; Murray, T. F.; Gerwick, W. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4490-4493.

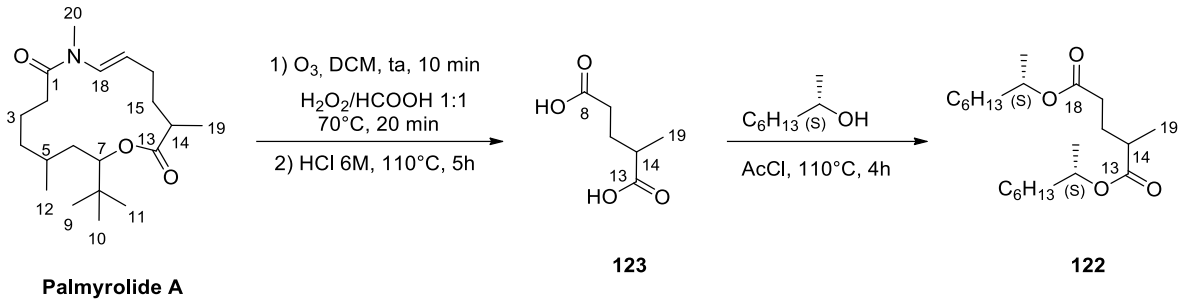


Schéma 81.

Par ailleurs, une configuration relative *syn* entre les centres stéréogènes C^5 et C^7 a été attribuée par les auteurs en utilisant la méthode RMN d'analyse configurationnelle de Murata.[71]

D'un point de vue de la biosynthèse, le Palmyrolide A pourrait dériver d'une combinaison impliquant les voies de synthèse PKS (polyketides synthesis) et NRPS (non ribosomal polyketides synthesis) (Schéma 82).

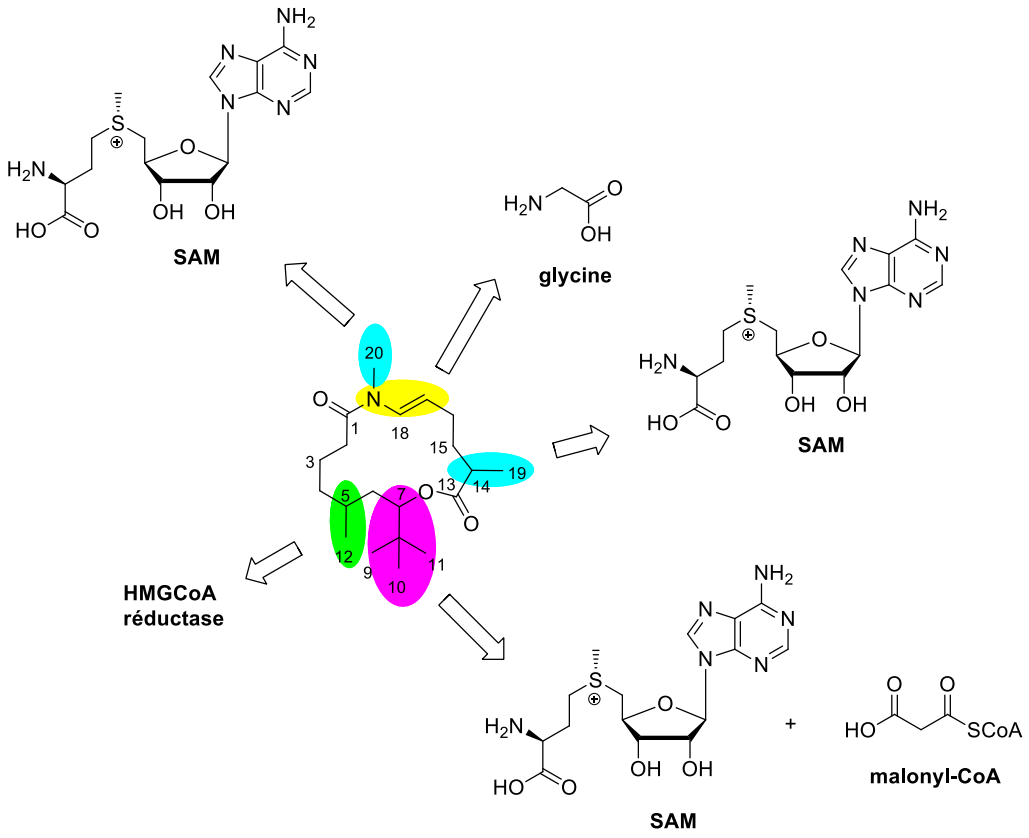


Schéma 82. Biosynthèse simplifiée du Palmyrolide A

[71] Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 866-876.

En effet, le groupement *tert*-butyle porté par le carbone C^7 résulterait du malonyl-CoA et les trois groupements méthyle seraient donnés par le *S*-adénosyl-*L*-méthionine (SAM). Les méthyles en C^{19} et C^{20} proviendraient également de la SAM, alors que celui en C^{12} viendrait d'un mécanisme impliquant la HMGCoA synthase,[72] une transférase intervenant dans la voie du mévalonate, essentielle à la synthèse du cholestérol et des terpénoïdes. La fonction énamide, quant à elle proviendrait de l'addition d'un résidu glycine sur un module NRPS, après extension, réduction du carbonyle, déshydratation et isomérisation de la double liaison C^{16}-C^{17} pour former l'énamide en C^{17}-C^{18}.

Plusieurs synthèses totales du Palmyrolide A ont été publiées en 2012 et 2013 et ont permis en particulier d'attribuer la configuration absolue de la molécule naturelle.

Avant d'aborder la synthèse totale du Laingolide A, nous présenterons au préalable dans le paragraphe suivant les différentes synthèses totales du Palmyrolide A.

II. Synthèses totales du Palmyrolide A : rappels bibliographiques

II.1. Synthèse de Maio

La première synthèse totale du Palmyrolide A a été réalisée par l'équipe de W. Maio en 2012.[73] Elle a permis de déterminer la configuration absolue des centres stéréogènes C^5 et C^7 comme étant respectivement de configurations *R*.

Cette synthèse repose sur un couplage de Buchwald intramoléculaire de **124** pour la formation du Palmyrolide A, tandis que la préparation du précurseur de cyclisation **124** met en jeu une estérification de Yamaguchi[74] entre l'alcool **125** et l'acide **126** (Schéma 83).

[72] Geders, T. W.; Gu, L.; Mowers, J. C.; Liu, H.; Gerwick, W. H.; Hakansson, K.; Sherman, D. H.; Smith, J. L. *J. Biol. Chem*. **2007**, *282*, 35954-35963.
[73] (a) Tello-Aburto, R.; Johnson, E. M.; Valdez, C. K.; Maio, W. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 2150-2153. (b) Tello-Aburto, R.; Newar, T. D.; Maio, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6271-6289.
[74] Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

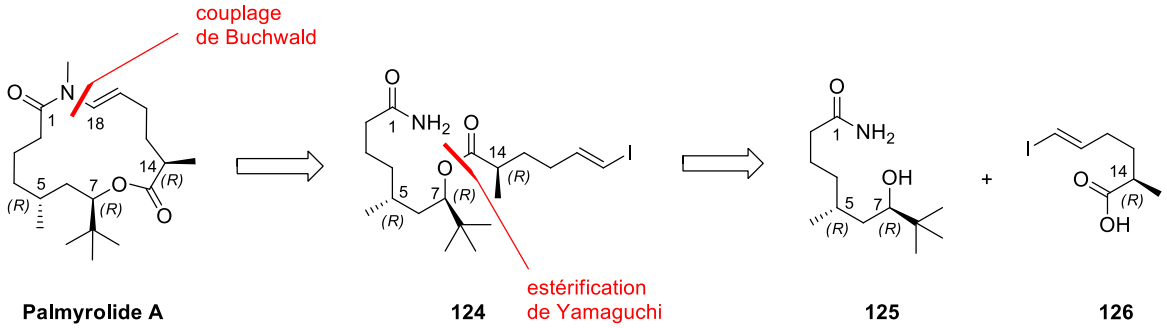


Schéma 83. Rétrosynthèse du Palmyrolide A par Maio

II.1.a. Synthèse du fragment C^1-C^7

La synthèse du fragment C^1-C^7 débute par une aldolisation asymétrique catalysée par la *L*-proline entre le pivalaldéhyde **127** et l'acétone pour donner la *β*-hydroxycétone **128** avec un rendement de 51%. La réduction diastéréosélective de cette dernière en présence de DIBAL-H conduit au diol de configuration *syn*, qui est ensuite transformé en sulfite, puis en sulfate **(5*R*,7*R*)-129** avec 60% de rendement sur les trois étapes.

L'ouverture du sulfate cyclique à l'aide d'un allylcuprate s'effectue avec inversion de configuration et conduit après hydrolyse acide à l'alcool **(5*R*,7*R*)-130** avec 88% de rendement. Une réaction de métathèse croisée utilisant l'acrylamide, suivie d'une hydrogénation de la double liaison conduit ensuite au fragment C^1-C^7 comportant les centres stéréogènes C^5 et C^7 respectivementde configurations *R* (Schéma 84).

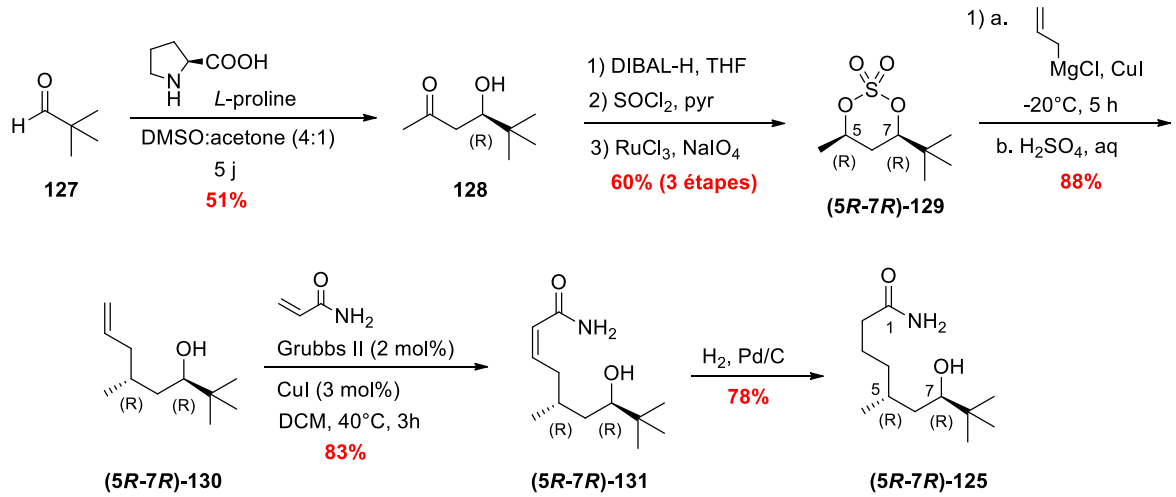


Schéma 84. Synthèse du fragment C^1-C^7

II.1.b. Synthèse du fragment C^{13}-C^{18}

La synthèse de ce fragment utilise l'alcool **132** qui est synthétisé à partir du 3-butyn-1-ol **133**[75] en présence d'une quantité stœchiométrique du réactif de Schwartz et d'hydrure de diisobutylaluminium dans le THF. La conversion de l'alcool **132** en fragment iodure **134** est réalisée à l'aide de triphénylphosphine, de diiode et d'imidazoleavec un excellent rendement de 90%. Le composé **134** est ensuite utilisé dans l'alkylation de Myers[76] en présence de *N*-((1*S*,2*S*)-1-hydroxy-1-phénylpropan-2-yl)-*N*-méthylpropionamide **135** produisant ainsi, après saponification l'acide **126** (Schéma 85).

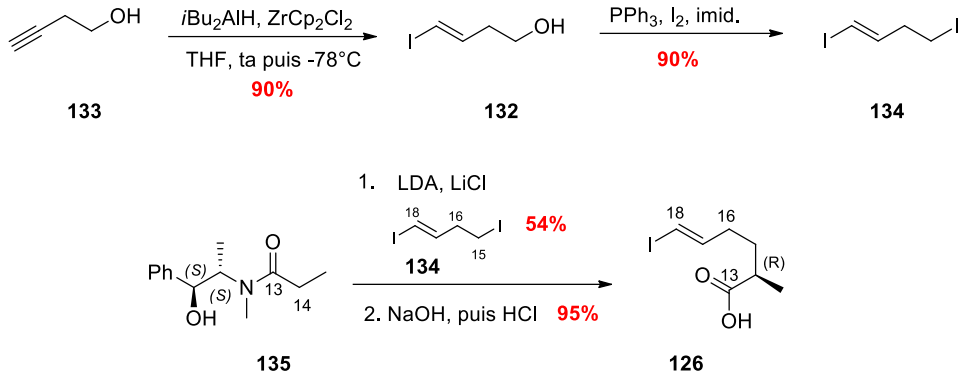


Schéma 85. Synthèse du fragment C^{13}-C^{18}

L'énantiomère ***ent*-126** a également été préparé selon la même voie en utilisant le (*N*-((1*R*,2*R*)-1-hydroxy-1-phénylpropan-2-yl)-*N*-méthylpropionamide ***ent*-135** pour l'étape d'alkylation de Myers (Schéma 86).

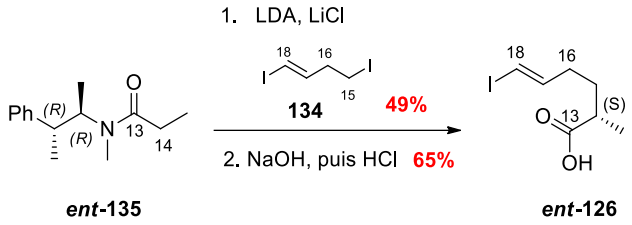


Schéma 86. Synthèse du fragment C^{13}-C^{18}

[75] Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675-3678.
[76] Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.

II.1.c. Couplage des fragments C^1-C^7 etC^{13}-C^{18}

La suite de la synthèse consiste en une estérification de l'acide **126** (fragment C^1-C^7) par l'alcool **(5*R*,7*R*)-125** (fragment C^{13}-C^{18}) dans les conditions de Yamaguchi, en utilisant le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle. Le composé **(5*R*,7*R*)-124** a ainsi été obtenu avec 78% de rendement. La macrocylisation, étape-clé de la synthèse de Maio utilise un couplage décrit par Buchwald,[77] en présence d'iodure de cuivre, de carbonate de césium et de *N*,*N*'-diméthyléthylènediamine, dans des conditions de haute dilution (0,01 M). Le macrolide à 15 chaînons correspondant, comportant un énamide de configuration *trans* est ainsi obtenu, puis une étape de *N*-méthylation conduit à la formation du Palmyrolide A souhaité avec un rendement de 54% sur les deux étapes (Schéma 87).

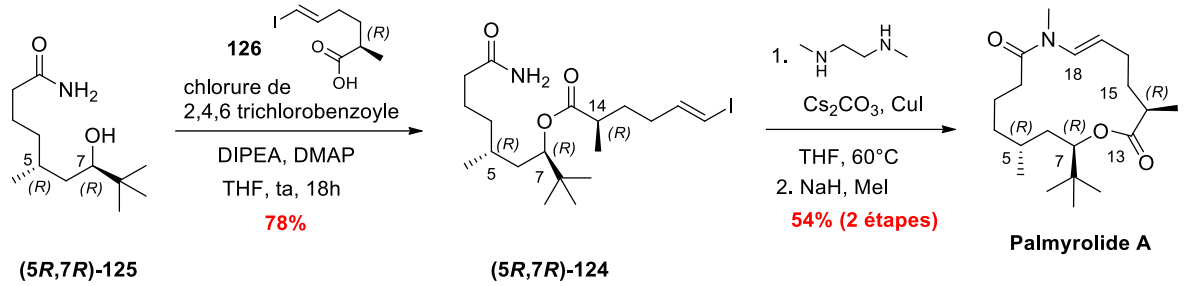


Schéma 87. Synthèse du Palmyrolide A

Le Palmyrolide A a donc été synthétisé par l'équipe de Maio en dix étapes à partir du pivalaldéhyde avec un rendement global de 7,3% (Schéma 88).

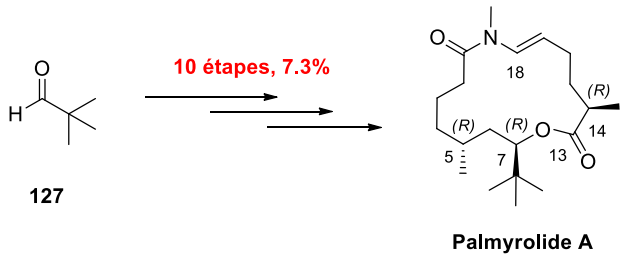


Schéma 88. Résumé de la synthèse du Palmyrolide A par Maio *et al.*

II.1.d.Synthèse d'autres isomères du Palmyrolide A

Afin de préparer d'autres isomères du Palmyrolide A, Maio *et al.*ont synthétisé deux nouveaux fragments C^1-C^7 respectivement de configurations (5*S*,7*S*) et (5*R*,7*S*). Ainsi, l'aldolisation asymétrique catalysée cette fois-ci par la *D*-proline entre l'acétone et le pivalaldéhyde permet d'accéder à ***ent*-128**, précurseur commun pour la synthèse des deux

[77] Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667-3669.

fragments C^1-C^7 visés (Schéma 89). Tout d'abord, en reprenant la voie de synthèse utilisée pour la préparation de **(5*R*,7*R*)-125**, le sulfate cyclique **(1*S*,3*S*)-129** a été obtenu en trois étapes à partir de ***ent*-128** avec un rendement de 71%. A partir de ce sulfate cyclique, l'alcool **(5*S*,7*S*)-125** est ensuite préparé en quatre étapes.Pour la synthèse du sulfate cyclique épimère **(1*R*,3*S*)-129**, une réduction d'Evans-Tischenko de ***ent*-128**, utilisant l'iodure de samarium, conduit au diol *anti* correspondant, qui a ensuite été transformé en sulfite, puis en sulfate **(1*R*,3*S*)-129** avec 80% de rendement sur les quatre étapes. L'alcool **(5*R*,7*S*)-125** est ensuite obtenu selon le schéma précédent en quatre étapes.

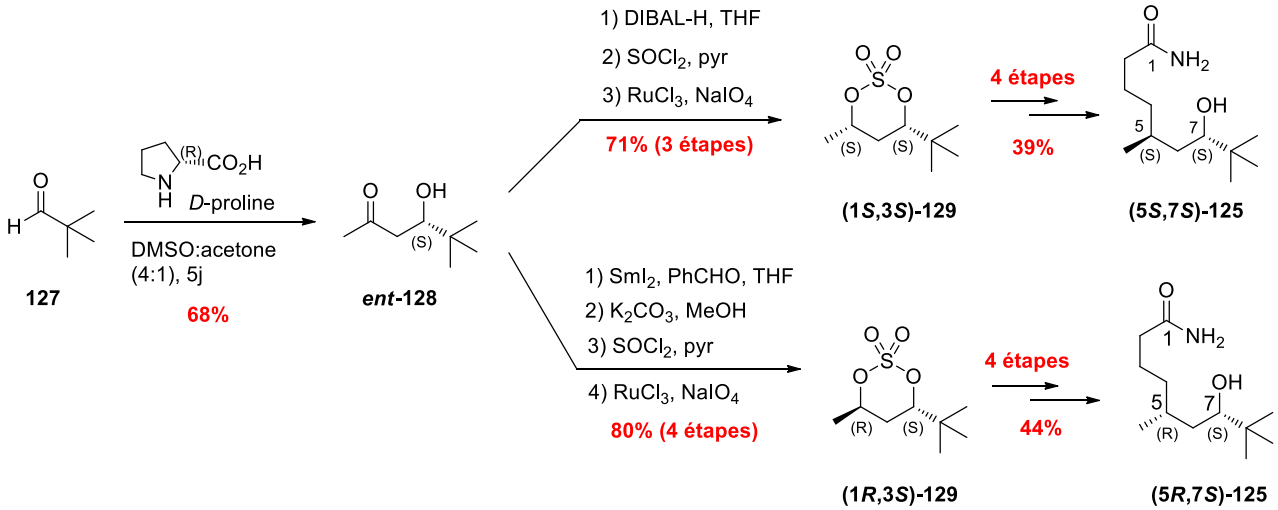


Schéma 89. Synthèse des fragments C^1-C^7 épimères

De la même manière que précédemment, l'estérification de l'acide **126** ou ***ent*-126** par l'alcool **(5*R*,7*S*)-125** dans les conditions Yamaguchi, a permis d'obtenir les composés *syn* **(5*R*,7*S*,14*R*)-124** et **(5*R*,7*S*,14*S*)-124** avec des rendements respectifs de 45 et 65%. Enfin, la macrocylisation de ces derniers, utilisant un couplage de Buchwald a conduit aux isomères *syn* **(5*R*,7*S*,14*R*)** et **(5*S*,7*S*,14*S*)** du Pamyrolide A avec des rendements respectifs de 18 et 29% (Schéma 90).

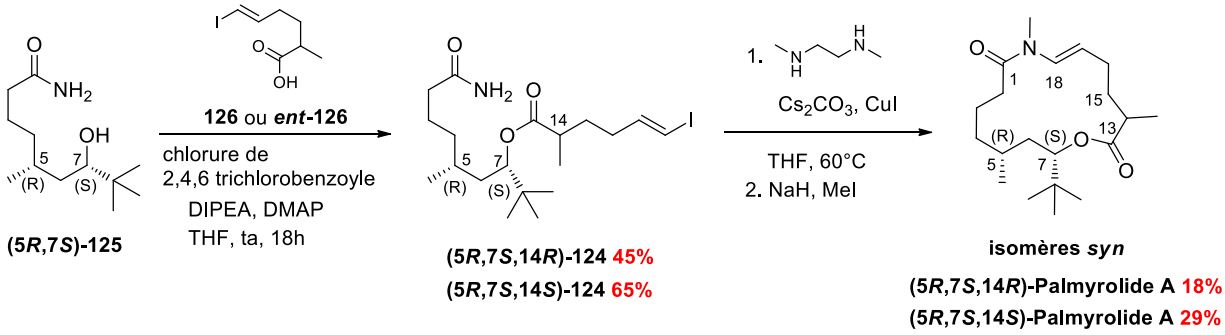


Schéma 90. Synthèse des isomères *syn* (5*R*,7*S*,14*R*) et (5*R*,7*S*,14*S*) du Palmyrolide A

La même séquence réactionnelle réalisée à partir de l'alcool **(5*S*,7*S*)-125** a permis d'obtenir les composés isomères *anti* du Pamyrolide A **(5*S*,7*S*,14*R*)** et **(5*S*,7*S*,14*S*)** (Schéma 91).

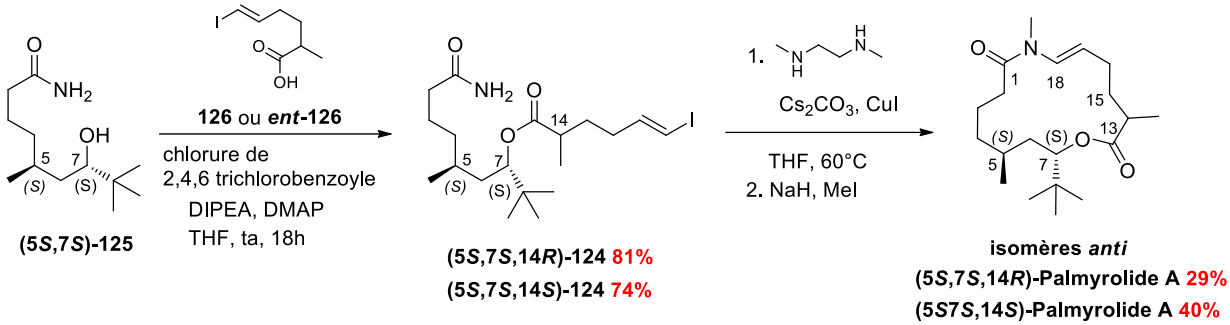


Schéma 91. Synthèse des isomères *anti* (5*S*,7*S*,14*R*) et (5*S*,7*S*,14*S*) du Palmyrolide A

Par souci de clarté, le travail de W. Maio *et al.* n'a pas été présenté ici de façon chronologique. En effet, les auteurs ont en réalité préparé dans un premier temps les isomères *anti* **(5*S*,7*S*,14*R*)** et **(5*S*,7*S*,14*S*)** du Palmyrolide A. Cette étude leur a permis de montrer que l'isomère **(5*S*,7*S*,14*S*)**, dont les données RMN ^{1}H et ^{13}C correspondaient à celles de la molécule naturelle, était l'énantiomère *ent*-Palmyrolide A. C'est par la suite que les auteurs ont effectué la synthèse totale de la molécule naturelle ainsi que des isomères *syn* du Palmyrolide A.

Au final, Maio a donc réalisé la synthèse totale de cinq isomères du Palmyrolide A dont la molécule naturelle (Schéma 92).

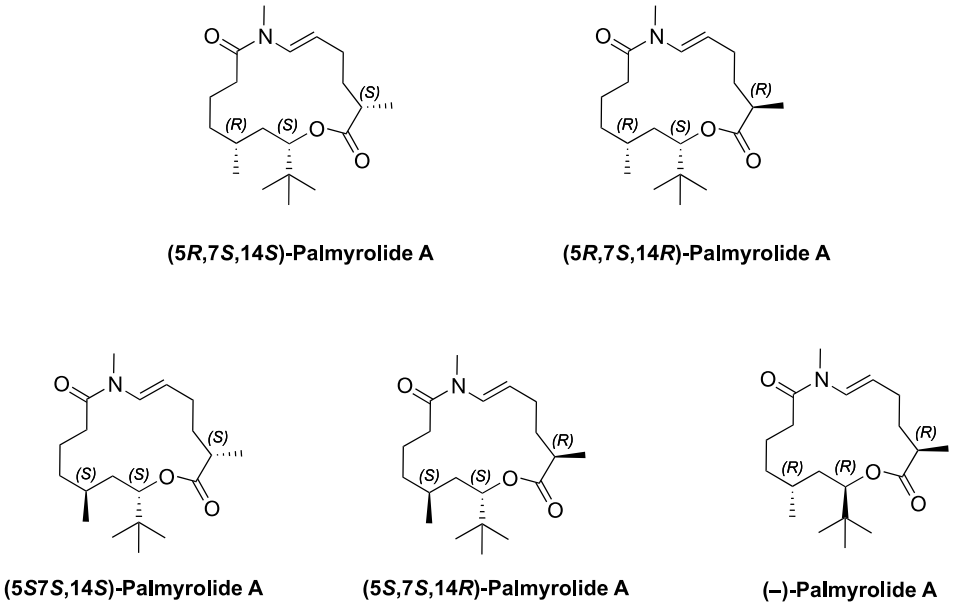


Schéma 92. Synthèse des cinq isomères du Palmyrolide A par Maio *et al.*

II.2. Synthèse de Brimble

En 2012, M. Brimble *et al.* ont décrit la synthèse totale du Palmyrolide A et de plusieurs isomères.[78] Leur stratégie repose sur une métathèse cyclisante du diène **136** pour la formation du macrocycle. Le précurseur de cyclisation **136** proviendrait d'une estérification de Yamaguchi sur l'alcool **137**, qui lui-même serait obtenu à partir de l'ester **138**. Ce dernier serait issu de la lactone **139** *via* une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, tandis qu'une métathèse cyclisante du diène **140** formerait la lactone **139**. Enfin, l'ouverture de l'époxyde chiral **(*S*)-141** permettrait, après fonctionnalisation d'accéder au diène **140** (Schéma 93).

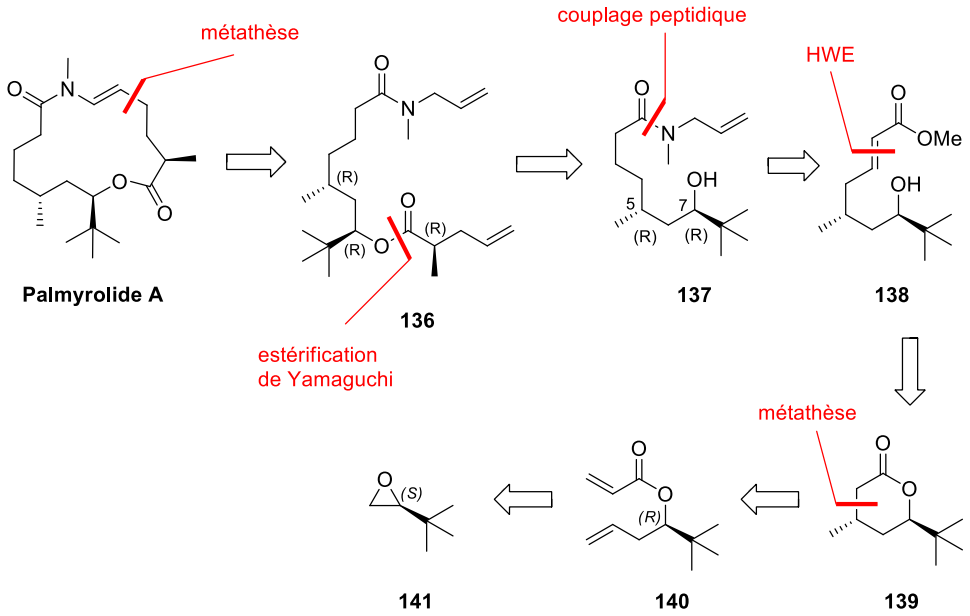


Schéma 93. Rétrosynthèse du Palmyrolide A par Brimble *et al.*

II.2.a. Synthèse du fragment C^1-C^7

La synthèse de Brimble *et al.* débute par l'ouverture de l'époxyde **141** de configuration *S* à l'aide du vinylcuprate formé *in situ* à partir du bromure de vinylmagnésium pour conduire à l'alcool homoallylique correspondant qui est ensuite estérifié par le chlorure d'acryloyle pour fournir le diène **140** avec un rendement de 62% pour les deux étapes. Une réaction de métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs seconde génération,[79] suivie de l'addition 1,4 diastéréosélective du méthylcuprate et de la réduction de la lactone

[78] Wadsworth, A. D.; Furkert, D. P.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5374-5377.
[79] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.

par le DIBAL-H permet d'accéder au lactol **(1*S*,3*R*)-142** un rendement de 50% sur les trois étapes. Une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons[80] entre ce dernier et le phosphonate **143**, suivie de l'hydrogénation de la double liaison, d'une saponification de la fonction ester, et du couplage peptidique avec la *N*-méthylallylamine permet d'accéder au composé **(5*R*,7*R*)-137** souhaité avec un rendement de 51% pour les quatre étapes (Schéma 94).

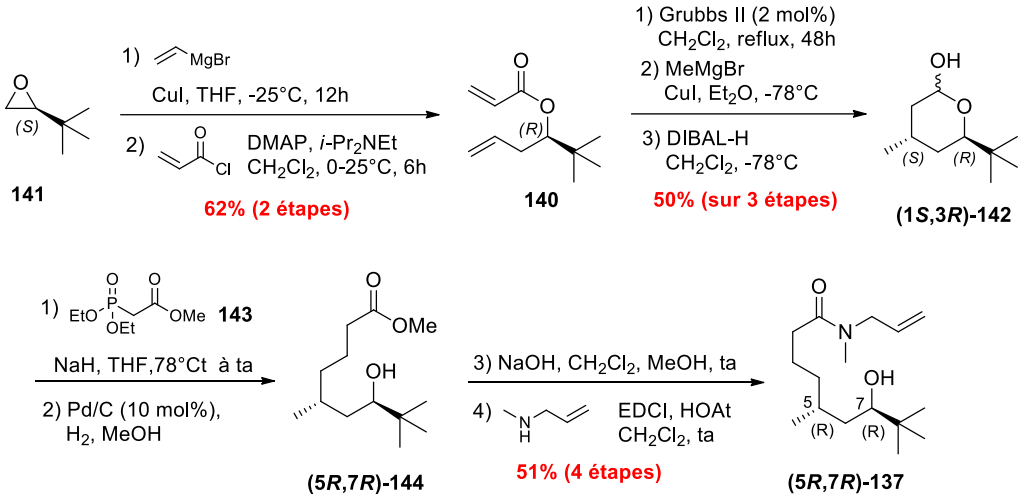


Schéma 94.Synthèse de l'alcool *anti* (5*R*,7*R*)-137

II.2.a.Estérification de Yamaguchi et fin de la synthèse

Pour la fin de la synthèse, une estérification de **(5*R*,7*R*)-137** dans les conditions de Yamaguchi en présence de **145** permet d'accéder au diène (**5*R*,7*R*,14*R*)-136** avec un rendement de 96%. Puis, une métathèse cyclisante avec le catalyseur de Grubbs seconde génération conduit à (**5*R*,7*R*,14*R*)-146**. Enfin, l'isomérisation de la double liaison C^{16}-C^{17} en position C^{17}-C^{18} avec un catalyseur de ruthénium (II)[81] permet d'accéder au Palmyrolide A avec 64% de rendement sur les deux étapes (Schéma 95).

[80] Wadworth, W. S. *Org. React.* **1977**, *25*, 73-253.
[81] (a) Levinson, J. J.; Robinson, S. D. *Inorg. Phys. Theor.* **1970**, 2947-2954. (b) Yue, C. J.; Liu, Y.; He, R. *J. Mol. Catal. A.* **2006**, *259*, 17-23. (c) Sergeyev, S. A.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 465-473.

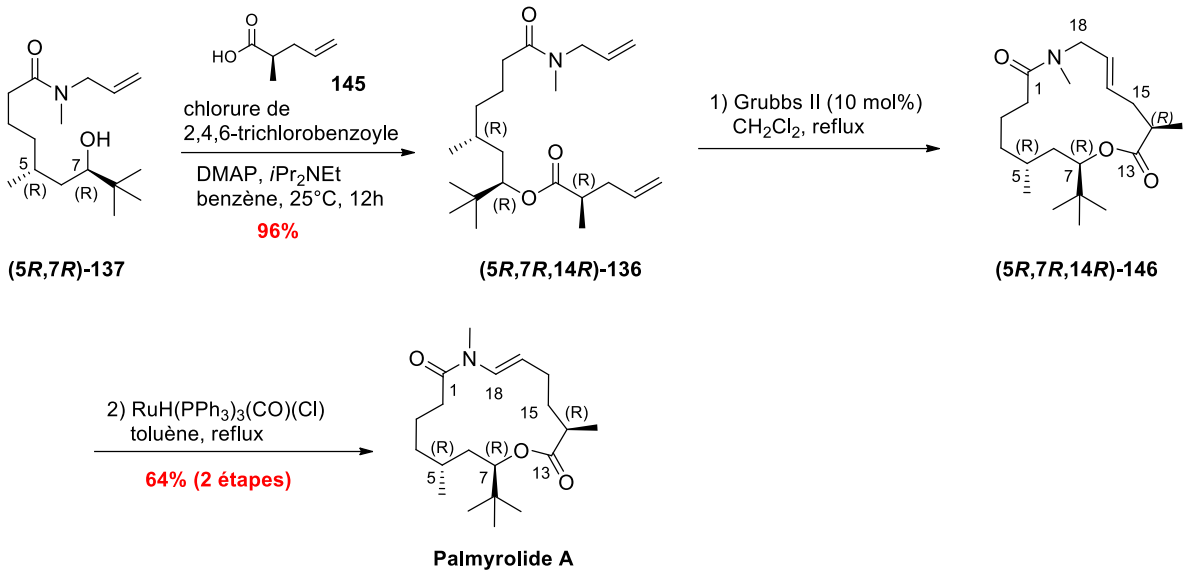


Schéma 95. Synthèse du Palmyrolide A par Brimble *et al.*

Le Palmyrolide A a donc été synthétisé en douze étapes par l'équipe de Brimble, à partir de l'époxyde ***141*** *avec un rendement global de 9,7% (Schéma 96).*

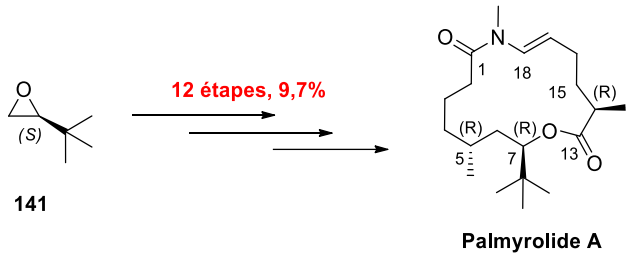


Schéma 96. Résumé de la synthèse du Palmyrolide A par Brimble *et al.*

II.2.b. Synthèse des isomères (5*R*,7*S*,14*R*) et (5*R*,7*S*,14*S*) du Palmyrolide A

Pour la préparation des isomères *syn* (5*R*,7*S*,14*R*) et (5*R*,7*S*,14*S*) du Palmyrolide A, la synthèse débute par l'ouverture de l'époxyde ***ent*-141** par l'isopropénylcuprate, qui conduit après estérification par le chlorure d'acryloyle au diène **147**. Ce dernier, après métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs II, fournit la lactone correspondante possédant déjà le groupement méthyle en position C^5. L'hydrogénation de la double liaison à l'aide de Pd/C, suivie de la réduction avec DIBAL-H permet ensuite d'accéder au lactol **(1*S*,3*S*)-142**. La même séquence réactionnelle que celle utilisée pour la préparation de l'alcool **(5*R*,7*R*)-137**, conduit ensuite au composé **(5*R*,7*S*)-137** visé (Schéma 97).

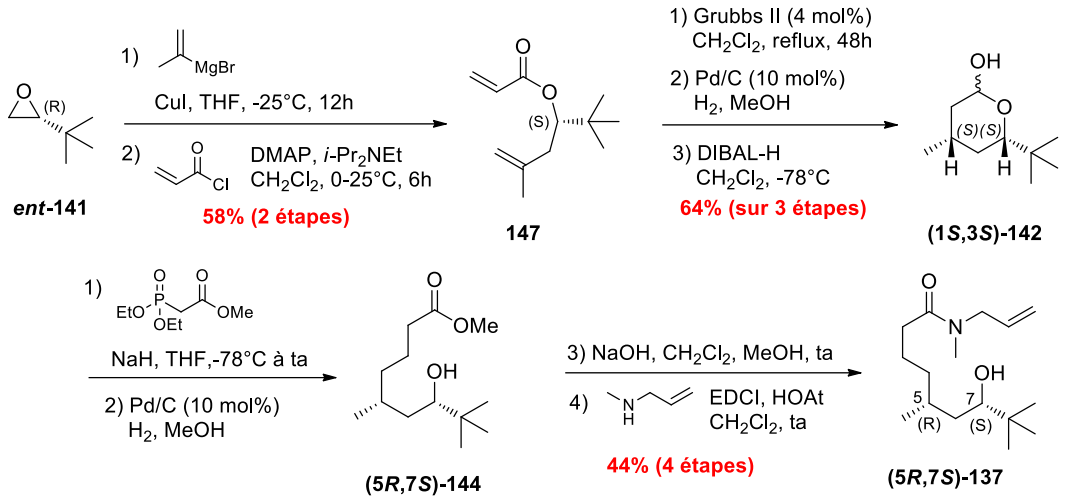


Schéma 97. Synthèse du fragment (5*R*,7*S*)-137

A partir de cet alcool, une estérification de Yamaguchi avec l'acide **148** ou l'acide ***ent*-148** conduit respectivement aux esters ***(5R,7S,14R)*-136** et ***(5R,7S,14S)*-136** sur lesquels une métathèse cyclisante, suivie de l'isomérisation de la double liaison, permet d'obtenir les isomères *syn* (5*R*,7*S*,14*R*) et (5*R*,7*S*,14*S*) du Palmyrolide A (Schéma 98).

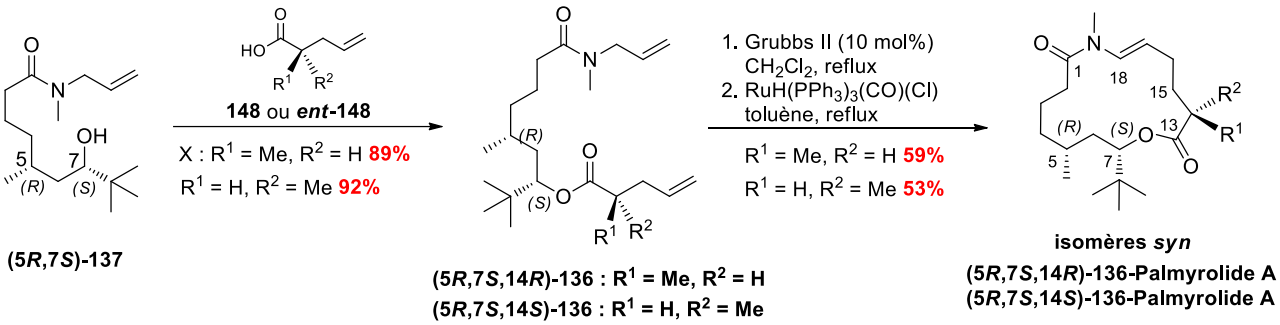
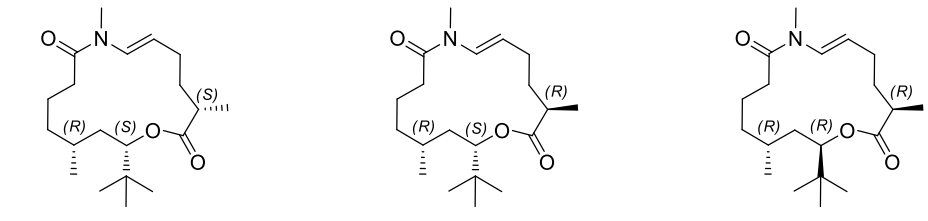


Schéma 98. Synthèse des isomères *syn* (5*R*,7*S*,14*R*)et(5*R*,7*S*,14*S*) du Palmyrolide A

Brimble et al. ont ainsi synthétisé le Palmyrolide A ainsi que deux isomères, permettant par ailleurs de confirmer la configuration absolue de la molécule naturelle établie précédemment par le groupe de W. Maio (Schéma 99).



(5*R*,7*S*,14*S*)-Palmyrolide A **(5*R*,7*S*,14*R*)-Palmyrolide A** **(–)-Palmyrolide A**

Schéma 99. Synthèse de trois isomères du Palmyrolide A par Brimble *et al.*

II.3. Synthèse de Sudhakar

Sudhakar *et al*. ont décrit en 2014 la synthèse totale du Palmyrolide A ainsi que de trois autres isomères.[82] Leur stratégie repose sur une étape-clé de macrocyclisation intramoléculaire de **149** entre une fonction amide secondaire et un aldéhyde. Le précurseur de cyclisation **149** serait obtenu à partirdu composé **150**, après quelques étapes d'aménagement fonctionnel, ce dernier pouvant résulter d'une estérification de Yamaguchi entre les composés **151** et **152** (Schéma 100).

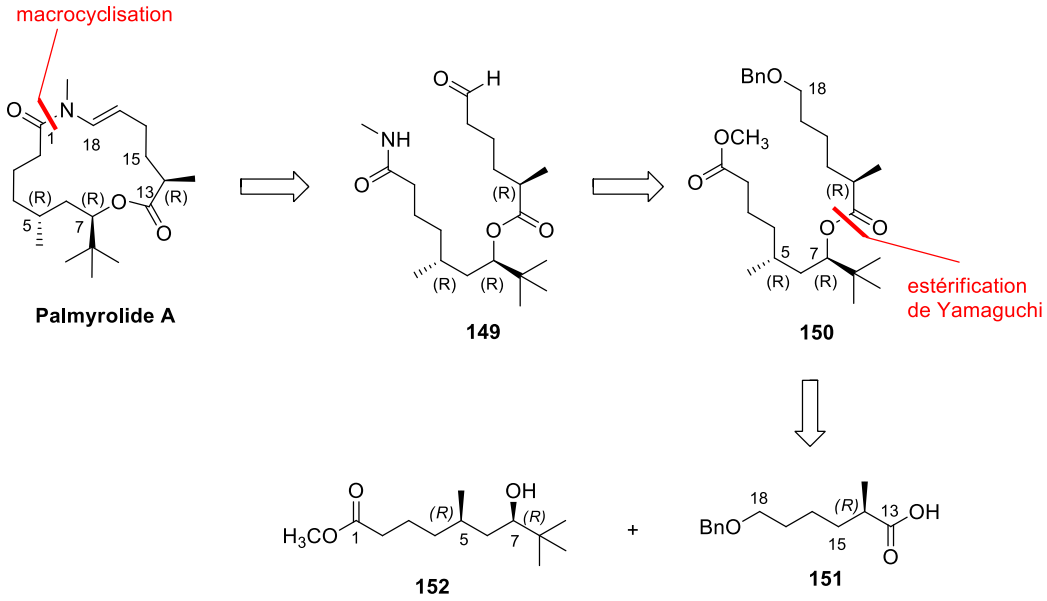


Schéma 100. Rétrosynthèse du Palmyrolide A par Sudhakar *et al.*

II.3.a. Préparation du fragment **151**

La synthèse débute par la monobenzylation de l'hexanediol **153**, suivie de l'oxydation de la fonction alcool primaire en acide carboxylique *via* des réactions de Swern et de Pinnick[83] pour accéder au composé **154** avec 61% sur trois étapes. L'acide **154**, en présence de l'auxiliaire chiral d'Evans **155** et du chlorure de pivaloyle fournit l'oxazolidinone **156**, permettant ainsi une méthylation stéréocontrôlée au niveau du centre C^{14}. L'hydrolyse

[82] Sudhakar, G.; Reddy, K. J.; Nanubolu.J. B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2419-2429.
[83] (a) Lindgren, B. O.; Nilsson, T.; Husebye, S.; Mikalsen, Ø.; Leander, K.; Swahn, C.-G. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888-890. (b) Bal, B. S.; Childers, W.E.; Pinnick, H.W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.

basique donne l'acide énantiomériquement pur **151** de configuration *R* avec 95 % de rendement (Schéma 101).

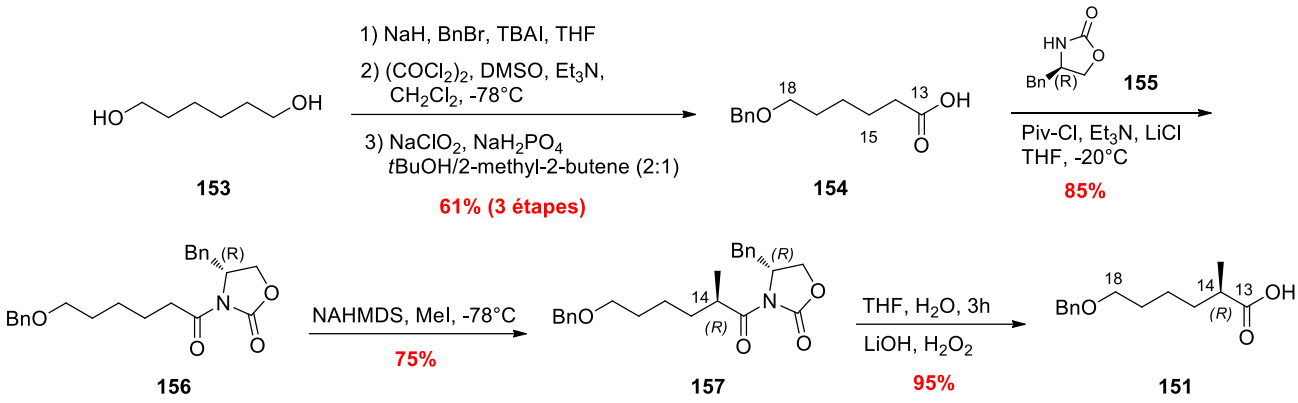


Schéma 101. Synthèse de l'acide 151

II.3.b. Préparation du fragment **152**

Le composé **151**, préparé précédemment, constitue un précurseur pour la synthèse de l'ester **152**. Ainsi, une homologation de Arndt-Eistert[84] à l'aide de diazométhane permet d'accéder au composé **158** avec 61% de rendement (Schéma 102).

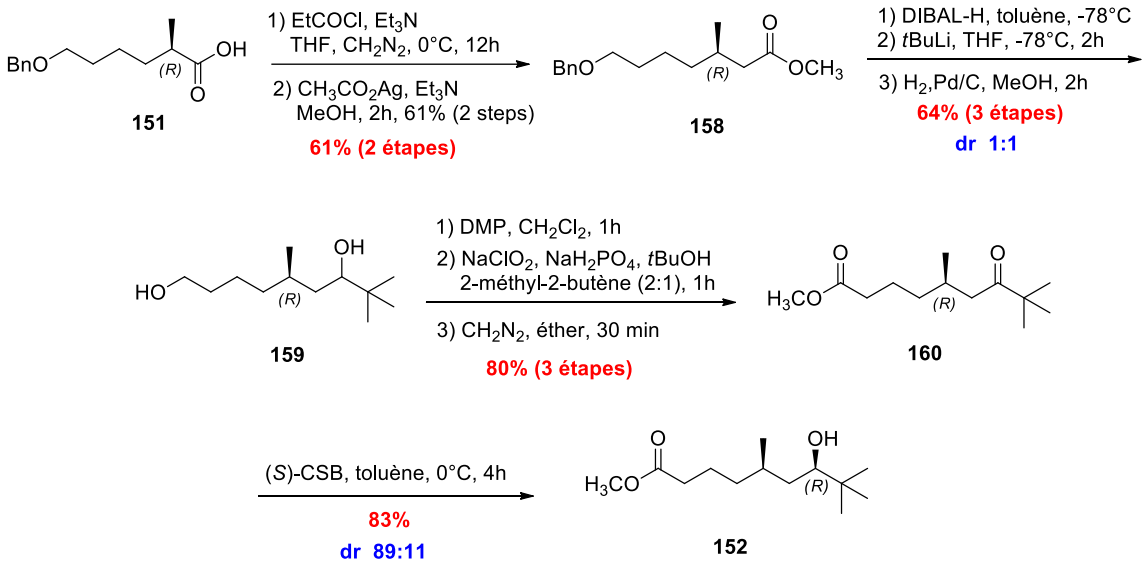


Schéma 102. Synthèse de 152

Après réduction de la fonction ester par le DIBAL-H, addition de *tert*-butylithium sur l'aldéhyde résultant et hydrogénolyse de l'éther de benzyle, le composé **159** est obtenu sous

[84] Meier, H.; Zeller, K. -P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 32-43.

forme de mélange épimérique avec 64% de rendement sur 3 étapes. La fonction alcool primaire est oxydée jusqu'en acide à l'aide du periodidane de Dess-Martin, et d'une oxydation de Pinnick, puis une estérification à l'aide de diazométhane permet ensuite l'obtention du composé **160** avec 80% de rendement sur 3 étapes. Enfin une réduction diastéréosélective est réalisée à l'aide du réactif de Corey-Bakshi-Shibata[85] pour donner le composé **152** avec un ratio diastéréomérique de 89:11 en faveur du composé (*R*,*R*).

II.3.b. Couplage des fragments **151** et **152**- Fin de la synthèse

Les auteurs ont ensuite réalisé une estérification de Yamaguchi entre les fragments **151** et **152**. C'est ainsi que le composé **150** a été obtenu avec 94% de rendement. La saponification par la lithine, suivie d'un couplage avec la méthylamine a permis d'obtenir **161** avec 92% de rendement. L'hydrogénolyse de l'éther benzylique et une oxydation de Swern permettent ensuite d'accéder au précurseur de macrocyclisation **149** qui est obtenu avec un rendement de 85% sur 2 étapes. La dernière étape de cette synthèse consiste en une séquence cyclisation/déshydratation entre la fonction amide secondaire et l'aldéhyde de **149** en présence d'acide trifluoroacétique, permettant la formation du motif *trans N*-méthyl-énamide. Le Palmyrolide A a ainsi été obtenu avec 33% de rendement pour cette dernière étape (Schéma 103).

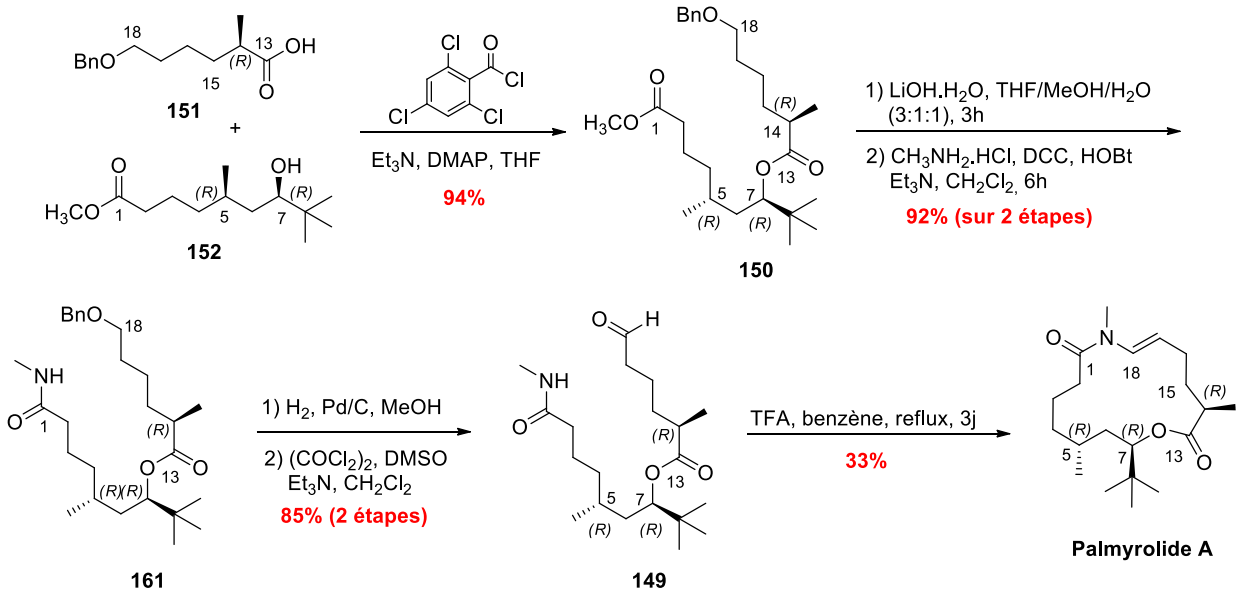


Schéma 103. Couplage de 151 et 152 et fin de synthèse

[85] (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553. (b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.

Le Palmyrolide A a donc été synthétisé par Sudhakar et al. en 21 étapes à partir de l'hexanediol avec un rendement global de 2,3% (Schéma 104).

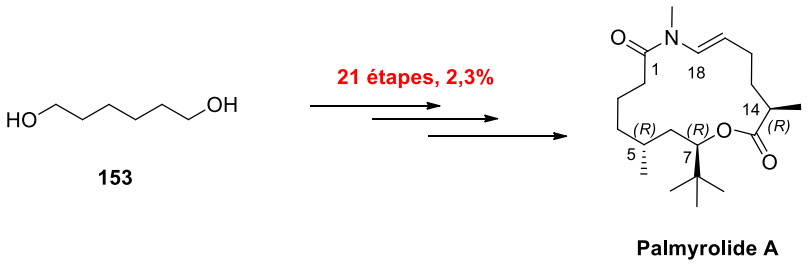


Schéma 104.

II.2.b. Synthèse des isomères syn (5*S*,7*R*,14*R*) et (5*R*,7*S*,14*R*) du Palmyrolide A

La synthèse des deux isomères *syn* (5*S*,7*R*,14*R*) et (5*R*,7*S*,14*R*) du Palmyrolide A utilise l'alcool secondaire racémique **162** qui a été préalablement synthétisé par réaction entre le pivalaldéhyde et l'α-bromoacrylate d'éthyle à l'aide d'une réaction de Reformatsky.[86] En présence d'acide *para*-toluènesulfonique, le composé **(±)-162** cyclise pour donner la lactone correspondante, puis l'hydrogénation de la double liaison externe fournit le composé **163** sous la forme d'un seul diastéréoisomère de configuration *syn* avec un rendement de 92%. La synthèse se poursuit par la réduction de la lactone **(±)-*syn*-163** par le DIBAL-H, suivie d'une oléfination de Wittig avec l'ylure de phosphore permettant d'accéder au composé **(±)-*syn*-164**. L'hydrogénation de la double liaison, puis l'estérification dans les conditions de Yamaguchi avec le fragment **151** conduisent au composé **165** sous la forme d'un mélange inséparable des deux diastéréoisomères **(5*S*,7*R*,14*R*)-165** et **(5*R*,7*S*,14*R*)-165**. La saponification, suivie de l'homologation d'Arndt-Eistert conduit à **166** avec 63% de rendement sur trois étapes. En reprenant la synthèse vue précédemment, les isomères *syn* **(5*S*,7*R*,14*R*)** et **(5*R*,7*S*,14*R*)** du Palmyrolide A ont pu être obtenus après séparation par chromatographie sur colonne (Schéma 105).

[86] (a) Richter, F.; Bauer, M.; Perez, C.; Mössmer, C. M.; Maier, M. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2474-2480. (b) Nagano, H.; Hara, S.*Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4329-4332. (c) Sudhakar, G.; Satish, K.; Raghavaiah, J. *J. Org.Chem.* **2012**, *77*, 10010-10020.

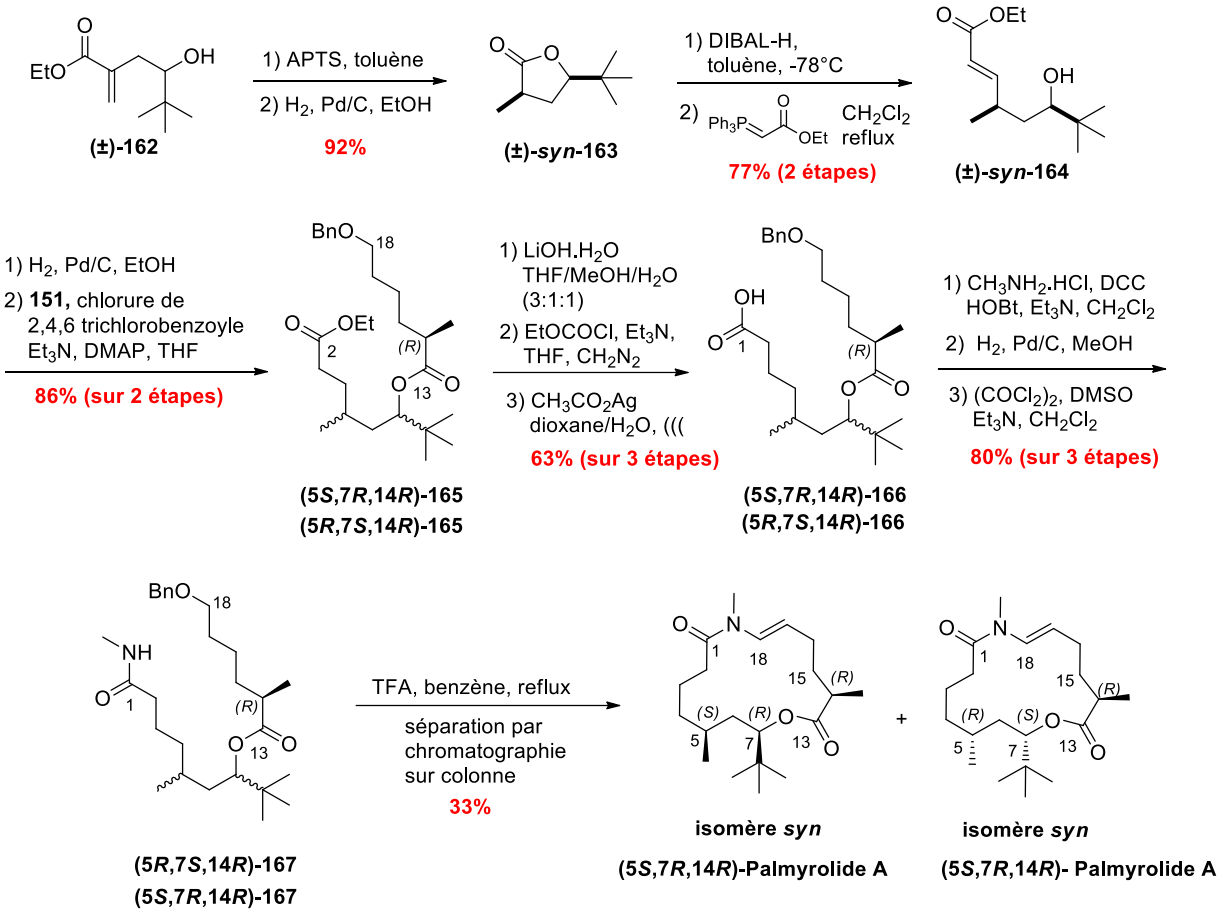


Schéma 105. Synthèse des isomères *syn* du Palmyrolide A

II.2.c. Synthèse des isomères anti (5*R*,7*R*,14*R*) et (5*S*,7*S*,14*R*) du Palmyrolide A

Pour la synthèse des isomères *anti* **(5*R*,7*R*,14*R*)** et **(5*S*,7*S*,14*R*)**, la séquence réactionnelle précédente est modifiée au niveau de la préparation de la lactone **163**. Ainsi l'hydrogénation de **(±)-162** conduit à la lactone **163** sous forme d'un mélange (1:1) des isomères *syn* et *anti*. Ce mélange est soumis à la séquence réactionnelle vue précédemment conduisant au mélange des esters ***syn*-164** et ***anti*-164** (*syn*/*anti*: 1/1). Le mélange des diastéréoisomères *anti* a été séparé des isomères *syn* et a ainsi permis d'accéder aux isomères *anti* **(5*R*,7*R*,14*R*)** et **(5*S*,7*S*,14*R*)** du Palmyrolide A, après quelques étapes d'aménagement fonctionnel et cyclisation selon la voie présentée précédemment (Schéma 106).

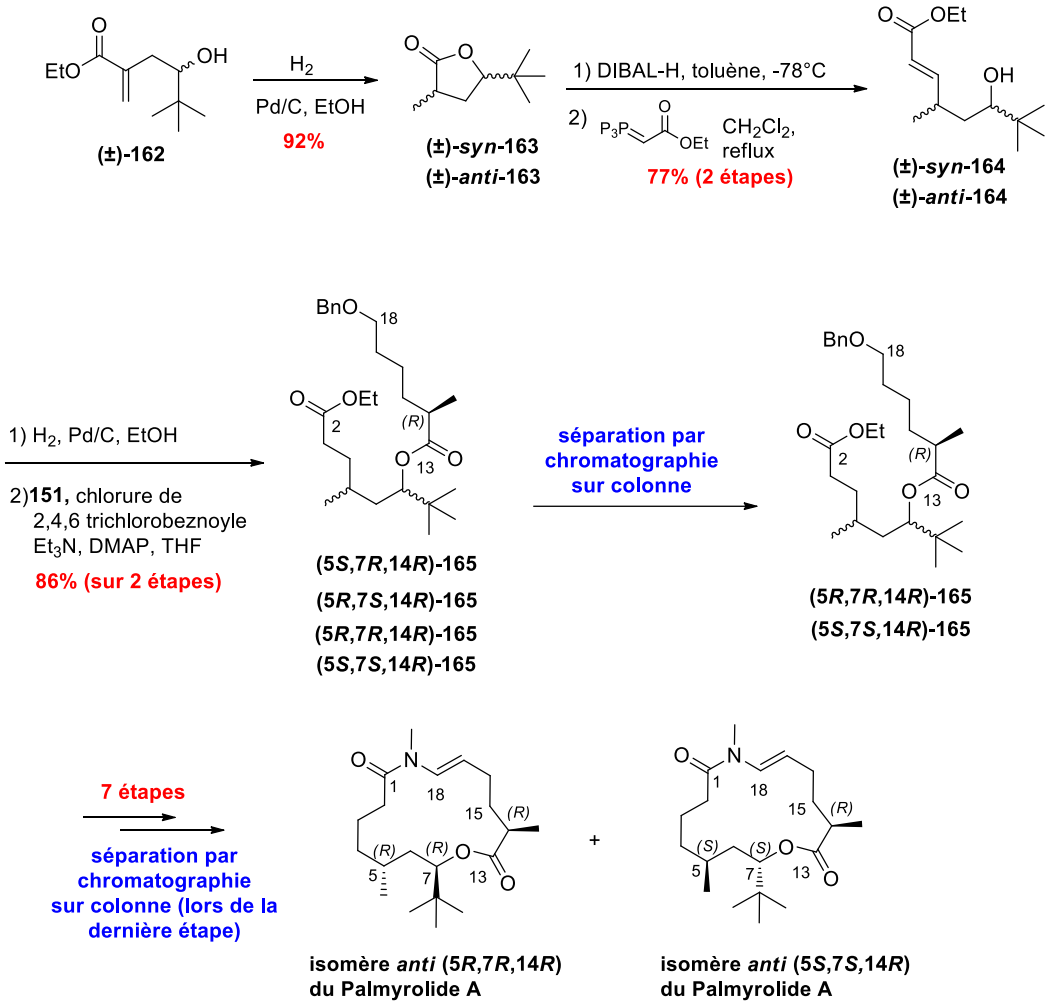


Schéma 106. Synthèse des isomères *anti* du Palmyrolide A

Sudhakar et al. ont donc réalisé la synthèse de quatre isomères du Palmyrolide A, comportant le centre C^{14} de configuration R (Schéma 107).

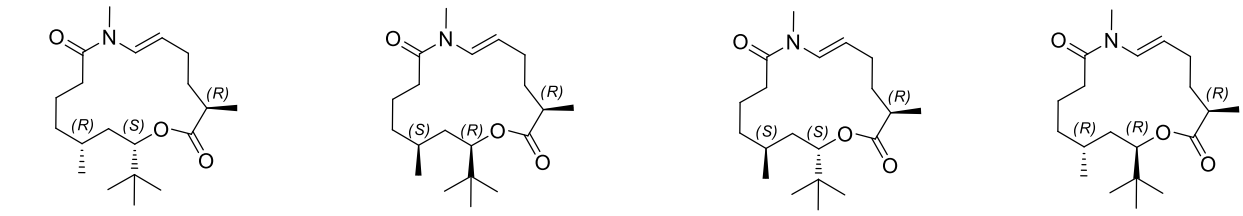


Schéma 107. Synthèse de quatre isomères du Palmyrolide A par Sudhakar *et al.*

II.4. Synthèse de Reddy

En 2013, D. S. Reddy *et al.*ont rapporté la synthèse totale du (*ent)*-Palmyrolide A, ainsi que d'un isomère ***cis*-(5*S*,7*S*,14*S*)**.[87] La synthèse repose sur un couplage de Buchwald à partir de **168** pour la formation du macrocycle. Le composé **168** proviendrait quant à lui d'uneoléfination de Takai[88] à partir de l'aldéhyde **169** pour l'introduction du motif vinyl iodure. L'aldéhyde **169** serait issu d'une estérification de Yamaguchi sur l'alcool **125**, lui-même pouvant résulter d'une homologation de Zhu sur **170**. Enfin le fragment **170** proviendrait de la fonctionnalisation du (*S*)-citronellal (Schéma 108).

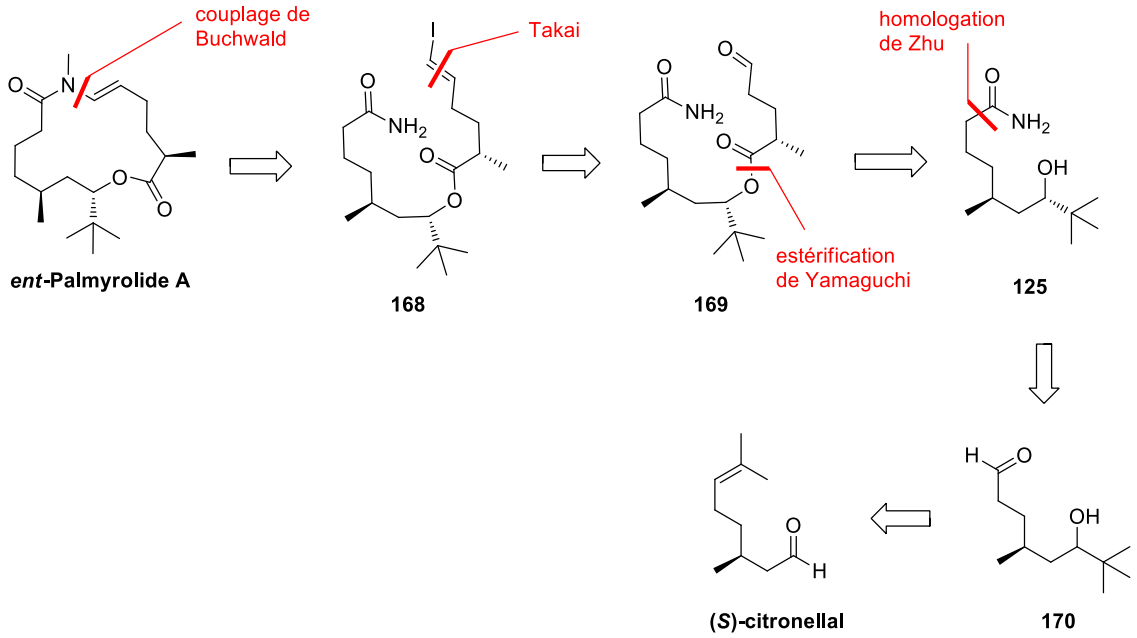


Schéma 108. Rétrosynthèse du (*ent*)-Palmyrolide A par Reddy*et al.*

II.4.a. Synthèse du (ent)-Palmyrolide A

La synthèse débute par l'addition du chlorure de *tert*-butylmagnésium sur le (*S*)-citronellal, suivie d'une ozonolyse et d'une homolagation de Zhu,[89] ce qui permet d'accéder à un mélange 1:1 des alcools épimères **172**. Après séparation des deux diastéréoisomères, le composé ***anti*-125** est alors estérifié avec l'acide carboxylique **173** pour conduire au composé **174** avec 80% de rendement. Une coupure oxydante avec le tétroxyde d'osmium, suivie d'une

[87] Philkhana, S. C.; Seetharamsingh, B.; Dangat, Y. B.; Vanka, K.; Reddy, D. S. *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 3342-3344.
[88] Takai, K.; Nitta, K.; Utitmoto, K. *J. Am, Chem. Soc*. **1986**, *108*, 7408-7410.
[89] Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6926-6927.

oléfination de Takai permet d'obtenir le fragment vinyliodure **168**. Enfin, un couplage de Buchwald entre l'amide primaire et le vinyl ioduresur le composé **168**, suivi d'une *N*-méthylation, permet d'obtenir le composé (*ent)*-Palmyrolide A avec 51% de rendement pour les deux étapes (Schéma 109).

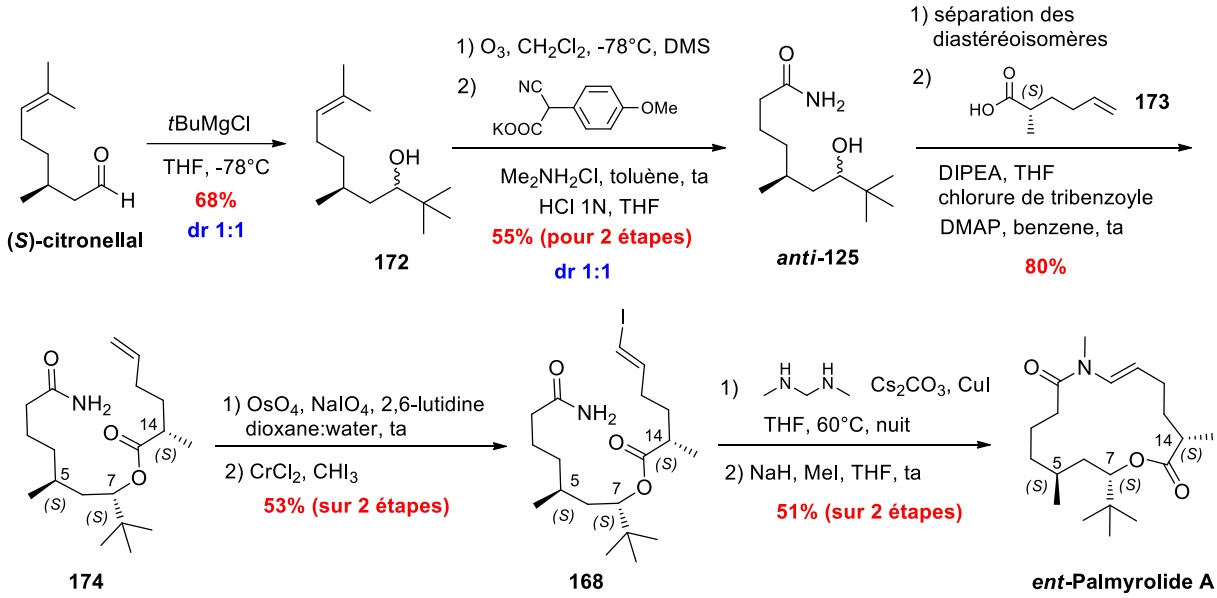


Schéma 109. Synthèse du (*ent)*-Pamyrolide A

Le (ent)-Palmyrolide A a donc été synthétisé en huit étapes à partir de (S)-citronellal, avec un rendement global de 8.1% (Schéma 110).

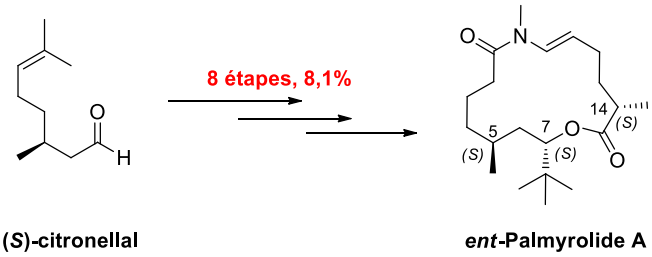
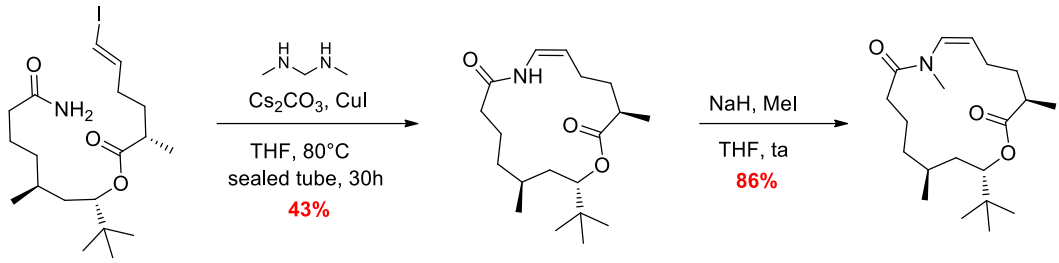


Schéma 110. Résumé de la synthèse du (*ent*)-Palmyrolide A par Reddy*et al.*

II.4.b. Synthèse du *cis*-Palmyrolide A

La synthèse du *cis*-Palmyrolide A débute avec le précurseur **168** sur lequel un couplage de Buchwald, réalisé à 80°C en présence d'iodure de cuivre, de carbonate de césium et de *N*,*N*'-diméthylethylènediamine, conduitau produit ***cis*-175** avecun rendement de 43%.

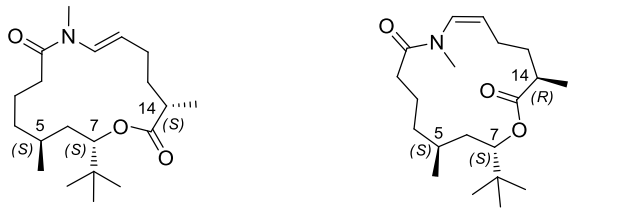
Enfin, une *N*-méthylation sur ce dernier conduit au *cis*-Palmyrolide A avec 86% de rendement. Le produit ***cis*-175** est thermodynamiquement plus stable, car il existe une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène porté par l'atome d'azote et la fonction carbonyle de la lactone (Schéma 111).



168 **cis-175** **cis-Palmyrolide A**

Schéma 111. Synthèse du *cis*-Pamyrolide Apar Reddy*et al.*

D. S. Reddy et al. ont donc synthétisé l'énantiomère du Palmyrolide A ainsi que le composé cis (Schéma 112).



(5*S*,7*S*,14*S*)-Palmyrolide A ***cis*-(5*S*,7*S*,14*S*)-Palmyrolide A**

Schéma 112. Synthèse de deux isomères du Palmyrolide A par Reddy *et al.*

Après avoir exposé les différentes synthèses totales du Palmyrolide A, nous allons présenter dans la suite nos travaux concernant la synthèse totale du Laingolide A, molécule structuralement apparentée au Palmyrolide A.

III. Synthèse totale du Laingolide A

Pour rappel, le Laingolide A et le Palmyrolide A présentent des motifs structuraux communs, comme le motif *N*-méthyl-énamide de configuration *trans*, une fonction lactone ainsi que trois centres stéréogènes porteurs de substituants méthyle ou *tert*-butyle. Cependant,

contrairement au Palmyrolide A, la configuration relative et absolue des trois centres stéréogènes du Laingolide A reste encore indéterminée (Schéma 113).

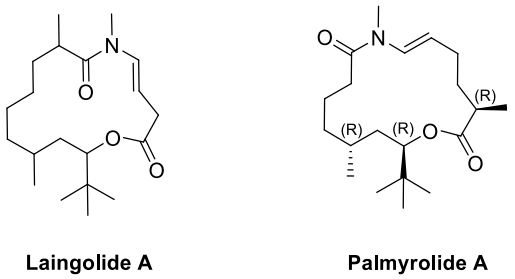


Schéma 113. Structures du Laingolide A et du Palmyrolide A

Bien qu'à ce jour les activités biologiques du Laingolide A restent inconnues, on peut supposer que par sa similitude structurale avec le Palmyrolide A, celui-ci pourrait présenter des activités biologiques intéressantes.

Afin de déterminer la configuration relative du Laingolide A, nous avons choisi dans un premier temps de synthétiser en version racémique les quatre diastéréoisomères de ce composé, afin de comparer ensuite leurs données RMN avec celles de la molécule naturelle (Schéma 114).

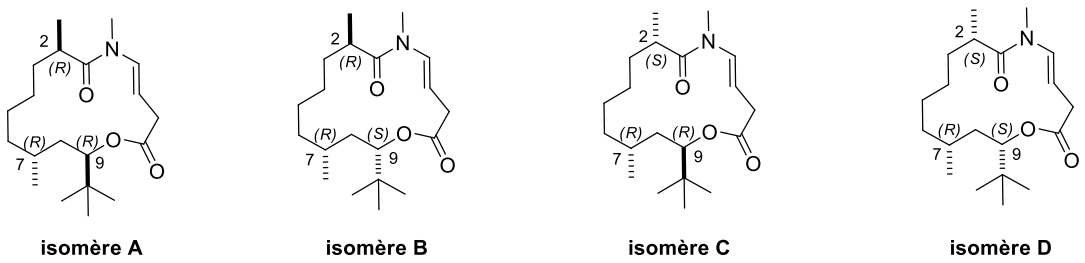


Schéma 114. Structures des quatre diastéréoisomères du Laingolide A

III.1. Rétrosynthèse du Laingolide A

Nous avons choisi dans un premier temps de préparer l'isomère A du Laingolide A en nous basant pour cela sur la configuration relatie du Palmyrolide A. Dans l'approche rétrosynthétique que nous avons envisagée, l'étape-clé de formation du macrocycle reposerait sur un couplage de Buchwald intramoléculaire à partir du composé **176**. Ce dernier serait issu

d'une estérification de Yamaguchi[90] entre l'acide carboxylique **177** et l'alcool **178**. Celui-ci pourrait quant à lui résulter de l'ouverture de la lactone **179**, issue de l'hydrogénation et de la méthylation diastéréosélective du composé **180**. Ce dernier serait préparé par une réaction tandem dimérisation croisée/réaction d'oxonia-Cope entre la cétone *β,γ*-insaturée **181** et le pivalaldéhyde **127** (Schéma 115).

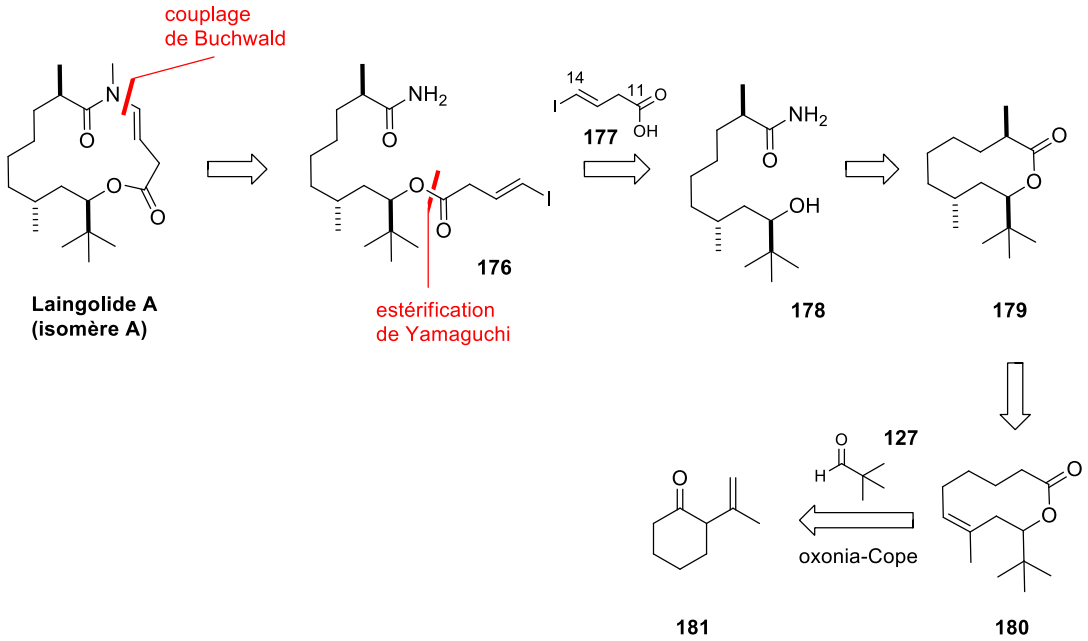


Schéma 115. Rétrosynthèse envisagée pour le Laingolide A

III.2. Préparation du fragment C¹¹-C¹⁴ du Laingolide A

La synthèse du composé **177** correspondant au fragment C^{11}-C^{14} du Laingolide A commence par la protection de l'alcool homopropargylique **133** sous forme d'éther silylé **182**. Une réaction d'hydrozirconation/iodation utilisant une quantité stoechiométrique du réactif de Schwartz Cp_2ZrHCl[91] conduit ensuite au *trans* vinyl iodure **183** (Schéma 116).[92]

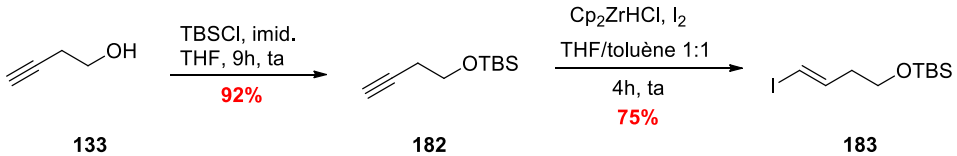


Schéma 116. Synthèse du composé 183

[90] Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
[91] Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116.
[92] Germain, J.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5269-5278.

La synthèse se poursuit par la déprotection du composé **183** en alcool **132** à l'aide de TBAF, suivie de l'oxydation en acide dans les conditions de Jones (trioxyde de chrome en présence d'acide sulfurique). Le fragment C^{11}-C^{14} **177** est ainsi obtenu avec un rendement global de 43% sur les deux étapes (Schéma 117).

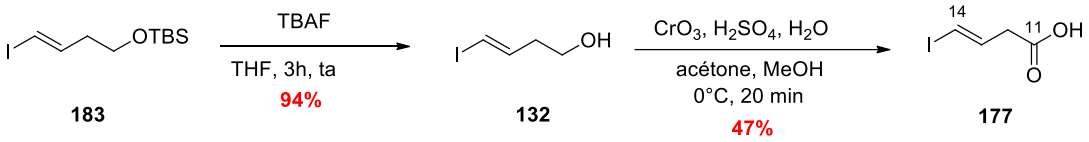


Schéma 117. Synthèse du fragment C^{11}-C^{14}

*L'acide carboxylique **177** a donc été synthétisé en quatre étapes à partir du 3-butyn-1-ol avec un rendement global de 30% (Schéma 118).*

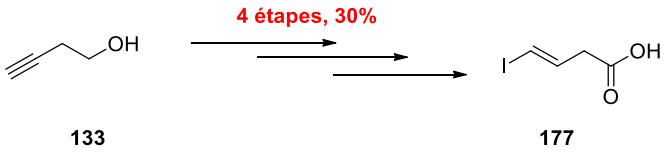


Schéma 118. Synthèse du fragment C^{11}-C^{14}

III.3. Préparation du fragment C^1-C^9 du Laingolide A

La synthèse du fragment C^1-C^9 débute par l'ouverture de l'époxycyclohexane **184** par l'isopropénylcuprate formé *in situ* par réaction du bromure d'isopropénylmagnésium avec le bromure de cuivre, selon les conditions décrites par L. Barriault.[93] L'alcool homoallylique **185** souhaité est ainsi obtenu avec un rendement de 78%. L'oxydation de ce dernier par le chlorochromate de pyridinium permet ensuite d'accéder à la cétone *β,γ*-insaturée **181** correspondante avec un rendement de 81% (Schéma 119).

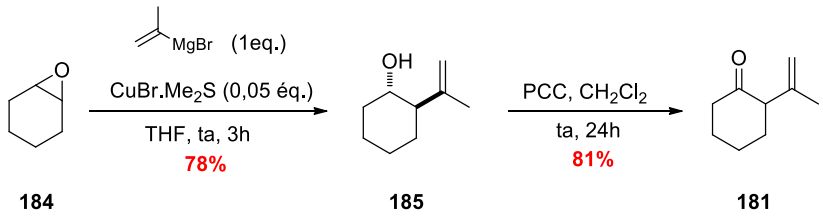


Schéma 119. Synthèse de la cétone β-γ-insaturée 181

[93] Warrington, J.-M.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4589-4592.

La synthèse se poursuit par une réaction tandem dimérisation croisée/réaction d'oxonia-Cope entre la cétone *β,γ*-insaturée **181** et le pivalaldéhyde **127**, permettant un agrandissement de cycle et la formation d'une macrolactone. Cette réaction, récemment décrite Q. Wang et A. Goeke permet d'accéder à partir d'une cétone *β,γ*-insaturée et d'un aldéhyde, à des lactones homoallyliques de manière diastéréosélective.[94]

Les auteurs ont ainsi décrit une nouvelle méthode générale d'allylation stéréosélective pour laquelle l'unité allylique n'est pas delivrée par un réactif organométallique pour générer l'alcoolate homoallylique, mais *via* une dismutation croisée d'une cétone *β,γ*-insaturée avec un aldéhyde pour conduire à un ester homoallylique (Schéma 120). Contrairement à la réaction de Tischenko croisée,[95] cette dismutation de deux dérivés carbonylés différents n'est pas le résultat d'un transfert d'hydrure, mais d'un réarrangement d'oxonia-Cope pour former des esters homoallyliques ou des lactones.

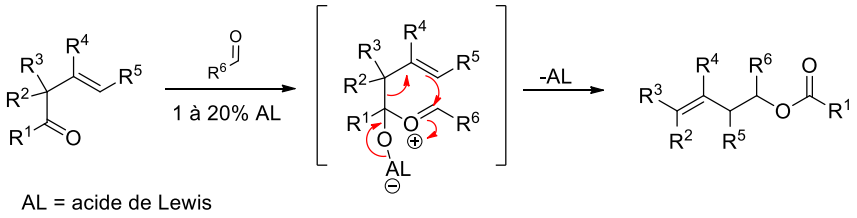


Schéma 120. Réaction tandem dimérisation croisée/réaction d'oxonia-Cope

La stéréochimie de la réaction a été étudiée en détail à l'aide de calculs théoriques pour la réaction du composé **(1*R*,3*R*,6*S*)-186** énantiopuravec l'acétaldéhyde en présence de trifluorure de bore dans le dichloroéthane. Seul le composé **(*S*)-187** est obtenu avec 82% de rendement. Les configurations relative et absolue du composé **(*S*)-187** ont été déterminées par dichroïsme circulaire et par diffraction des rayons X. En parallèle, des études théoriques ont permis de prédire que la réaction devait passer par un état de transition de type chaise plutôt que bateau ($\Delta\Delta H^{\neq}$ = 7,6 kcal.mol^{-1}entre les deux conformations). D'autre part, l'état de transition **I** est plus stable que **II** ($\Delta\Delta G^{\neq}$ = 3,5 à 4,8 kcal.mol^{-1}selon le modèle théorique utilisé), ce qui explique pourquoi le composé **(*R*)-187** ne se forme pas (Schéma 121).

[94] Zou, Y.; Ding, C.; Zhou, L.; Li, Z.; Wang, Q.; Schoenebeck, F.; Goeke, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5647-5651.
[95] (a) Hoshimoto, M.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4668-4671. (b) Dzik, W. I., Goossen, L. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11047-11049.

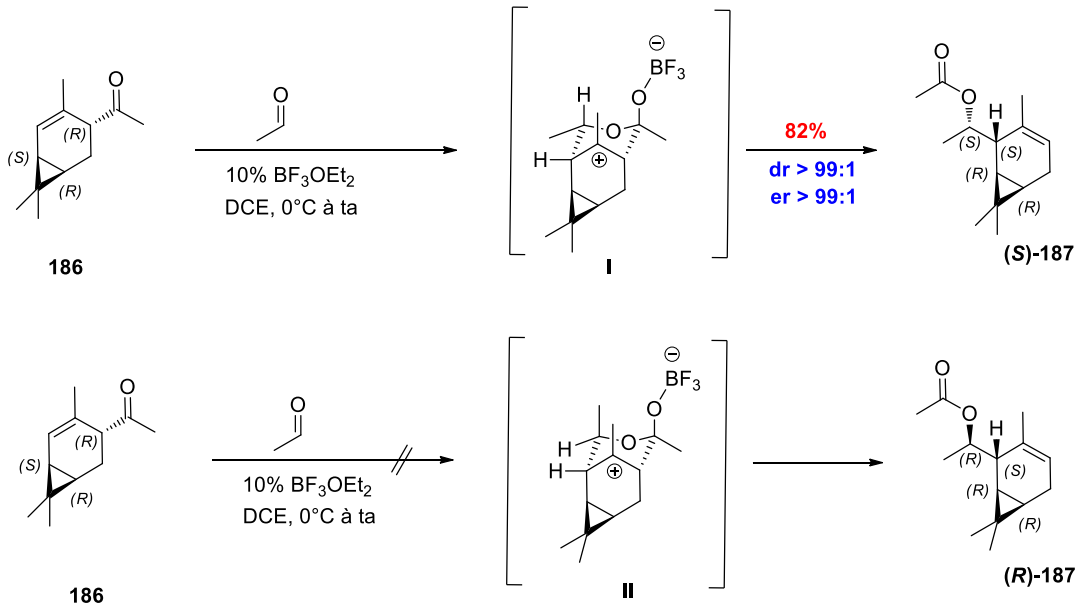
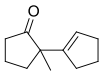
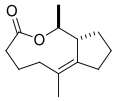
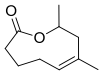
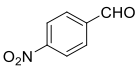
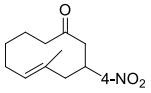
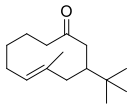
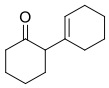
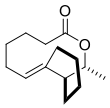
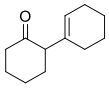
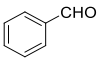
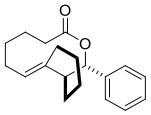
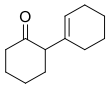
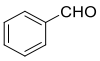
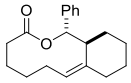
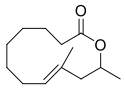
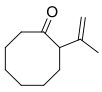
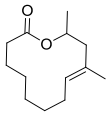
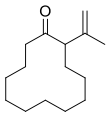
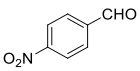
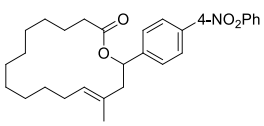


Schéma 121. Réaction tandem dimérisation croisée/réaction d'oxonia-Cope

En reliant R^1 à R^2 ou R^3 par une chaîne carbonée de longueur variable, les auteurs ont montré qu'il était possible également d'accéder, à partir d'une cétone cyclique *β,γ*-insaturée et d'un aldéhyde, à des lactones homoallyliques de manière diastéréosélective (Schéma 120, Tableau 9). Cette réaction tandem dimérisation croisée/oxonia-Cope n'est pas une macrolactonisation dans le sens classique (cyclisation intramoléculaire *via* un ester activé) mais plutôt un agrandissement de cycle [n+4] de cétones cycliques 2-vinyl substituées. En utilisant cette méthode, des macrolactones de 9 à 16 chaînons ont ainsi été préparés (Tableau 9).

Les rendements et les sélectivités dépendent principalement de la taille du cycle formé et de la température de la réaction. Une haute sélectivité *Z* au niveau de la configuration de la double liaison a été observée pour les lactones à 9 chaînons (entrées 1 et 2), même à 0°C. Par ailleurs, le substituant méthyle dans le composé bicyclique **2a** est exclusivement en position *anti*. Cette excellente diastéréosélectivité a également été observée pour les homologues supérieurs **2e-g**, quelque soit la configuration de la double liaison dans le produit final (entrées 5 à 7). La double liaison dans les lactones deplus grande taille de cycle adopte préférentiellement une configuration *E*, bien que la sélectivité dépende également de la température de la réaction. Cette influence est particulièrement mise en évidence avec la réaction de la cétone **1d** avec le benzaldéhyde. Alors que le composé *E* est majoritairement obtenu à –20°C (entrée 6), la sélectivité inverse est observée à des températures plus élevées (entrée 7).

Tableau 9.Formation de macrolides par agrandissement de cycle [n+4].

entrée	Substrat	Aldéhyde	AL (20 mol%)	T (°C)	Produit	Rdt(%)	*E*/*Z*[a]
1	 **1a**		$SnCl_4$	0	 **2a**	83	<1:99[b]
2	 **1b**		$SnCl_4$	0	 **2b**	35	<1:99[c]
3	 **1c**		BF_3OEt_2	–20	 **2c**	97	96:4
4	 **1c**		BF_3OEt_2	–20	 **2d**	90	82:18
5	 **1d**		BF_3OEt_2	–20 –70	 **2e**	93 88	90:10[b] 85:15[b][d]
6	 **1d**		BF_3OEt_2	–20	 **2f**	84	86:14[b]
7	 **1d**		BF_3OEt_2	0 à ta	 **2g**	74	15:85[b]
8	 **1e**		BF_3OEt_2	0	 **3h**	72	58:42
9	 **1f**		$SnCl_4$	0	 **2i**	52	62:38
10	 **1g**		BF_3OEt_2	–20	 **2j**	94	92:8

Conditions: cétone **1** (10 mmol), aldéhyde (12 mmol), BF_3OEt_2 ou $SnCl_4$ (2.0 mmol) dans CH_2Cl_2 (20 mL)
[a] Ratios *E/Z* déterminés par GC ou RMN. [b] *syn/anti* 1:99. [c] Rendement faible à cause de l'isomérisation de la double liaison de **1b** pour donner le produit conjugué. [d] Réaction réalisée sur une échelle de 100 g.

Pour la suite de la synthèse du Laingolide A, nous avons donc réalisé une réaction tandem dimérisation croisée/réaction d'oxonia-Cope entre le composé **181** précédemment synthétisé et 1,2 équivalents de pivalaldéhyde **127**, en présence de triflorure de bore dans le dichloroéthane, ce qui permet d'accéder aux lactones **(*E*)-180** et **(*Z*)-180.** Ce réarrangement se produit avec 91% de rendement et une bonne diastéréosélectivité *E*/*Z* 82:18 conformément aux résultats obtenus par Goeke et Wang (Schéma 122).

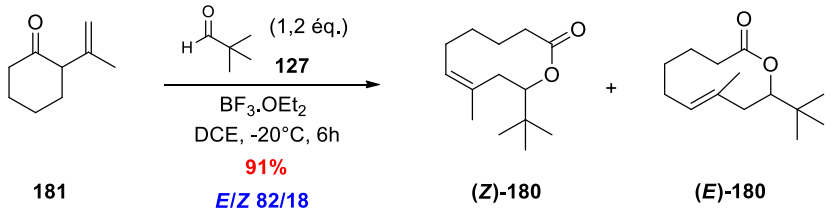


Schéma 122. Synthèse des lactones (*E*)-180 et **(*Z*)-180**

Le mécanisme de la réaction tandem dimérisation croisée/réaction d'oxonia-Cope entre la cétone **181** et le pivalaldéhyde est donné dans le schéma ci-dessous (Schéma 125). Après activation de la fonction cétone par le trifluorure de bore, l'attaque nucléophile de l'oxygène de l'aldéhyde sur le carbone activé de la cétone conduit ainsi à un ion oxycarbénium sur lequel un réarrangement sigmatropique permet la formation de la lactone à 10 chaînons comportant une double liaison trisubstituée (Schéma 123).

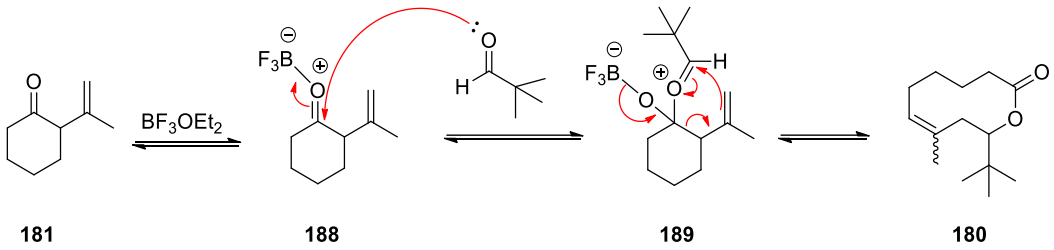


Schéma 123. Réaction tandem dimérisation croisée/réaction d'oxonia-Cope entre 181 et le pivalaldéhyde

La stéréosélectivité de ce réarrangement a été étudiée par Goeke et Wang pour la formation des cycles à dix chaînons. Ainsi le composé **(*R*)-181** (99% ee) a été soumis à une réaction tandem dimérisation croisée/oxonia-Cope avec le benzaldéhyde en présence de $BF_3.OEt_2$ pour conduire à un mélange (4:1) des composés **(*E*)-(*S*)-190** et **(*Z*)-(*R*)-190** (Schéma 124).

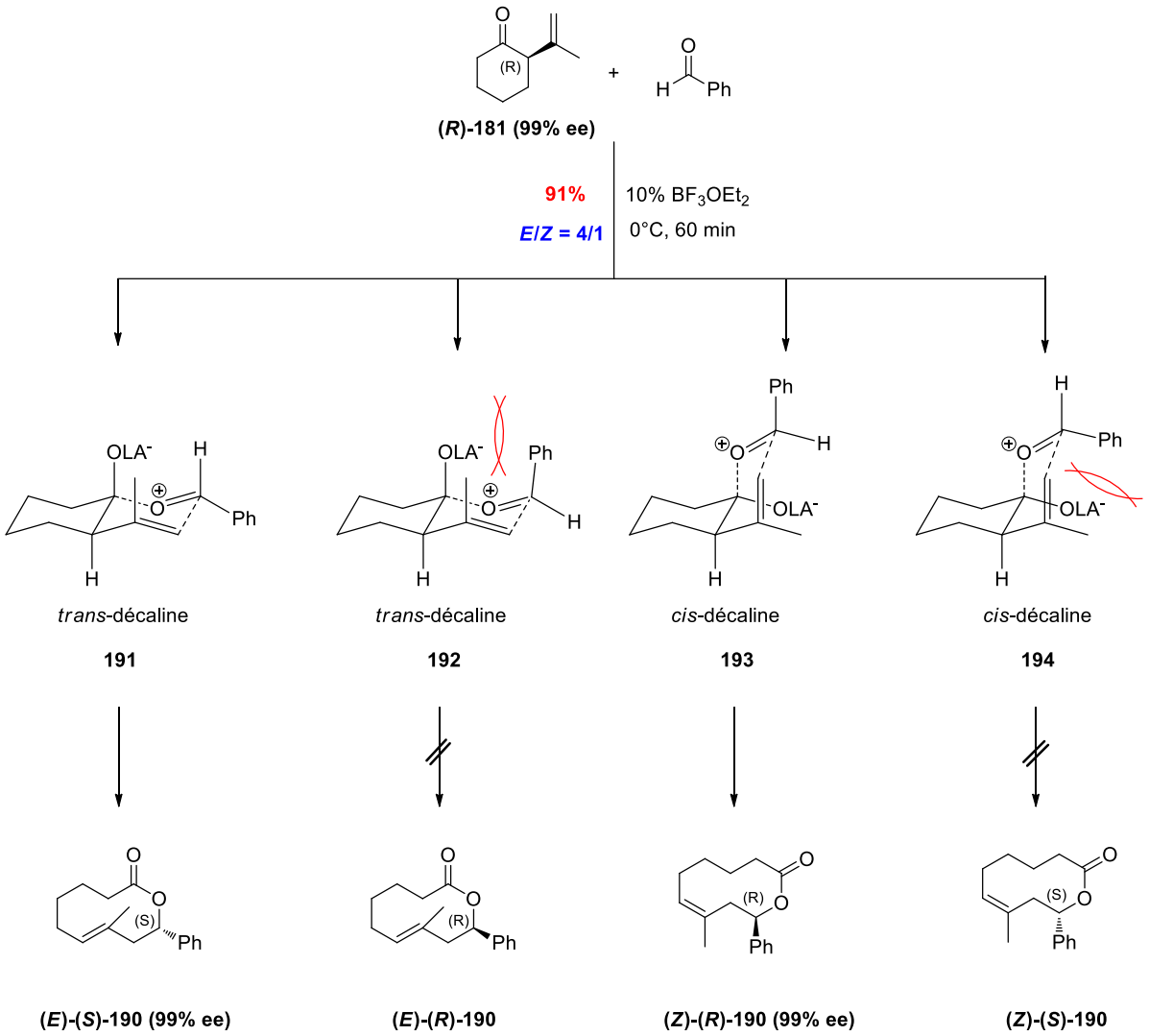


Schéma 124. Transfert de chiralité dans les lactones à 10 chaînons

Le fait que l'information chirale ait été complètement transférée, probablement *via* l'espèce *trans*-décaline **191**, à l'isomère majoritaire **(*E*)-(*S*)-190**, exclut la formation d'un ion oxocarbénium **192**,[96] qui aurait généré le produit **(*E*)-(*R*)-190**. En ce qui concerne la formation du composé **(*Z*)-(*R*)-190**, la possibilité d'une isomérisation du substrat **(*R*)-181** ou du produit **(*E*)-(*S*)-190** est à exclure car aucun de ces deux composés ne présente de signes d'isomérisation après traitement avec $BF_3.OEt_2$ ou $SnCl_4$ dans les conditions de la réaction.Ainsi, l'isomère *Z* doit provenir de la *cis*-décaline **193**, qui conduit à l'isomère **(*Z*)-(*R*)-190** de configuration absolue opposée. Là encore, l'intervention d'un ion oxocarbénium **194** peut être exclue car ce dernier aurait conduit à une racémisation partielle via la formation de l'isomère **(*Z*)-(*S*)-190**.

[96] Cremer, D.; Gauss, J.; Childs, R. F.; Blackburn, C. *J. Am. Chem. Soc*. **1985**, *107*, 2435-2441.

Disposant des lactones **(*E*)-180** et **(*Z*)-180**, nous avons soumis le mélange 82/18 précédemment obtenu à une réaction d'hydrogénation en présence de Pd/C.[97] De façon surprenante, la réaction conduit à un seul diastéréoisomère **195** avec un très bon rendement de 91% (Schéma 125).

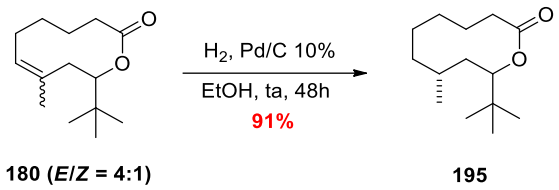


Schéma 125. Hydrogénation du mélange (*E*)-180 et (*Z*)-180

Pour vérifier la stéréoconvergence de cette réaction, les deux isomères **(*E*)-180** et **(*Z*)-180** ont été séparés et l'hydrogénation réalisée sur l'isomère *Z* seul a conduit à nouveau au même diastéréoisomère **195** que précédemment avec un rendement de 90%.

Une expérience NOESY effectuée sur le composé **195** a permis de mettre en évidence une relation *anti* entre le groupement méthyle en C^7 et le substituant *tert*-butyle en C^9.

En effet, sur le spectre NOESY correspondant, on observe une tâche de corrélation entre le proton H_9 et les protons H_{12} du méthyle porté en C^7, ce qui signifie une relation *cis* entre le méthyle en C^7 et le proton porté par le carbone C^9, donc une relation *trans* entre le méthyle en C^7 et le groupement *tert*-butyle en C^9 (Figure 7).

[97] White, J.-D.; Shin, H.; Kim, T.-S.; Cutshall, N.-S. *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 2404-2419.

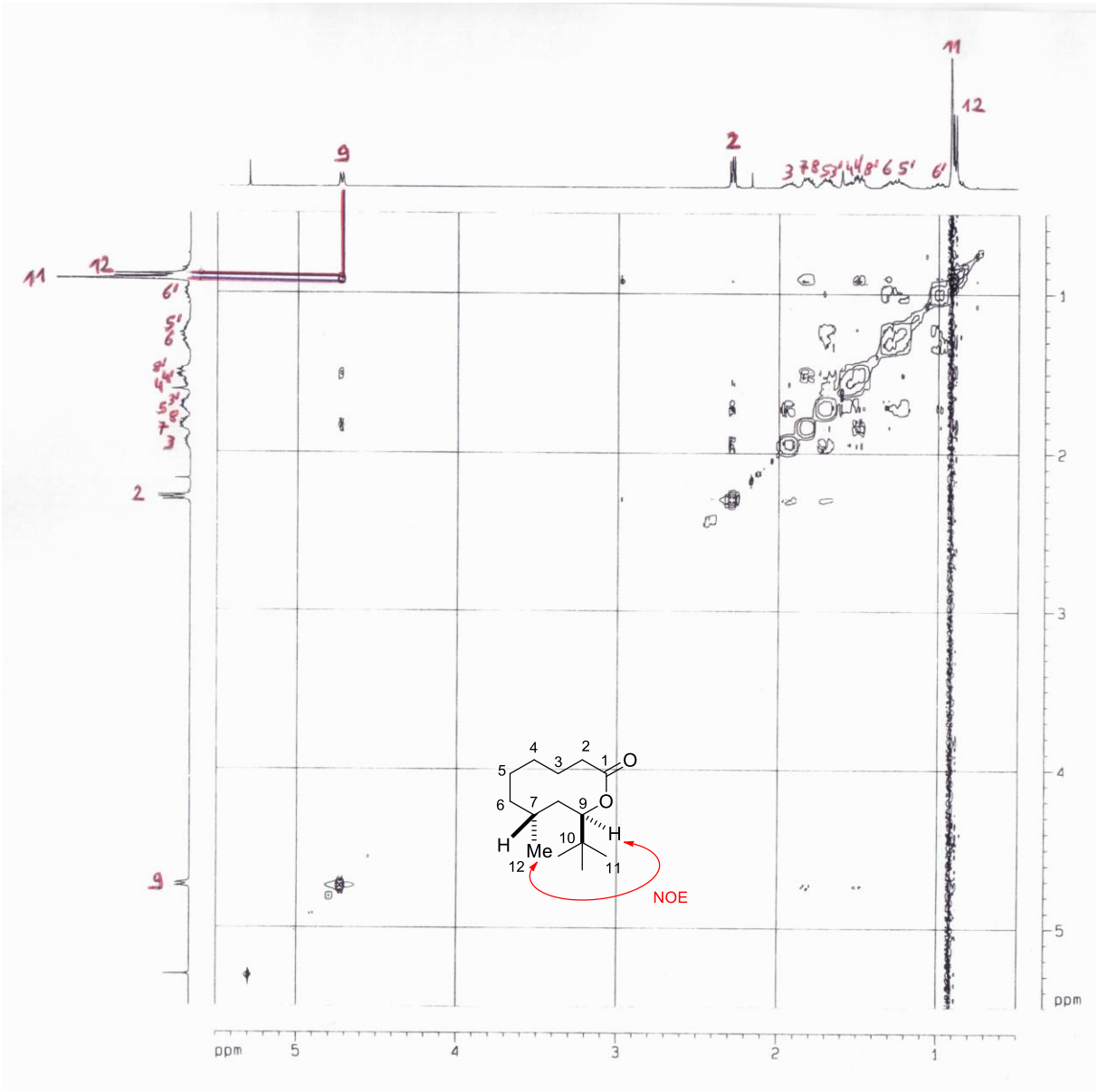
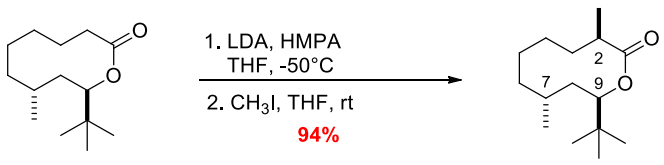


Figure 7. Spectre NOESY du composé 195

La méthylation de la lactone **195** précédemment obtenue, en présence de LDA, de HMPA et d'iodométhane a permis d'obtenir le composé **179** sous la forme d'un unique diastéréoisomère (Schéma 126).



195 **179**

Schéma 126. Méthylation diastéréosélective de 195

Des études NOESY réalisés sur le composé **179**, ne nous ont pas permis d'attribuer la configuration relative pour le nouveau centre stéréogène créé en C^2. En effet le spectre NOESY obtenu permet bien de confirmer la relation *trans* entre le méthyle en C^7 et le groupement *tert*-butyle en C^9 mais n'apporte pas d'informations sur la relation entre le méthyle en C^2 et le groupement *tert*-butyle en C^9 (Figure 8).

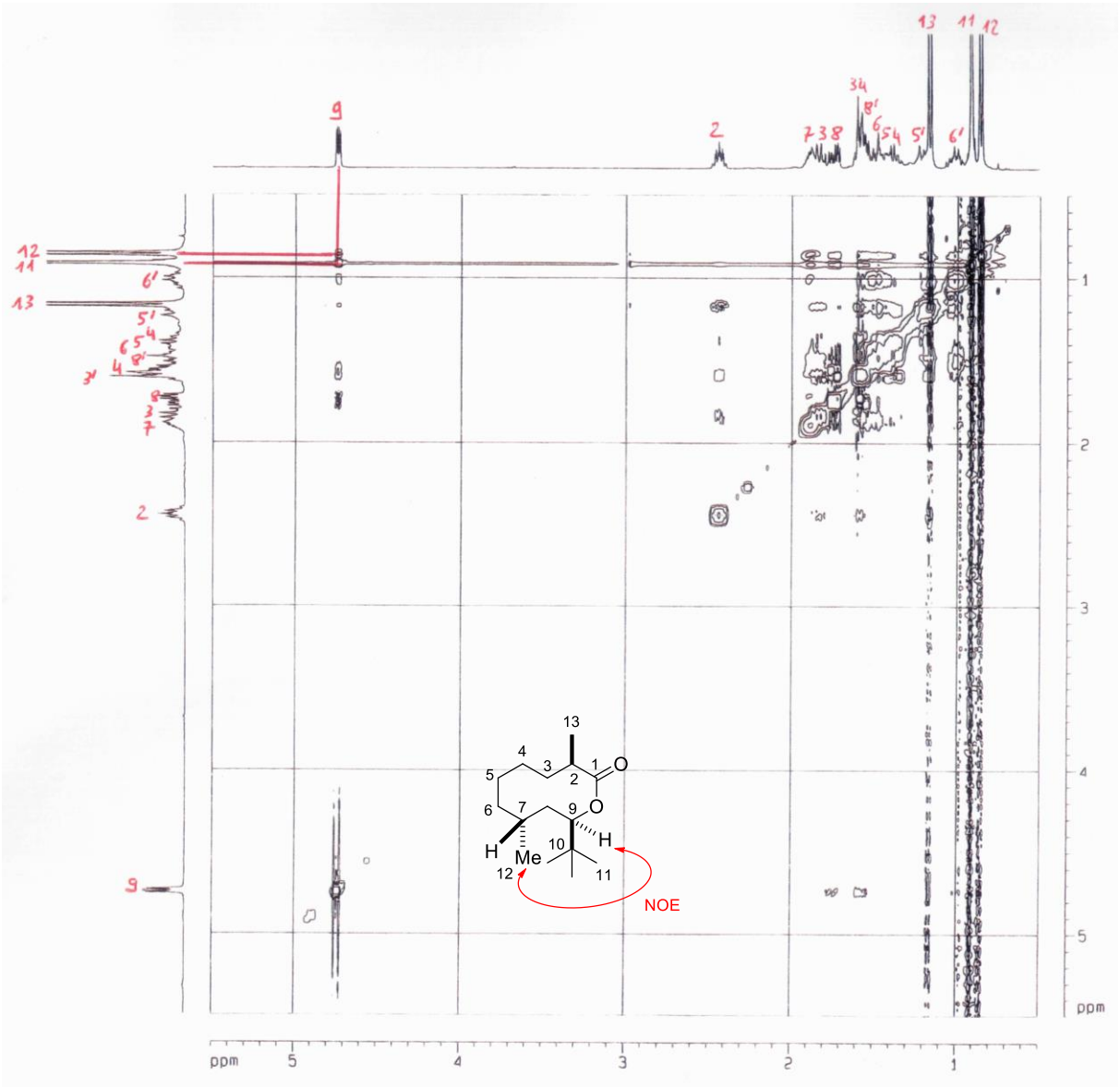


Figure 8. Spectre NOESY du composé 179

Cependant, en nous appuyant sur les travaux réalisés par W.-C Still et I. Galynker[98] concernant le rôle des propriétés conformationnelles de macrocycles sur le cours stéréochimique de la réaction, nous avons attribué une relation *cis* entre le substituant méthyle

[98] Still, W.-C; Galynker, I. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981-3996.

en C^2 et le groupement *tert*-butyle en C^9. En effet, Still et Galynker ont étudié notamment la diastéréosélectivité de la réaction de méthylation de lactones à 10 chaînons substituées par un groupement méthyle en positions C^7, C^8 ou C^9 (Schéma 127).

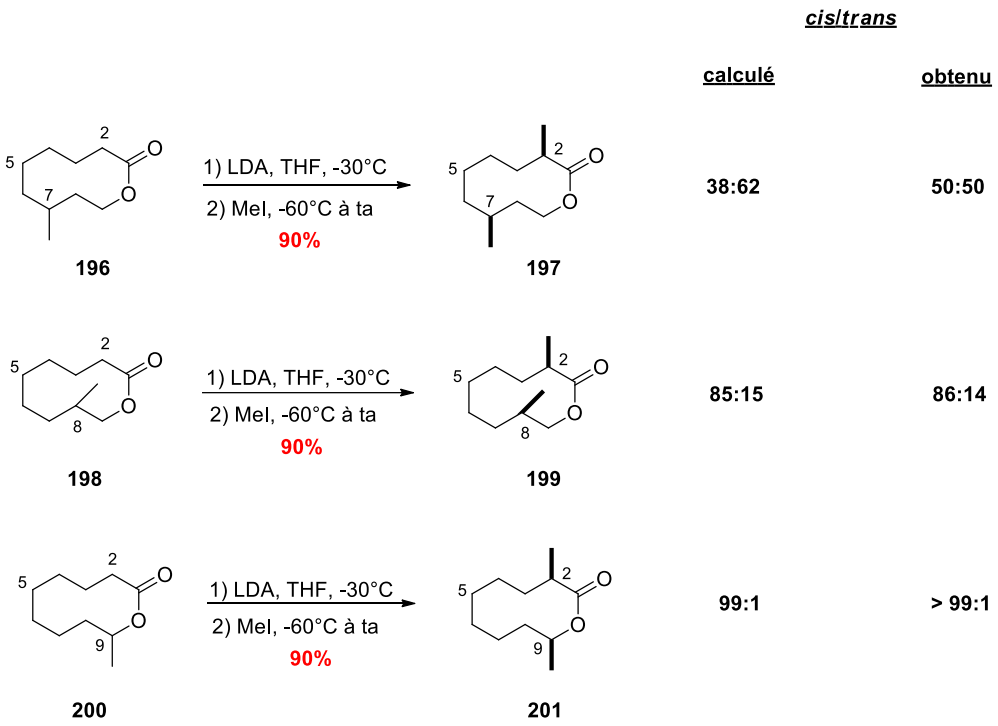
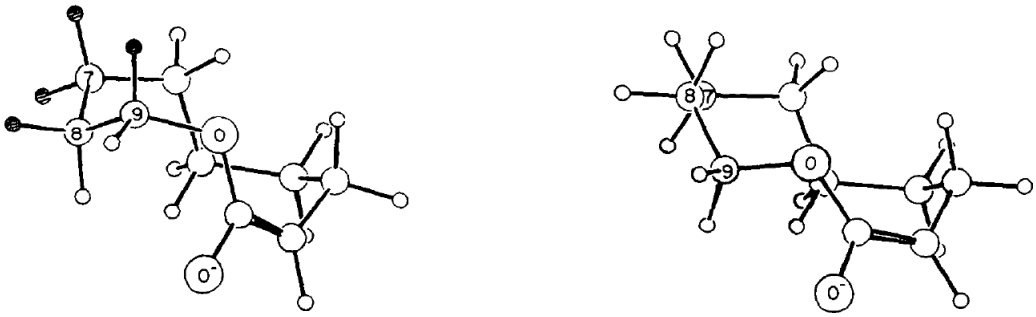


Schéma 127. Méthylation diastéréosélective de lactones substituées

Avec la lactone **196** substituée en position 7 par un méthyle, ils obtiennent un mélange 50:50 des produits *cis*- et *trans*-**197**. Si la lactone est substituée en position 8 (lactone **198**), la sélectivité de la méthylation s'en trouve augmentée avec un rapport de 86:14 en faveur du produit ***cis*-199**, jusqu'à obtenir exclusivement le produit ***cis*-201** lorsque que la lactone est substituée en position 9 (lactone **200**). On voit clairement à travers cet exemple, que la stéréosélectivité chute lorsque la distance entre l'énolate et le centre stéréogène augmente. Pour expliquer la sélectivité observée, les auteurs ont proposé que la formation du produit majoritaire fait intervenir la conformation la plus stable de l'énolate de la lactone à 10 chaînons, à savoir la conformation *bateau-chaise-bateau* (BCB), plus stable que la conformation *chaise-chaise-bateau* (CCB). Ainsi, pour l'énolate de la lactone **200**, la conformation BCB est plus stable de 0,8 kcal/mol par rapport à la conformation CCB (Figure 9). En effet, la substitution axiale du groupement méthyle sur la conformation BCB engendre une interaction 1,3 Me/H qui sera préférable par rapport à la forte interaction 1,3 Me/O^- engendrée parla substitution équatoriale sur la conformation CCB.



BCB (22.5 kcal/mol) **CCB** (23.3 kcal/mol)

Figure 9. Conformations BCB et CCB pour l'énolate de la lactone 200[99]

Dans les deux cas, le produit 2,9-diméthylé obtenu sera de configuration *cis* (Schéma 128).

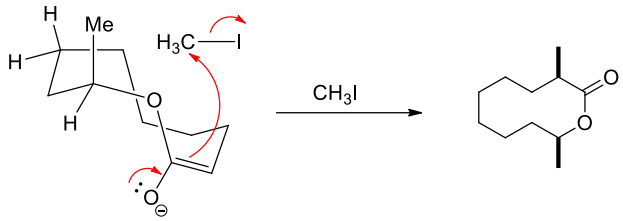


Schéma 128.

En supposant que ces considérations peuvent s'appliquer au cas de la lactone **195** substituée par un groupement méthyle en C^7 et un groupement *tert*-butyle en C^9, on peut alors envisager que c'est la conformation BCB qui sera favorisée et qui conduira au produit **179** avec une relation *cis* entre les groupements méthyle en C^2 et *tert*-butyle en C^9 (Schéma 129).

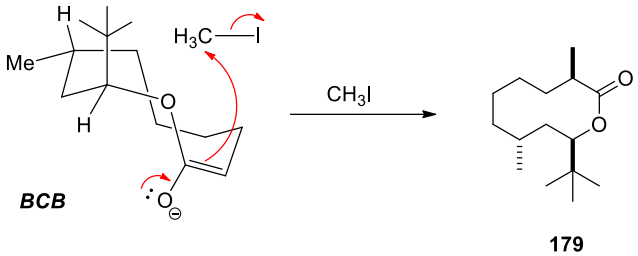


Schéma 129.

Pour la suite de la synthèse du fragment C^1-C^9, différents essais d'ouverture de la lactone **179** par l'ammoniac[100,101] ou la méthylamine pour obtenir les amides **178** ou **204**

[99] Figures extraites de la référence 98.

correspondants ont été réalisés, mais n'ont pas permis d'obtenir les amides souhaités (Schéma 130).

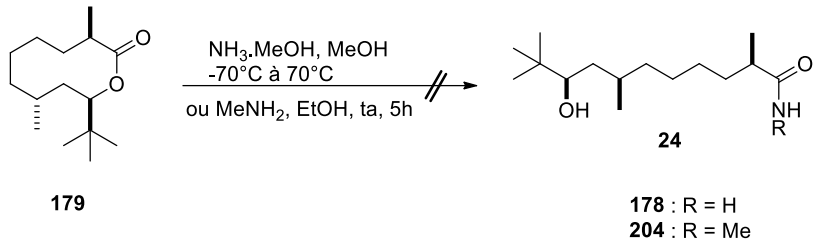


Schéma 130. Essais d'ouverture de la lactone 179

En effet, la réaction effectuée en présence d'une solution d'ammoniac dans le méthanol à –70°C n'a pas permis d'obtenir de conversion. L'augmentation de la température à 0°C puis à 70°C n'apporte pas d'amélioration. Par ailleurs, l'utilisation de méthylamine dans l'éthanol n'a pas conduit non plus à l'amide **204** souhaité.

La formation directe de l'amide *via* l'ouverture de la lactone n'étant pas possible, nous avons envisagé de procéder en deux étapes *via* l'ouverture de la lactone par le méthanol,[102,103] suivie de la conversion de l'ester **205** résultant en amide **178** (Schéma 131).

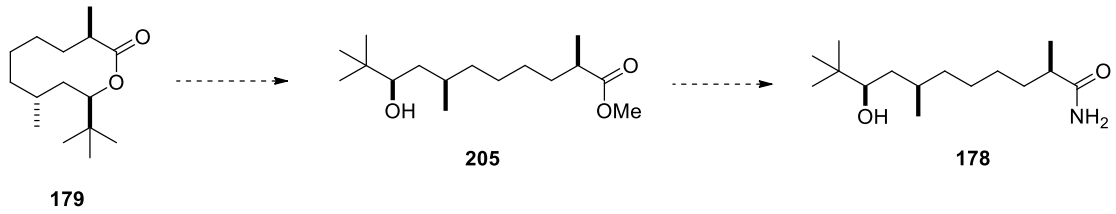


Schéma 131. Voie d'accèsà la lactone 179

Cependant, les essais d'ouverture de la fonction lactone **179** par le méthanol pour conduire au composé **205** se sont révélés infructueux. En effet, l'utilisation de méthanol et de carbonate de potassium a conduit à des produits de dégradation tandis qu'aucune conversion n'est observée en présence de MeOH/MeONa.

La résistance de cette fonction lactone à l'ouverture est due principalement à la présence du groupement *tert*-butyle sur le carbone C^9, qui par la gêne stérique apportée, empêche l'hydrolyse de celle-ci. Ce problème avait également été rencontré par W. H.

[100] Ichikawa, S.; Shuto, S.; Minakawa, N.; Marsuda, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1368-1375.
[101] Ichikawa, S.; Minakawa, N.; Shuto, S.; Tanaka, M.; Sasaki, T.; Matsuda, A. *Org. Biomol. Chem*. **2006**, *4*, 1284-1296.
[102] Ishibashi, M. ; Takahashi, M. ; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1997**, *23*, 7827-7832.
[103] Couladoros, E. A.; Vidali, V. P. *Chem. Eur. J*. **2004**, *10*, 3822-3835.

Gerwick dans le cas du Palmyrolide A.[104] En effet, dans le but de déterminer la configuration des centres stéréogènes du Palmyrolide A, Gerwick *et al.*ont essayé sans succès d'hydrolyser la fonction lactone en conditions basiques ou acides. En effet le seul produit obtenuest l'aldéhyde résultant de l'hydrolyse de la fonction énamide (Schéma 132).

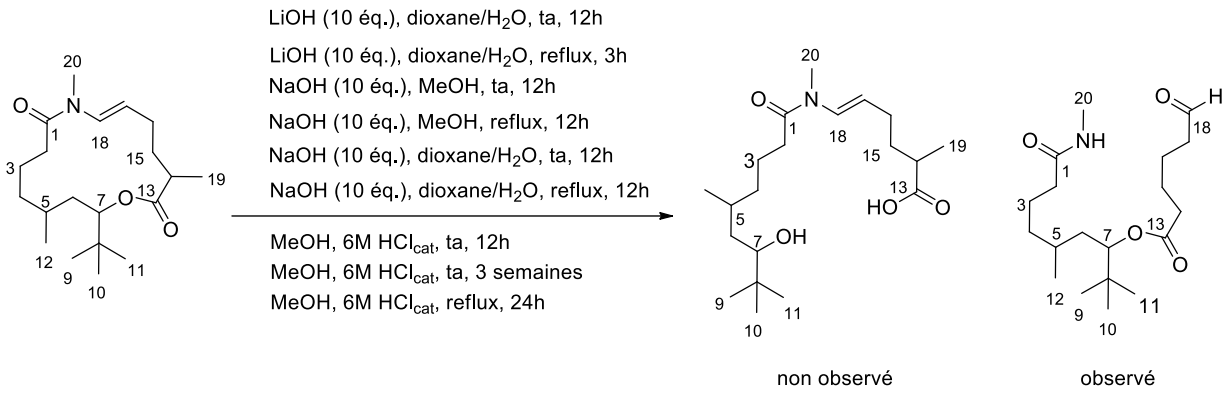


Schéma 132. Essais d'ouverture du Palmyrolide A

Pour contourner ce problème, nous avons décidé d'effectuer une réduction de la lactone **179** en diol **206** correspondant, puis d'introduire le motif amide primaire après l'oxydation chimiosélective de l'alcool primaire en acide carboxylique **207** (Schéma 133).

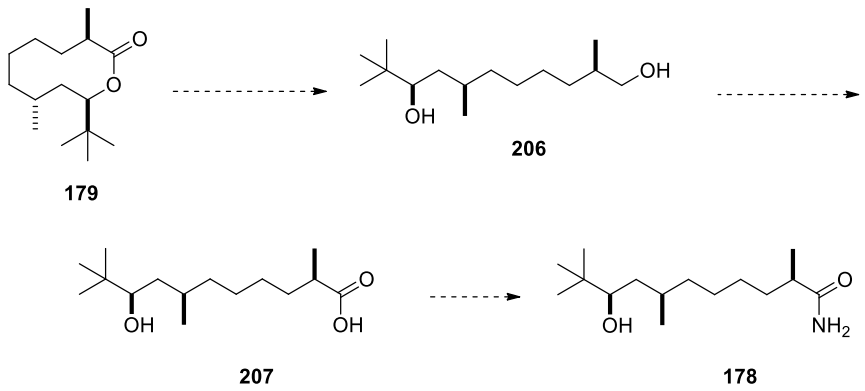
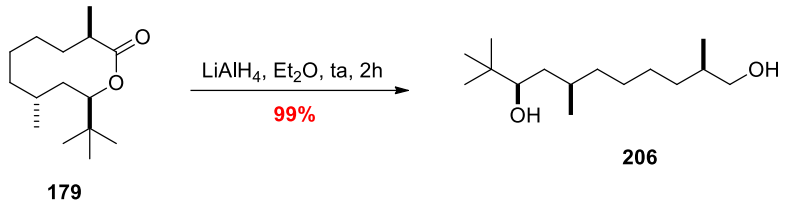


Schéma 133. Voie envisagée pour la synthèse de l'amide primaire

Ainsi, la réduction de **179** à l'aide d'aluminohydrure de lithium[105] a permis d'accéder au diol **206** de manière quantitative (Schéma 134).

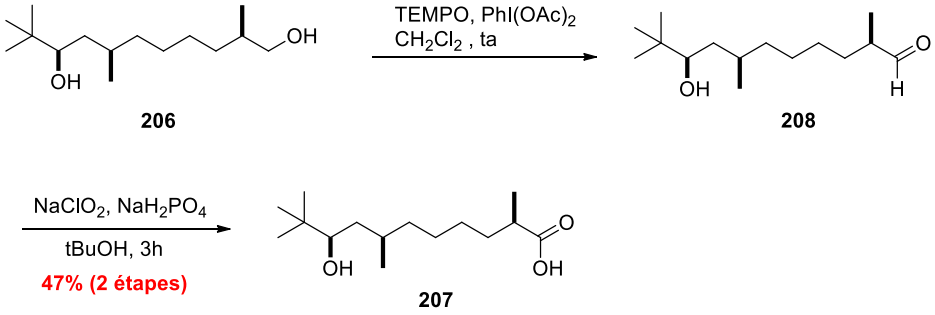
[104] Pereira, A. R.; Cao, Z.; Engene, N.; Soria-Mercado, I. E.; Murray, T. F.; Gerwick, W. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4490-4493.
[105] Ross, A.-G. ; Li, X.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16080-16084.



179 **206**

Schéma 134. Ouverture réductrice de 179

L'oxydation chimiosélective de l'alcool primaire du composé **206** a tout d'abord été effectuée en deux étapes. Ainsi, l'utilisation de tétraméthylpipéridinyl oxy et de diacétate de iodobenzène dans le dichlorométhane[106,107] a permis d'obtenir l'aldéhyde **208** correspondant qui est ensuite engagé dans une réaction d'oxydation de Pinnick[108] utilisant le chlorite de sodium en présence de dihydrogénophosphate de sodium dans le *tert*-butanol. L'acide carboxylique **207** est ainsi obtenu avec un rendement de 47% sur les deux étapes (Schéma 135).



206 **208** **207**

Schéma 135. Oxydation sélective de 206 en deux étapes

Pour essayer d'améliorer ce rendement, nous avons décidé d'opter pour les conditions de Epp et Widlanski, qui permettent d'accéder directement à l'acide carboxylique à partir de l'alcool correspondant.[109,110,111] Ainsi, l'ajout d'eau au mélange TEMPO/PhI(OAc)$_2$ permet d'obtenir l'acide **207** de manière quantitative à partir du diol **206** avec un excellent rendement de 98% (Schéma 136).

[106] De Mico, A. ; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 6974-6977.
[107] Guérin, C.; Bellosta, V.; Guillamot, G.; Cossy, J. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 3534-3537.
[108] (a) Lindgren, B. O.; Nilsson, T.; Husebye, S.; Mikalsen, Ø.; Leander, K.; Swahn, C.-G. *Acta Chem. Scand*. **1973**, *27*, 888-890. (b) Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
[109] Epp, J. B.; Widlanski, T. S.; *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 293-295.
[110] Rozners, E.; Xu, Q. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 3999-4001.
[111] van den Bos, L. J.; Codée, J. D. D.; van der Toorn, J. C.; Boltje, T. J.; van Boom, J. H.; Overkleeft, H. S.; van der Marel G. A. *Org. Lett*. **2005**, *6*, 2165-2168.

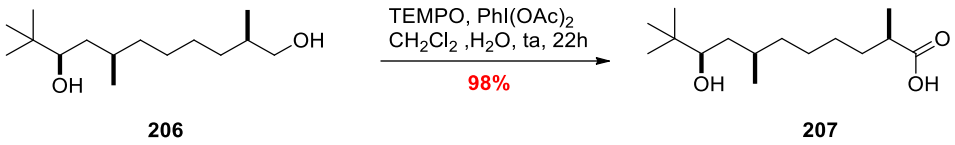


Schéma 136. Oxydation sélective de 206 en une seule étape

Le mécanisme de la réaction d'oxydation peut être expliqué selon le schéma suivant (Schéma 137).

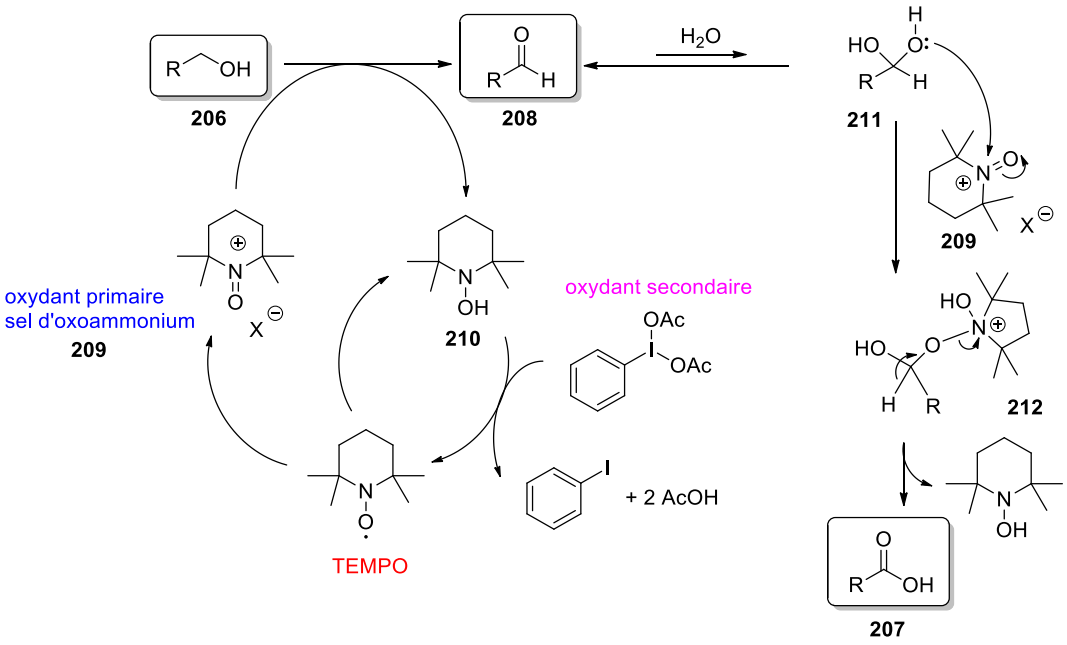
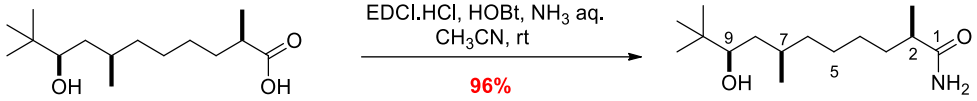


Schéma 137. Mécanisme de l'oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique

L'alcool primaire **206** est oxydé en aldéhyde **208** par le sel d'oxoammonium **209** (oxydant primaire issu de la dismutation du TEMPO), libérant ainsi l'hydroxylamine **210** qui, à son tour peut être oxydée en TEMPO par le diacétate d'iodobenzène. Ce dernier, qui agit alors comme oxydant secondaire, est réduit en iodobenzène, et deux molécules d'acide acétique sont alors libérées, ce qui favorise la dismutation du TEMPO en sel d'oxoammonium **209** et hydroxylamine. C'est ce mécanisme qui est mis en jeu lors de l'oxydation de l'alcool **206** en aldéhyde **208** (Schéma 135). En revanche, en présence d'eau, l'aldéhyde **208** formé est en équilibre défavorable avec sa forme hydrate **211**. Cette dernière peut alors subir une deuxième oxydation grâce au sel d'oxoammonium **209** aboutissant ainsi à la formation de l'acide carboxylique **207** avec libération d'hydroxylamine (Schéma 137).

A partir de l'acide carboxylique **207** précédent, l'introduction du groupement amide primaire est ensuite réalisée à l'aide d'ammoniaque en présence d'EDCI et de HOBt.[112] Dans ces conditions, l'amide **178** est obtenu avec un excellent rendement de 96% (Schéma 138).



207 **178**

Schéma 138. Synthèse du fragment C^1-C^9

Le composé **178** se présente sous la forme d'un solide qui a fait l'objet d'un cliché par diffractions des rayons X. L'analyse cristallographique permet de confirmer la configuration relative des centres C^2, C^7 et C^9, qui correspond avec celle proposée initialement pour la lactone **179** (Figure 10).

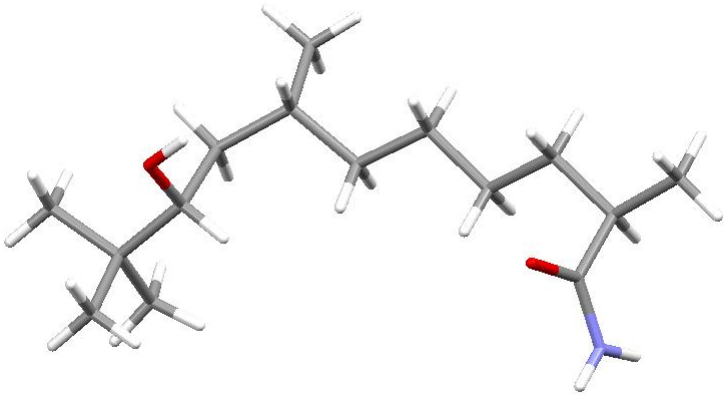
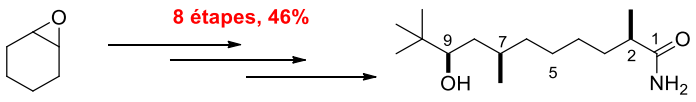


Figure 10. Cliché par diffractions des rayons X de 178

*Le composé **178** correspondant au fragment C^1-C^9 du Laingolide A, a ainsi été synthétisé en huit étapes à partir de l'époxycyclohexane avec un rendement global de 46% (Schéma 139).*



184 **178**

Schéma 139. Synthèse du fragment C^1-C^9

[112] Sudhakar, G.; Reddy, K. J.; Nanubolu.J. B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2419-2429.

III.4. Essai de couplage entre le fragement C^1-C^9 et le vinyl iodure C^{11}-C^{14}

III.4.a. Essai de couplage entre l'alcool C^1-C^9 et le vinyl iodure C^{11}-C^{14}via une estérification de Yamaguchi

Une fois les fragments **177** et **178** entre nos mains, nous avons réalisé plusieurs essais d'estérification de Yamaguchi pour accéder au composé **176** correspondant. Cependant, la réaction effectuée en présence de chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle, de DIPEA et de DMAP, n'a pas conduit à l'ester souhaité. En effet, dans ces conditions, nous observons la dégradation de l'anhydride mixte intermédiaire, formé par activation de l'acide **177** par le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle,et l'amido-alcool **178** est récupéré (Schéma 140).

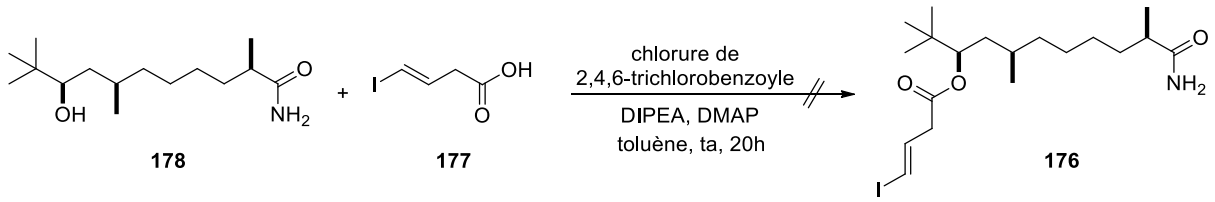


Schéma 140. Essai d'estérification de Yamaguchi

*Etant donné les difficultés rencontrées pour préparer le précurseur de cyclisation **176**, nous avons envisagé une autre voie pour accéder au macrocycle, en réalisant le couplage entre l'amide C^1-C^9 et le vinyl iodure C^{11}-C^{14} via une réaction de couplage de Buchwald.*

III.4.b.Couplage entre l'amide C^1-C^9 et le vinyl iodure C^{11}-C^{14} *via* une réaction de Buchwald

Dans la nouvelle analyse rétrosynthétique envisagée, l'étape-clé de formation du macrocycle reposerait sur une réaction d'estérification intramoléculaire à partir de l'hydroxyacide **213**. Ce dernier proviendrait de l'oxydation de l'alcool terminal de **214**, dont la préparation reposerait sur un couplage de Buchwald[113] entre l'amide primaire **178** et le fragment vinyliodure **183** précédemment synthétisés (Schéma 141).

[113] Pour une revue sur l'utilisation des réactions de couplage catalysées par le cuivre pour la synthèse de produits naturels, voir: Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev*. **2008**, *108*, 3054-3131.

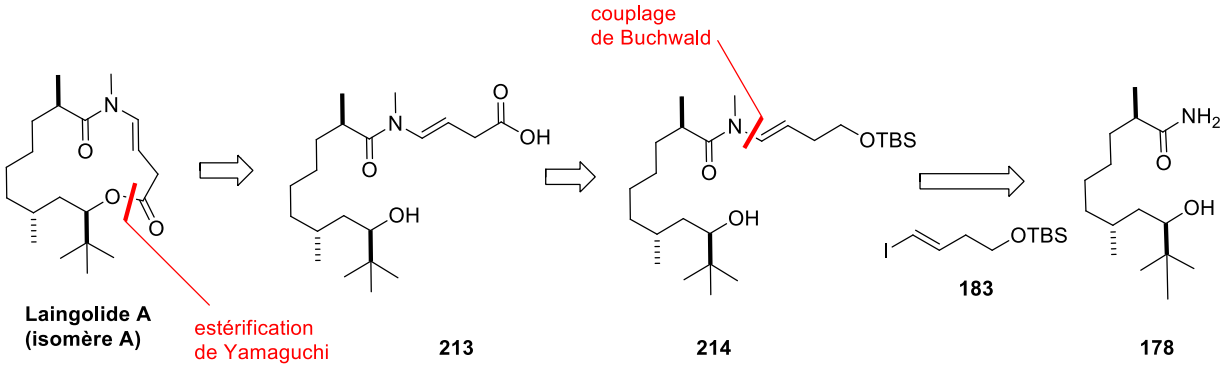


Schéma 141. Nouvelle rétrosynthèse envisagée pour le Laingolide A

Les énamides sont des motifs structuraux rencontrés dans de nombreuses classes de produits naturels aussi bien que des intermédiaires synthétiques. En plus des approches conventionnelles pour leur préparation qui incluent la condensation d'amides sur des aldéhydes,[114] l'addition d'amides sur des alcynes,[115] l'acylation d'imines,[116] le réarrangement de Curtius d'acylazotures α,β-insaturés,[117] d'oléfination d'amide de Peterson[118] et des réactions de Wittig et Horner-Wadsworth-Emmons,[119] plusieurs méthodes catalysées par des métaux de transition ont récemment émergé.[120]

Ces protocoles permettent d'accéder aux énamides avec de faibles rendements, des substrats limités ou un manque de contrôle au niveau de la configuration de la double liaison. Pour ces raisons, le couplage d'amides et de vinyl iodures catalysés au cuivre, une variante de la

[114] Zeeza, C. A.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 729-470. (b) Kiefel, M. J.; Maddock, J.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3227-3230.
[115] Mohre, H.; Kilian, R. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5745-5753. (b) Kondo, T.; Tanaka, A.; Kotachi, S.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 413-414.
[116] Boeckmann, R. K., Jr.; Goldstein, S. W.; Walters, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8250-8252.
[117] Snider, B. B.; Song, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 407-408. (b) Brettle, R.; Mosedale, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2185-2195.
[118] (a) Cuevas, J.-C.; Patil, P.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5841-5844. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Legido, M.; Picard, J. P.; Dunogues, J.; Constantieux, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3903-3906. (c) Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, *38*, 1-223. (d) Fürstner, A.; Brehm, C.; Cancho-Grande, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955-3957.
[119] (a) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1479-1482. (b) Paterson, I.; Cowden, C.; Watson, C. *Synlett* **1996**, 209-211.
[120] (a) Kondo, T.; Tanaka, A.; Kotachi, S.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 413-414. (b) Goossen, L. J.; Rauhaus, J. E.; Deng, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042-4045. (c) Stille, J. K.; Becker, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139. (d) Sergeyev, S.; Hesse, M. *Synlett* **2002**, 1313-1317. (e) Sergeyev, S. A.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *6*, 750-755. (f) Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M.; Baj, S.; Mrowiec-Bialon, J.; Kasperzyk, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5257-5261. (g) Harrison, P.; Meek, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9277-9280. (h) Klapars, A.; Campos, K. R.; Chen, C.-Y.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1185-1188. (i) Brice, J. L.; Meerdink, J. E.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1845-1848. (j) Wallace, D. J.; Klauber, D. J.; Chen, C.-Y.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4749-4752. (k) Yudha, S. S.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5609-5611. (l) Dehli, J. R.; Legros, J.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2005**, 973-986.

réaction de Goldberg[121] développée par Porco, Buchwald, Ma et d'autres, apparaît clairement comme une réaction plus généralement applicable pour la préparation d'énamides, et est maintenant largement utilisée pour la synthèse d'un nombre impressionnant de molécules, en particulier pour des structures complexes. Ogawa *et al.* ont rapporté en premier le couplage utilisant l'iodure de cuivre entre des vinyl bromures et des amidures de potassium utilisant du cuivre (I) stœchiométrique dans du HMPA à 130°C pour accéder à des énamides avec des rendements faibles à modérés.[122] En se basant sur les travaux précédents, Porco *et al.* ont developpé une méthode efficace pour la formation d'énamides utilisant le thiophène carboxylate de cuivre (I) (CuTc), du carbonate de césium et un vinyl iodure de configuration *E* en chauffant dans le NMP à 90°C. En utilisant ce protocole, une série de (*E*)-énamides a été préparée avec des rendements de modérés à bons, en utilisant des conditions douces.[123] Un autre système catalytique utilisant $Cu(CH_3CN)_4PF_6$, le 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline et du carbonate de rubidium dans le DMA à 45°C a été developpé pour la préparation d'acides carbamiques vinylogues et d'urées en partant d'amides et de *β*-iodoacrylates ou de β-iodoacrylamides (Schéma 142).[124]

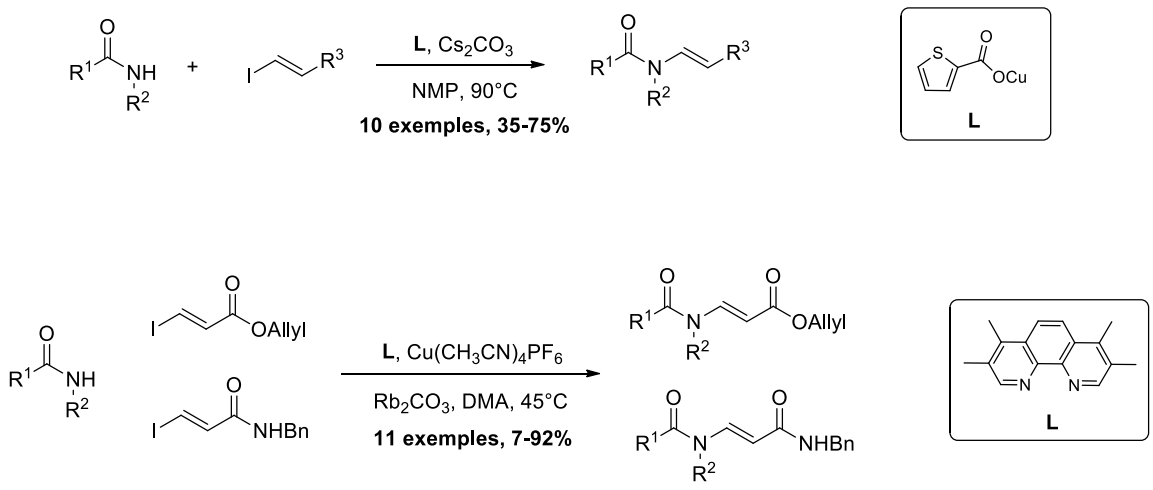


Schéma 142.

Buchwald a rapporté une procédure générale pour la synthèse d'énamides qui utilise des vinyl iodures et bromures substitués en utilisant une diamine. Le couplage est réalisé en présence de carbonate de césium dans le THF, à des températures de 50-70 °C en partant de

[121] Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691-1692.
[122] Ogawa, T.; Kiji, T.; Hayami, K.; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1991**, 1443-1446.
[123] Shen, R.; Porco, J. A., Jr *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333-1336. (95) Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A., Jr *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889-7991.
[124] Han, C.; Shen, R.; Su, S.; Porco, J. A., Jr *Org. Lett.* **2004**, *6*, 27-30.

vinyl iodures, alors que les bromures de vinyl requièrent l'utilisation de carbonate de potassium dans le toluène à 110°C. Une caratéristique intéressanteconcernant ces conditions, est que les vinyl bromures di- ou tri-substitués ou les vinyl iodures de configuration *Z* présentent une bonne réactivité dans ces conditions. Les lactames et les oxazolidinones se sont montré également être des partenaires efficaces pour cette reaction (Schéma 143).[125]

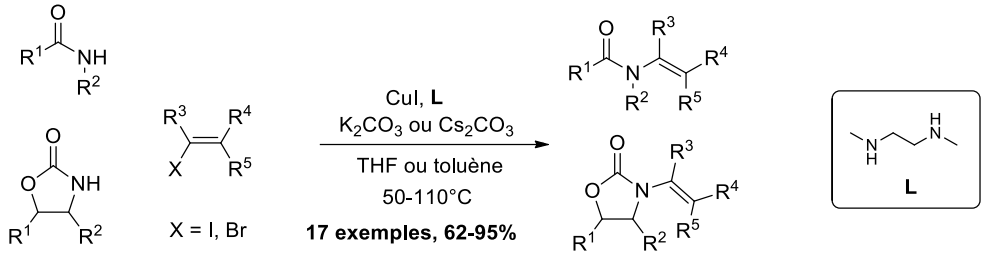


Schéma 143.

Un an plus tard, Ma *et al*., dans la continuité de leur études sur l'utilisation d'acides aminés comme promoteurs pour les condensations de type Ullmann catalysées au cuivre, ont développé un autre système efficace pour la préparation d'énamides. Après avoir évalué une variété d'acides aminés et de solvants, ils ont trouvé que les vinyl iodures et bromures pouvaient être couplés avec des amides ou des oxazolidinones en utilisant de l'iodure de cuivre en combinaison avec la *N*,*N*-diméthylglycine et le carbonate de césium dans le dioxane à des températures allant de 45 à 80°C (Schéma 144).[126]

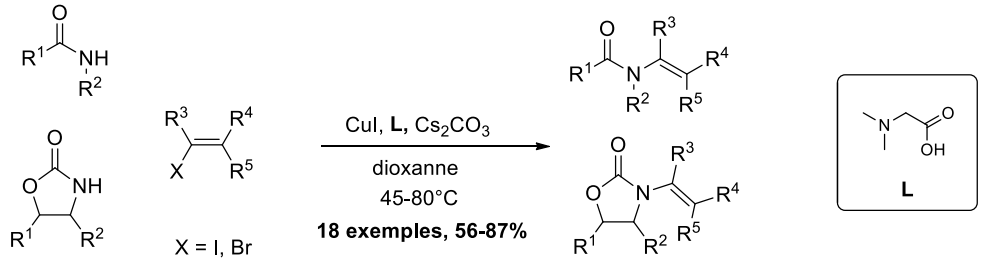


Schéma 144.

Une remarquable alternative a été trouvée dans l'utilisation d'alcényltrifluoroborates de potassium: les sels tétracoordinés sont plus stables et peuvent être utilisés dans les

[125] Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667-3669
[126] Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809-1812.

réactions de couplage croisés catalysées au cuivre entre des amides et des oxazolidinones sans base à 40°C. Les (*E*)-énamides sont obtenus avec d'excellents rendements (Schéma 145).[127]

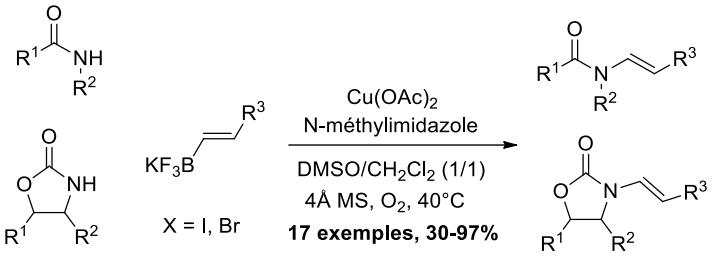


Schéma 145.

Schéma 143. Formation d'énamide par la méthode Buchwald *et al.*

Pour notre part, nous avons réalisé le couplage entre l'amide **178** et le vinyl iodure **183** en présence de CuI, de *N,N'*-diméthyléthylènediamine et de carbonate de césium, à 70 °C dans le THF. Dans ces conditions, le fragment **215** comportant le motif énamide *trans* est obtenu avec un rendement de 75% (Schéma 146).

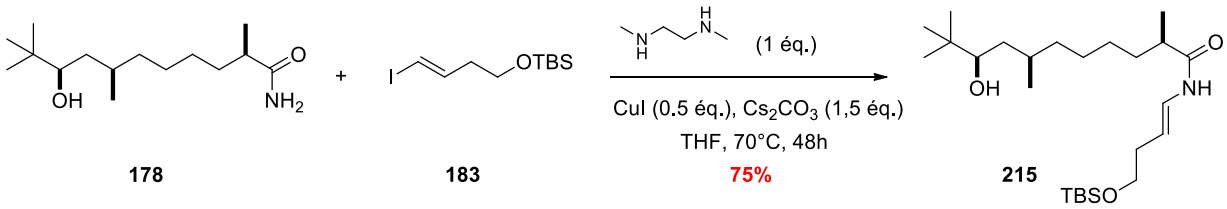


Schéma 146.

Le mécanisme de la réaction de Buchwald[128] peut être expliqué selon le schéma suivant. La diamine **216** qui est un ligand bidente vient chélater l'iodure de cuivre et former un complexe **217** à 16 électrons. Une addition oxydante dans la liaison carbone-iode du composé **183** permet de générer le complexe **218**. Dans l'étape d'échange de ligands, l'amide primaire **178** se complexe au Cu (III) par son atome d'azote pour donner le complexe **219**, le carbonate de césium permettant de capter un proton. Il y a alors libération d'hydrogénaocabonate de césium et d'halogénure de césium. Enfin, une élimination réductrice permet de former le composé **215** en régénérant le complexe **217** (Schéma 147).

[127] Bolshan, Y.; Batey, R. A. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2109.
[128] Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 7421-7428.

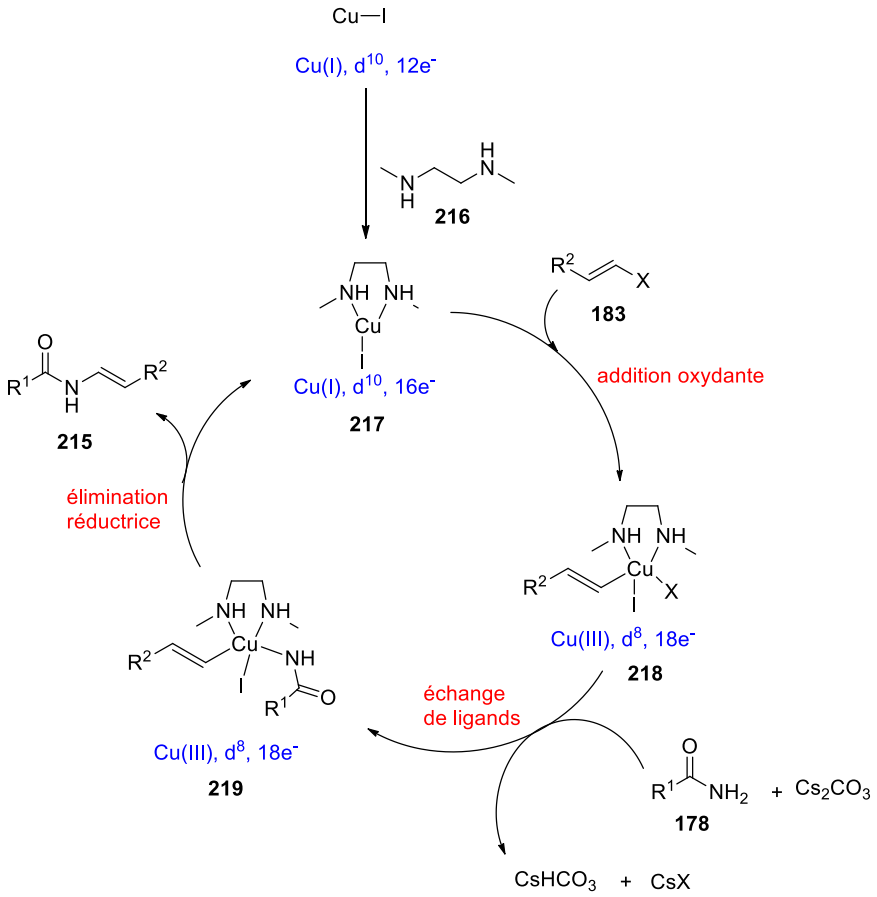


Schéma 147. Mécanisme proposé pour la réaction de Buchwald

La réaction suivante consiste en la déprotection de **215** par l'emploi de fluorure de tétrabutylammonium. Cette réaction a été réalisée avec un rendement 96% fournissant ainsi le diol **216** (Schéma 148).

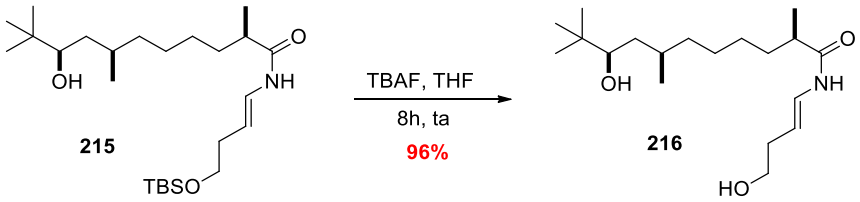


Schéma 148. Déprotection de215.

Afin d'effectuer la réaction de macrolactonisation finale, il est nécessaire d'oxyder l'alcool primaire **216** en acide carboxylique correspondant **220**. Pour cela, les conditions de Epp et Widlanski utilisées précédemment pour la préparation de **207** ont été utilisées, mais n'ont pas permis d'obtenir l'acide **220** visé. En effet, seule la dégradation du composé **216** est

observée, due certainement à la présence de la fonction énamide nouvellement créée (Schéma 149).

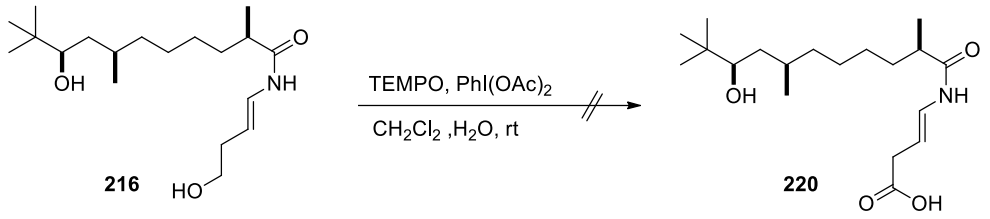


Schéma 149. Essai d'oxydation sélective de 216

En parallèle, nous avons également essayé la réaction d'oxydation sur l'analogue *N*-méthylamide **221** qui a été préparé en deux étapes à partir du composé **215**. Ce dernier a d'abord été *N*-méthylé à l'aide d'hydrure de sodium et d'iodométhane, puis la fonction alcool primaire du composé **214** a été déprotégée par le fluorure de tétrabutylammonium pour donner **221** (Schéma 150).

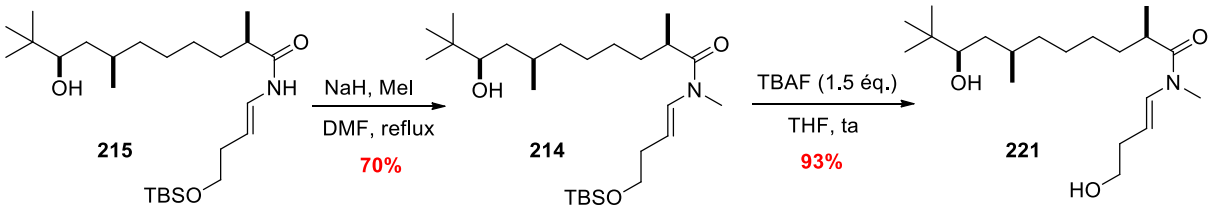


Schéma 151. Préparation de l'énamide 221

Puis nous avons de nouveau essayé les conditions d'oxydation précédemment testées sur le composé **216**. Malheureusement, comme pour ce dernier, la réaction ne se fait pas et on observe une dégradation du produit de départ (Schéma 152).

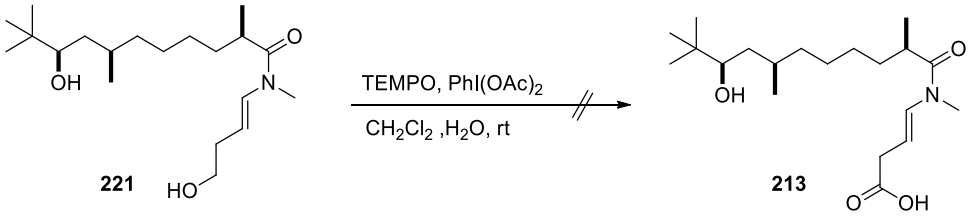


Schéma 152. Essai d'oxydation sélective de 221

Devant les difficultés rencontrées pour oxyder l'alcool **221** en acide carboxylique **213**, liées vraisemblablement à la présence du motif énamide, nous avons décidé de protéger cette

fonctionsous forme de *N*-(acyl)thioaminal **222**. La fonction énamide serait régénérée[129] après oxydation de l'alcool **223** en acide **224** et réaction de macrolactonisation pour donner **225** (Schéma 153).

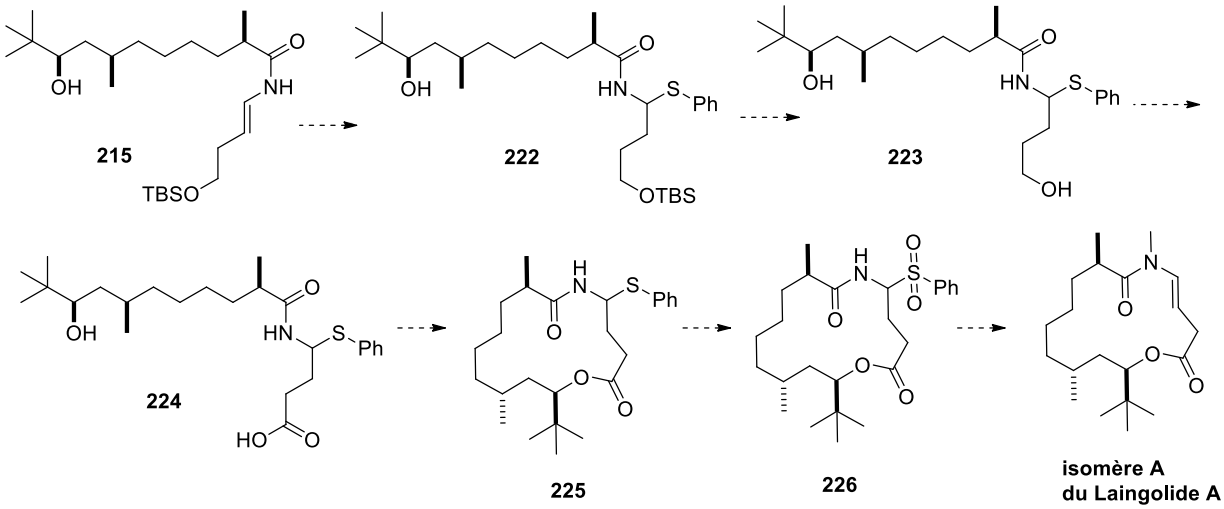


Schéma 153.

Pour cela, nous avons utilisé les conditions décrites par S-J Ji *et al*. pour la préparation de *N*-thioaminals par addition de thios aromatiques sur des énamides tertiaires, en présence d'une quantité catalytique de diiode, sans solvant. C'est ainsi que le composé **227** a pu être obtenu à partir de l'énamide **228** et du naphatalène-2-thiol **229** avec un rendement de 70% (Schéma 154).[130]

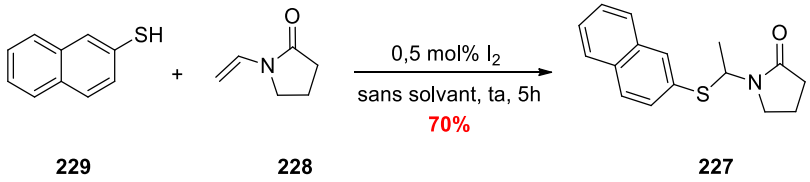


Schéma 154.

Les auteurs proposent pour cette réaction le mécanisme ci-dessous (Schéma 155). Après activation de la cétone et de l'alcène du composé **229** par l'iode, le nucléophile attaque sur le

[129] Bayer, A.; Maier, M. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6665-6677.
[130] (a) Juang, R.; Wu, X-J.; Zhu, X.; Xu, X-P.; Ji, S-J. *Eur. J. Org. Chem*, **2010**, 5946-5950. (b) Jiang, R.; Xu, H.-Y.; Xu, X.-P.; Chu, X.-Q.; Ji, S.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5659-5669.

carbone rendu électrophile en alpha de l'azote conduisant ainsi à l'espèce **231**, qui après décomplexation fournit le composé **232**.

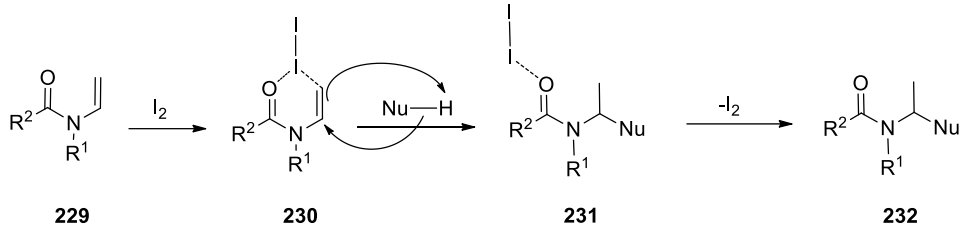


Schéma 155.

L'énamide **215** a été donc été protégé par le thiophénol en présence d'une quantité catalytique de diiode pour conduire au *N*-(acyl)thioaminal **222** sous forme d'un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères avec un excellent rendement de 94% (Schéma 156).

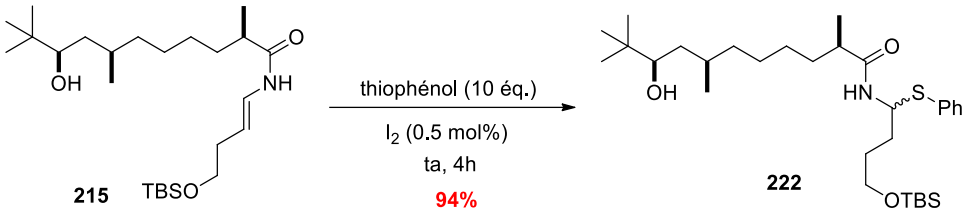


Schéma 156. Protection de la fonction énamide.

Le composé **222** a ensuite été mis en présence de fluorure de tétrabutylammonium afin d'obtenir le diol **223** correspondant en vue de l'oxydation ultérieure en acide. Cependant, l'alcool **223** souhaité n'a pu être isolé et seul le produit de cylisation de l'alcool sur le *N*-(acyl)thioaminal a été obtenu sous forme d'un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères **227** (Schéma 157).

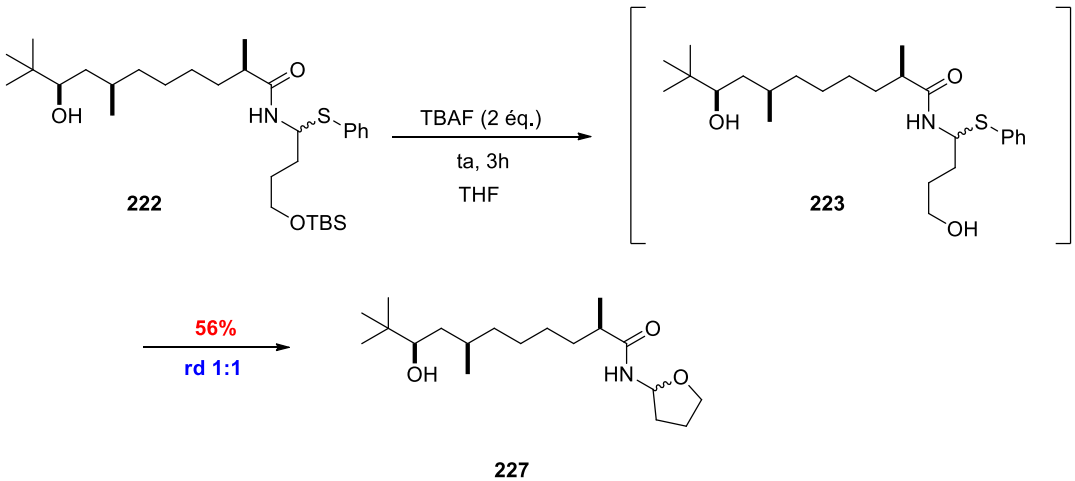


Schéma 157. Formation des diastéréoisomères 227

Etant donné que nous n'avons pas pu accéder au Laingolide A ni à partir du diol ***216*** *ni à partir de* ***221****, nous avons décidé de revoir notre stratégie de façon à introduire la fonction énamide lors de la dernière étape de la synthèse.*

III.5. Nouvelle rétrosynthèse envisagée

Dans cette nouvelle stratégie, l'étape de macrocylisation reposerait sur une réaction de condensation/déshydratation entre un amide primaire et un aldéhyde pour former la liaison N-C de l'énamide comme réalisé par G. Sudhakar *et al.* lors de la synthèse du Palmyrolide A.

Ainsi le macrolide **228** serait issu de la cyclisation intramoléculaire de **229** après condensation de l'amide sur l'aldéhyde et déshydratation. L'aldéhyde **229** proviendrait quant à lui d'une estérification de Yamaguchi entre l'alcool **178** et l'acide **230**, suivie de l'hydrolyse de l'acétal (Schéma 158).

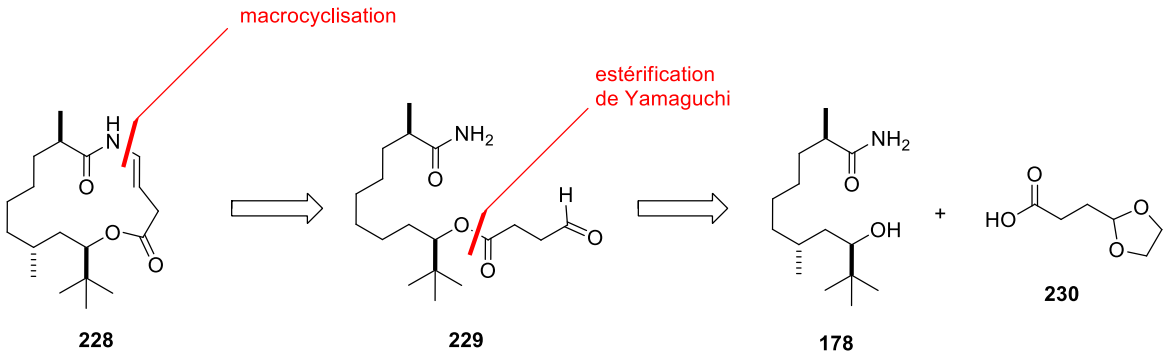


Schéma 158. Nouvelle rétrosynthèse envisagée

III.5.a. Préparation du précurseur de cyclisation **229**

L'acide **230** a été préparé avec un rendement de 40% à partir du 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane **231** disponible commercialement, par formation de l'organomagnésien correspondant et carbonatation par ajout de carboglace (Schéma 159).[131]

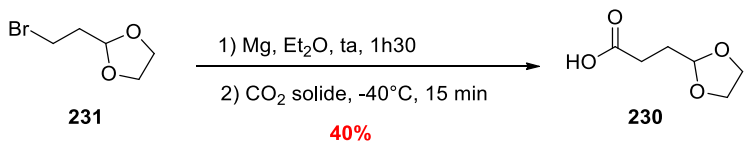


Schéma 159. Formation de l'acide 230

[131] Shea, K. J.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 5715-5719.

L'acide **230** est ensuite engagé dans une estérification de Yamaguchi en présence de l'alcool **178** précédemment synthétisé. La réaction conduit à l'acétal **232** avec un très bon rendement de 87% (Schéma 160).

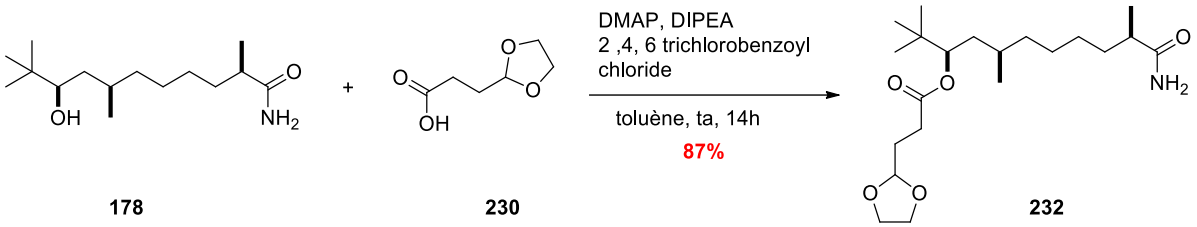


Schéma 160. Formation de l'acétal 232

III.5.b. Macrocyclisation de **229**

Nous avons ensuite réalisé l'hydrolyse de l'acétal **232** à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique à différentes concentrations (5, 10 ou 20%), à température ambiante dans le THF. Les meilleures conditions permettant une bonne conversion de l'acétal en aldéhyde **229** sans dégradation utilisent l'acide chlorhydrique 10% pendant 14 heures à température ambiante (Schéma 161).

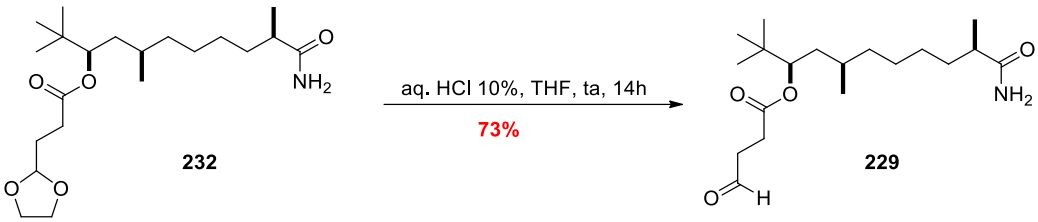
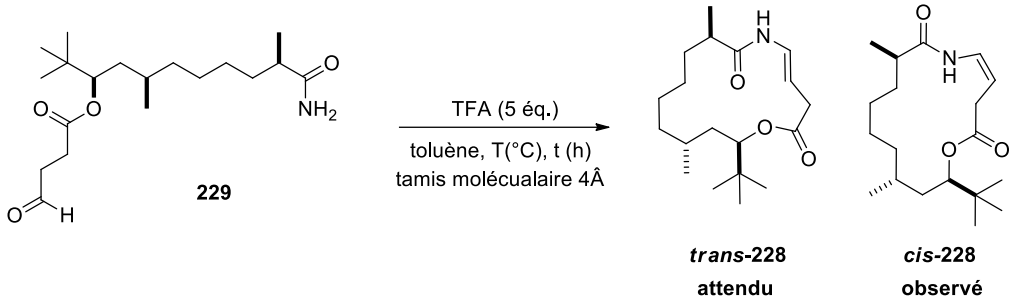


Schéma 161. Hydrolyse de l'acétal 232

Pour les essais de macrocyclisation de **229** (Tableau 10), nous avons utilisé les conditions données par Sudhakar pour la synthèse totale du Palmyrolide A. Ainsi, lorsque le mélange est porté au reflux du toluène pendant 1 heure en présence de 5 équivalents d'acide trifluoroacétique, et de tamis moléculaire 4Å, le produit cyclisé est obtenu avec 36% de rendement après purification (entrée 1). Afin d'améliorer la conversion, nous avons laissé la réaction 24 heures au reflux du toluène. Dans ce cas le rendement en produit cyclisé est de 10%, et des produits de dégradation sont observés (entrée 2). En revanche, en chauffant dans le toluène à 60°C, il n'y a quasiment pas de conversion, même après 40 heures d'agitation (entrée 3). L'analyse RMN^{1}H du produit formé montre cependant que le macrocycle obtenu correspond à l'énamide ***cis*-228** et non au composé ***trans*-228** visé. En effet, la constante de

couplage ^3J = 9.0 Hz associée aux protons de la double liaison formée correspond à un alcène de configuration *Z*.

Tableau 10. Essais de macrocyclisation



Entrée	Temp.	durée	Rdt (%)
1	110°C	1 h	36
2	110°C	24 h	10
3	60°C	40 h	<1

Le composé ***cis*-228** étant un solide, nous avons pu obtenir un cliché par diffraction des rayons X qui permet de confirmer d'une part la stéréochimie *cis* de la double liaison carbone-carbone, et d'autre part la configuration relative des centres stéréogènes en C^2, C^7, C^9 (Figure 11).

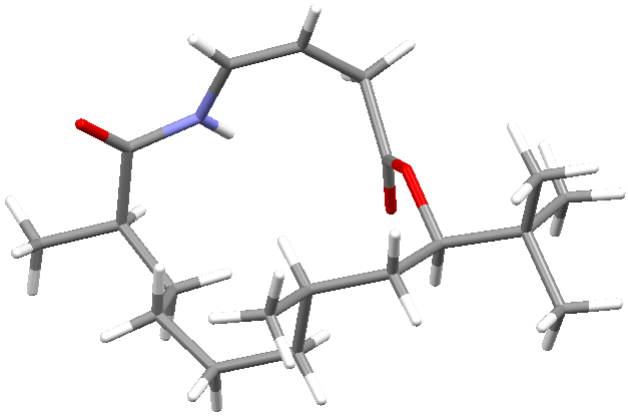


Figure 11. Cliché par diffractions des rayons X de *cis*-228

Dans le cadre de la synthèse du Palmyrolide A, D. S. Reddy a montré que le *cis*-NH macrolide est plus stable que le *trans*-NH-macrolide. Cette stabilité serait principalement due à une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène présent sur l'atome d'azote et la fonction carbonyle de la lactone (Schéma 162).

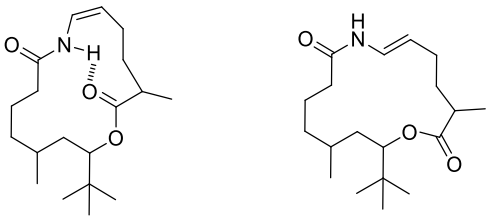


Schéma 162. Liaison hydrogène intramoléculaire dans *cis*-Palmyrolide A

Cette interaction n'existe pas dans le composé *trans*. Nous pouvons supposer qu'il en est de même pour le macrolide ***cis*-228**, ce qui permettrait d'expliquer la formation exclusive du composé *cis* au détriment du composé *trans*.

A partir de l'énamide ***cis*-228**, une réaction de *N*-méthylation à l'aide d'hydrure de sodium et d'iodométhane nous a permis d'achever la première synthèse totale d'un isomère *cis* du Laingolide A (***cis*-235**) avec un rendement de 31% (Schéma 163).

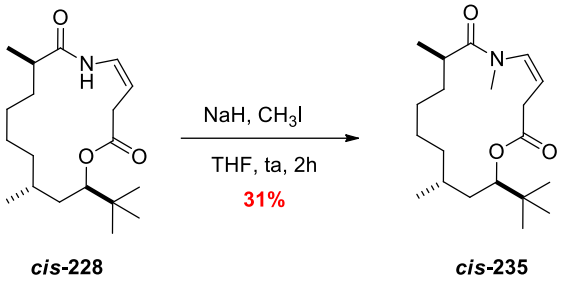


Schéma 163. Méthylation conduisant au *cis*-Laingolide A

Cette synthèse s'effectue en 12 étapes avec un rendement global de 3,2 % à partir de l'époxycyclohexane (Schéma 164).

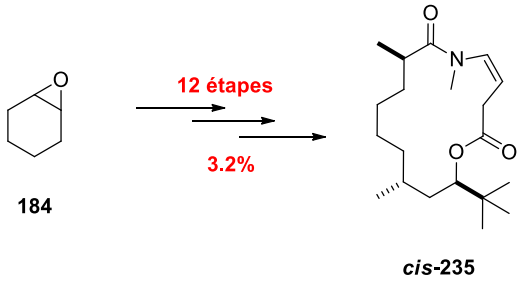
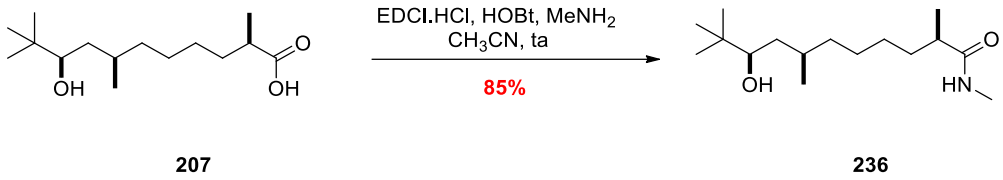


Schéma 164. Résumé pour la synthèse de *cis*-235

III.5.c. Préparation et macrocyclisation du précurseur modifié **237**

Afin d'accéder à l'isomère *trans* du Laingolide A, nous avons decidé d'effectuer la réaction de cyclisation sur un précurseur comportant un amide secondaire de manière à éliminer l'existence de liaison hydrogène intramoléculaire pouvant favoriser la formation de l'isomère *cis*.

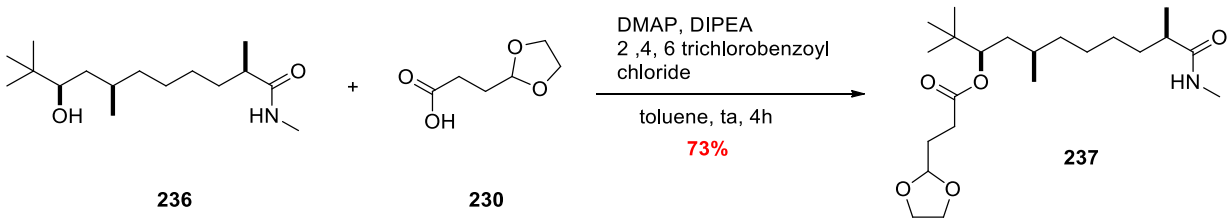
Nous sommes donc partis de l'acide **207**, sur lequel le motif amide secondaire est introduit à l'aide de méthylamine en présence de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDCI.HCl) et d'hydroxybenzotriazole (HOBt). L'amide secondaire **236** a été obtenu avec 85% de rendement (Schéma 165).



207 **236**

Schéma 165. Formation de 236

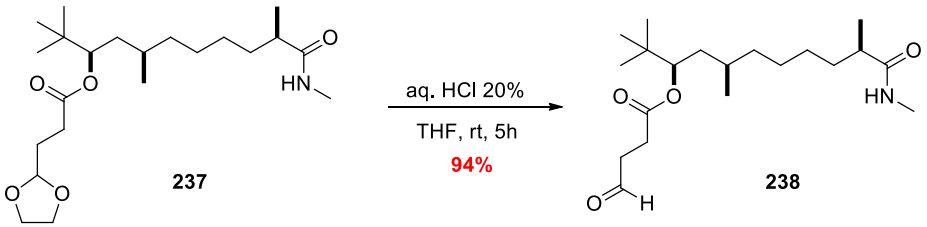
Une estérification entre l'amide secondaire **236** et l'acide **230** dans les conditions de Yamaguchi permet l'obtention de l'acétal **237** avec un bon rendement de 73% (Schéma 166).



236 **230** **237**

Schéma 164. Formation de l'acétal 48

L'acétal **237** est ensuite déprotégépar une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 20% permettant ainsi d'accéder à l'aldéhyde **238** avec un excellent rendement de 94% (Schéma 166).

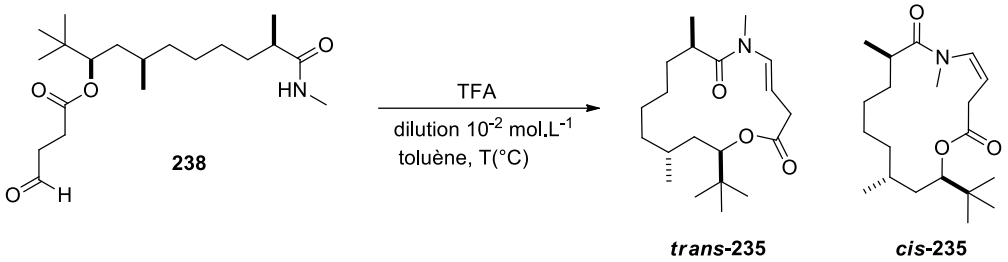


237 **238**

Schéma 166. Hydrolyse de l'acétal 237

Pour l'étape finale de macrocyclisation, les premiers essais ont été réalisés en présence de 5 équivalents d'acide trifluoroacétique, et d'un tamis moléculaire 4 Å, en chauffant dans le toluène pendant 27 heures (Tableau 11). Dans ces conditions, le macrocyle désiré ***trans*-235** a été obtenu à hauteur de 12%, accompagné de 6% de l'isomère ***cis*-235** du Laingolide A, le reste étant soit du produit de départ **238**, soit des produits de dégradation (entrée 1). Lorsque la réaction est effectuée à 80°C dans le benzène pendant 3 jours, aucune conversion n'est observée, et le produit de départ est récupéré (entrée 2). En optant pour un montage de Dean-Stark à la place du tamis moléculaire, en chauffant au reflux du toluène, nous avons pu isoler les isomères ***trans*-235** et ***cis*-235** avec des rendements respectifs de 24% et 12% (entrée 3). En utilisant les mêmes conditions, mais sans acide trifluoroacétique, aucune conversion n'est observée (entrée 4).

Tableau 11. Essais de macrocyclisation



Entrée	TFA (eq)	conditions	solvant	Temp. (°C)	durée	observation
1	5	MS 4Å	toluène	110	27 h	***trans*-235** (12%)+***cis*-235** (6%)+**238** (21%)
2	5	MS 4Å	benzène	80	3 j	Pas de conversion
3	5	Dean-Stark	toluène	110	3 j	***trans*-235** (24%) + ***cis*-235** (11%)
4	-	Dean-Stark	toluène	110	4 j	Pas de conversion

Le composé ***trans*-235** se présente sous la forme d'un solide qui a pu être cristallisé et a fait l'objet d'un cliché par diffraction des rayons X, qui a permis de confirmer d'une part la stéréochimie *trans* de la double liaison carbone-carbone, et d'autre part la configuration relative des centres stéréogènes en C^2, C^7 et C^9 (Figure 12).

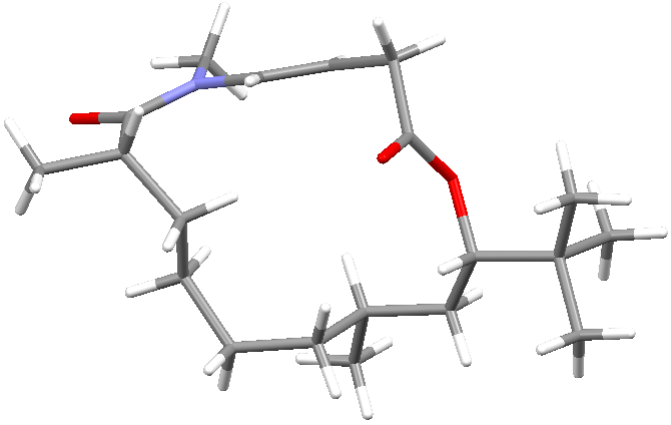


Figure 12. Cliché par diffractions des rayons X de *trans*-235

Il est à noter que l'isomère ***trans*-235** du Laingolide A a également pu être obtenu directement à partir de l'acétal **237** en utilisant les mêmes conditions que pour la macrocyclisation de **238**. Cependant, dans ce cas, le rendement ne dépasse pas 7%, ce qui s'explique essentiellement par un problème de conversion (Schéma 167).

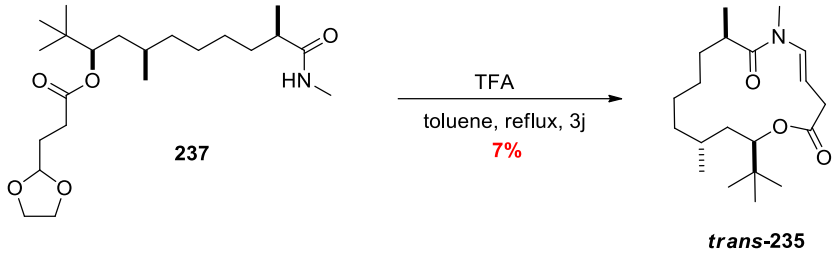
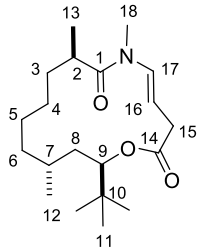


Schéma 167. Cyclisation directe à partir de 237

La comparaison des données RMN ^{1}H et ^{13}C du composé ***trans*-235** avec celles du Laingolide A est représentée dans le tableau 12, dans lequelles déplacements chimiques caractéristiques ont été indiqués en gras. On observe ainsi des écarts notables entre la molécule naturelle et le composé synthétisé, par exemple au niveau des déplacements chimiques carbones C^{9} et C^{16}, ce qui laisse supposer que la molécule synthétisée ne correspond pas à la molécule naturelle.

Tableau 12. Comparaison des données RMN du composé *trans*-235 et du Laingolide A



No. atome	δ_H [ppm] (multiplicité, *J* [Hz])		δ_C [ppm]	
	Synthétique (300 MHz)	**Naturelle (600 MHz)**	**Synthétique (75 MHz)**	**Naturelle (150 MHz)**
1	**-**	**-**	**175.9**	**176.4**
2	2.96–2.87 (m)	2.99 (m)	36.8	36.2
3a	Massif (zone non précise)	1.56 (m)	34.8	36.6
3b		1.40 (m)		
4a		1.24 (m)	25.5	26.2
4b		1.04 (m)		
5a		1.26 (m)	26.0	26.8
5b		1.12 (m)		
6a		1.32 (m)	35.1	36.8
6b		1.23 (m)		
7		1.17 (m)	26.1	27.7
8a		1.58 (m)	33.5	35.5
8b		0.99 (m)		
9	**4.90 (dd, 1H, 12.0, 1.6)**	**4.81 (dd, 11.0, <1.0)**	**78.0**	**79.7**
10	-	-	34.7	35.1
11	0.86 (s)	0.89 (s)	26.2	26.7
12	0.76 (d, 6.2)	0.83 (d, 7.0 Hz)	20.3	21.2
13	1.13 (d, 6.6)	1.16 (d, 6.6 Hz)	17.4	18.5
14	**-**	**-**	**171.6**	**172.5**
15a	3.04–2.96 (m)	3.06 (ddd, 12.0, 6.0, 1.5)	38.0	37.6
15b		2.94 (dd, 12.0, 10.8)		
16	**5.09 (dt, 14.1, 7.2)**	**5.18 (ddd, 14.0, 10.8, 6.0)**	**103.1**	**105.0**
17	**7.08 (d, 14.0)**	**7.01 (dd, 14.0, 1.5)**	**133.2**	**133.6**
18	**3.07 (s)**	**3.10 (s)**	**30.9**	**31.2**

La première synthèse totale d'un diastéréoisomère du Laingolide A a ainsi été effectuée en onze étapes avec un rendement global de 6.7% (Schéma 168).

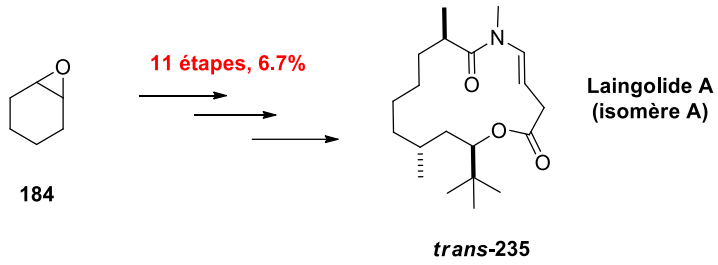


Schéma 168. Résumé pour la synthèse de l'isomère A du Laingolide A

III.6. Synthèse d'un autre isomère Laingolide A

Nous avons ensuite choisi de préparer un autre isomère ***trans*-239** du Laingolide A, épimère de ***trans*-235** au niveau du carbone C^9 (Schéma 169).

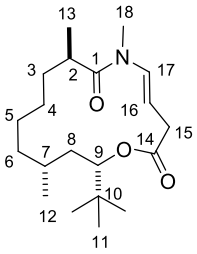
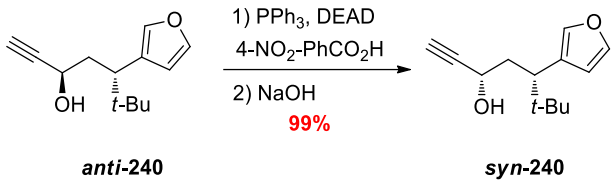


Schéma 169. Structure de *trans*-239

Pour la préparation de l'isomère ***trans*-239**, nous avons envisagé de reprendre la synthèse précédente en inversant la configuration du centre stéréogène C^9 sur l'alcool **236** précédemment synthétisé.

Il a été montré que l'utilisation d'acide *para*-nitrobenzoïque (pK_a = 3.4) dans la réaction de Mitsunobu comme agent nucléophile pouvait convertir facilement des alcools secondaires encombrés avec inversion de configuration.[132] Par exemple, M. T. Crimmins a pu transformer l'alcool non souhaité ***anti*-240** en l'alcool désiré ***syn*-240** avec 99% de rendement, en présence de triphénylphosphine, de diéthylazodicarboxylate, et d'acide *para*-nitrobenzoïque, et après saponification (Schéma 170).[133]

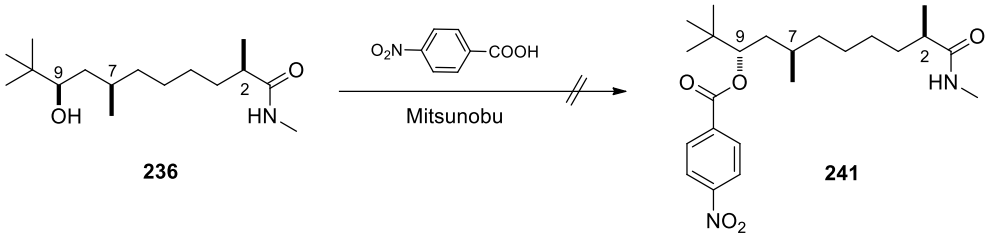
[132] Swamy, K. C.; Kumar, N.N.; Balaraman, E. Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2561.
[133] Crimmins, M. T.; Pace, J. M; Nantermet, P. G.; Kim-Meade, A. S.; Thomas, J. B.; Watterson, S. H ; Wagman, A. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 10249-10250.



***anti*-240** **syn-240**

Schéma 170. Exemple d'inversion de Mitsunobu avec un alcool secondaire encombré

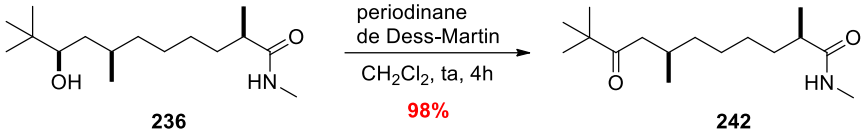
Ainsi, pour essayer d'inverser la configuration du centre C^9, nous avons envisagé une réaction de Mitsunobu entre l'alcool **236** et l'acide *para*-nitrobenzoïque en présence de triphénylphosphine et de DIAD dans le toluène dans le but d'obtenir **241**. Cependant, les différents essais réalisés n'ont pas permis d'observer de conversion, l'alcool secondaire étant certainement beaucoup trop encombré dans notre cas (Schéma 171).



236 **241**

Schéma 171. Essai de réaction de Mitsunobu

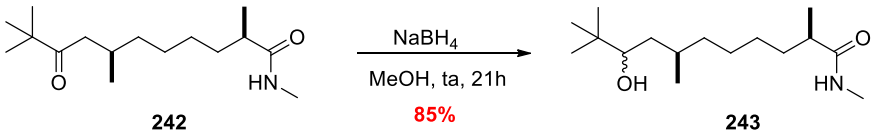
Suite à ces tentatives infructueuses, nous avons décidé de procéder en deux temps pour accéder à l'alcool épimère en oxydant l'alcool **236** en cétone **242**, puis en réduisant stéréosélectivement cette dernière pour obtenir le diastéréoisomère *anti* souhaité. L'alcool secondaire **236** a donc été oxydé de manière quantitative en cétone **242** par le réactif de Dess-Martin (Schéma 172).



236 **242**

Schéma 172. Formation de la cétone 242

Puis, la cétone **242** a été réduite par le tétraborohydrure de sodium pour conduire à l'alcool correspondant sous la forme d'un mélange d'épimères *syn*/*anti* inséparables **243** (rd 1:1) avec un rendement de 85% (Schéma 173).

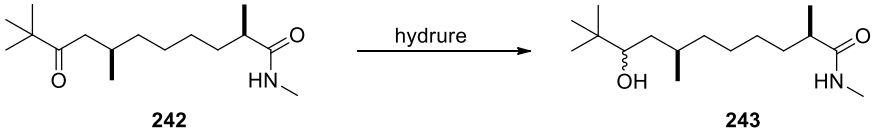


242 **243**

Schéma 173. Formation de l'alcool 243

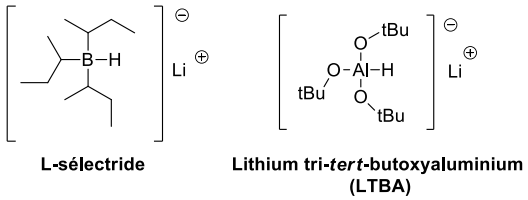
Pour essayer d'améliorer la diastéréosélectivité *syn*/*anti*, nous avons testé deux autres hydrures plus encombrés tels que le L-sélectride et le LTBA (Tableau 13). Cependant, dans les deux cas, le rapport diastéréomérique *syn*/*anti* reste d'environ 1 :1.

Tableau 13. Essais de réduction avec différents hydrures



Entrée	hydrure	Durée	Rdt(%)	*syn/anti*
1	L-sélectride	2h	64	1:1
2	LTBA	1 nuit	70	1:1

Rapport diastéréomérique determiné par RMN^{1}H



La synthèse se poursuit donc sur le mélange (1:1) de l'alcool **243** par une estérification de Yamaguchi avec **230** conduisant ainsi au mélange inséparable des acétals **244** (Schéma 174).

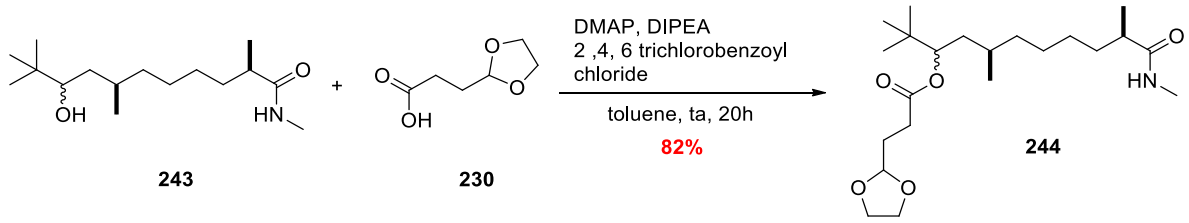


Schéma 174. Formation de l'acétal 244

Nous avons ensuite hydrolysé l'acétal **244** par une solution d'acide chlorhydrique 20% permettant ainsi d'accéder au mélange d'aldéhydes inséparables **245** (Schéma 175).

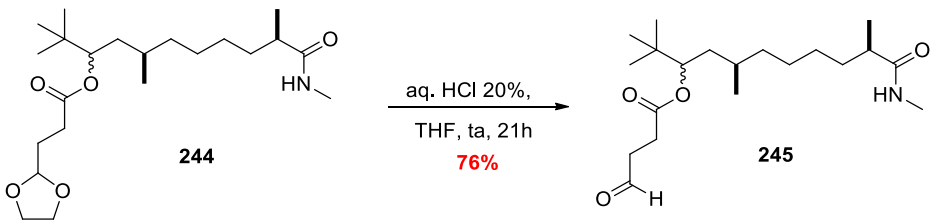


Schéma 175. Hydrolyse de l'acétal 244

Le chauffage du mélange précédent au reflux du toluène en présence de TFA permet ensuite de former les macrocycles correspondants ***trans*-235** et ***trans*-239** qui ont pu être séparés par chromatographie sur colonne (Schéma 176).

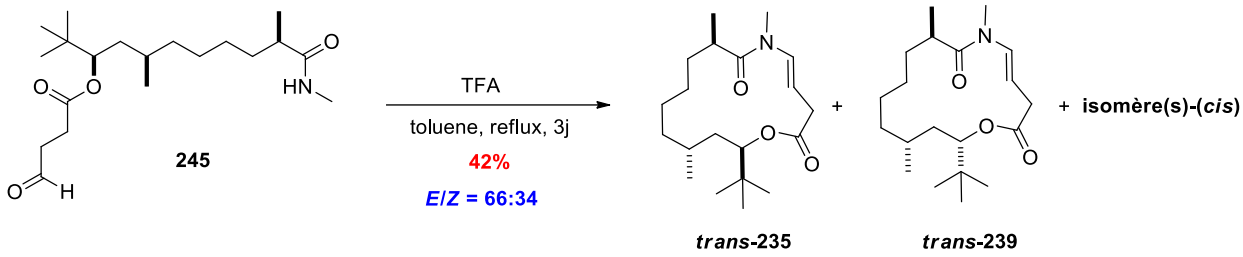
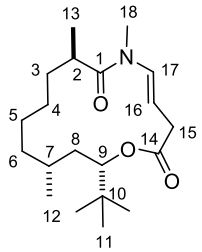


Schéma 176. Macrocyclisation de 245

La comparaison des données RMN ^{1}H et ^{13}C du composé ***trans*-239** avec celles de la molécule naturelle est représentée dans le tableau 14, dans lequel les déplacements chimiques caractéristiques ont été indiqués en gras. On observe comme précédemment des écarts notables entre la molécule naturelle et le composé synthétisé.

Il nous reste donc encore à réaliser la synthèse des isomères C et D du Laingolide A (Schéma 114) afin de disposer des éléments nécessaires pour pouvoir attribuer la stéréochimie relative du Laingolide A.

Tableau 14. Comparaison des données RMN du composé *trans*-239 et du Laingolide A



No. atome	δ_H [ppm] (multiplicité, *J* [Hz])		δ_C [ppm]	
	Synthétique (300 MHz)	**Naturelle (600 MHz)**	**Synthétique (75 MHz)**	**Naturelle (150 MHz)**
1	-	-	**175.9**	**176.4**
2	3.08–3.04 (m)	2.99 (m)	35.7	36.2
3a	Massif (zone non précise)	1.56 (m)	36.1	36.6
3b		1.40 (m)		
4a		1.24 (m)	25.6	26.2
4b		1.04 (m)		
5a		1.26 (m)	26.2	26.8
5b		1.12 (m)		
6a		1.32 (m)	36.2	36.8
6b		1.23 (m)		
7		1.17 (m)	27.1	27.7
8a		1.58 (m)	34.5	35.5
8b		0.99 (m)		
9	**4.81 (d, 10.4 Hz)**	**4.81 (dd, 11.0, <1.0)**	**79.1**	**79.7**
10	-	-	34.9	35.1
11	0.89 (s)	0.89 (s)	26.1	26.7
12	0.84 (d)	0.83 (d, 7.0 Hz)	20.7	21.2
13	1.16 (d, 6.5)	1.16 (d, 6.6 Hz)	17.9	18.5
14	-	-	**172.0**	**172.5**
15a	3.04–2.90 (m)	3.06 (ddd, 12.0, 6.0, 1.5)	37.1	37.6
15b		2.94 (dd, 12.0, 10.8)		
16	**5.19 (ddd, 13.7, 10.4, 5.8 Hz)**	**5.18 (ddd, 14.0, 10.8, 6.0)**	**104.5**	**105.0**
17	**7.02 (d, 13.7)**	**7.01 (dd, 14.0, 1.5)**	**133.0**	**133.6**
18	**3.10 (s, 3H)**	**3.10 (s)**	**30.6**	**31.2**

Nous avons ainsi réalisé la synthèse totale d'un isomère supplémentaire du trans-Laingolide A, en 13 étapes pour 5,0% de rendement global (Schéma 177).

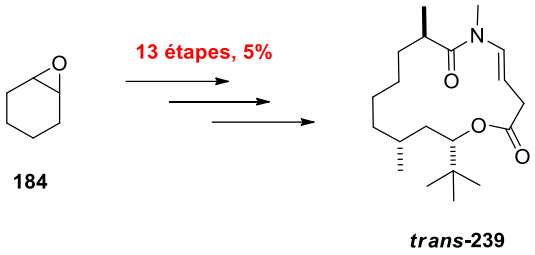


Schéma 177. Résumé pour la synthèse de *trans*-239

IV. Conclusion et perspectives

Concernant notre travail sur le Laingolide A, nous avons pu synthétiser trois isomères de cette molécule, le composé ***cis*-235**, le composé ***trans*-235** et le composé ***trans*-239** avec des rendements globaux respectifs de 3.2, 6.7 et 5.0% en partant de l'époxycyclohexane **184.** Cette synthèse fait intervenir une réaction tandem dimérisation croisée/oxonia-Cope pour la préparation d'une lactone à 10 chaînons et une réaction de macrocyclisation finale utilisant une séquence condensation d'un amide sur un aldéhyde/déshydratation pour la formation du motif énamide (Schéma 178).

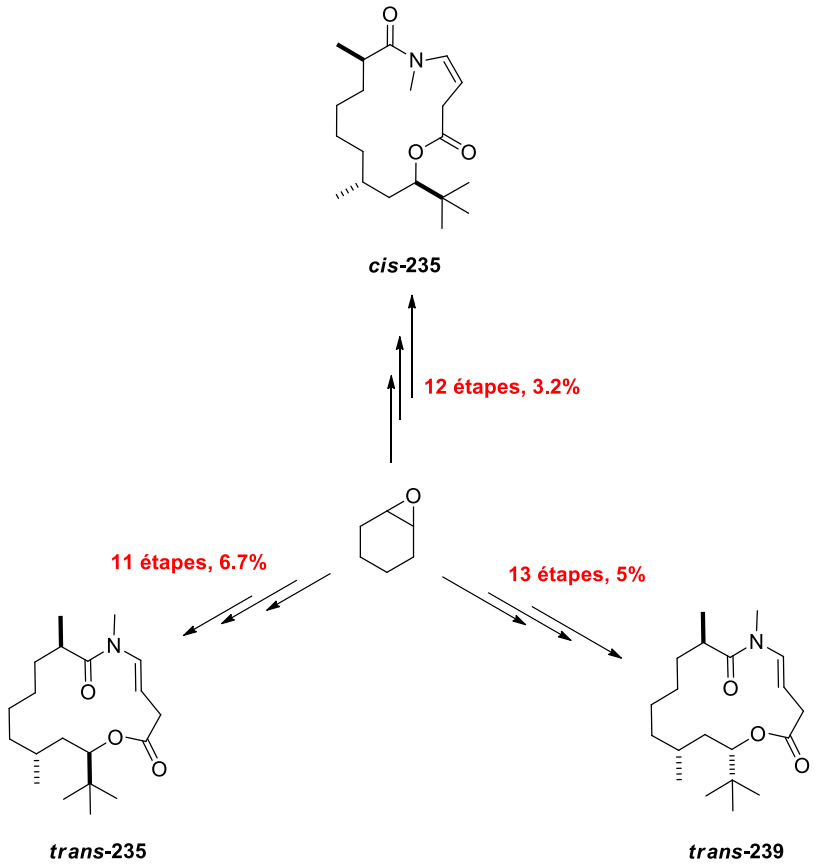


Schéma 178.

La comparaison des données RMN ^{1}H et ^{13}C des composés ***trans*-235** et ***trans*-239** avec celles du Laingolide A laisse penser que ces derniers ne possèdent pas la stéréochimie relative de la molécule naturelle. Afin de pouvoir déterminer la configuration relative du Laingolide A, il nous reste à réaliser la synthèsedes deux autres isomères C et D précédemment définis (Schéma 114). Pour cela, la stratégie développée précédemment doit être modifiée au niveau de la préparation du diol **206**, le reste de la synthèse restant inchangé. Cette nouvelle voie de synthèse nécessiterait l'utilisation de (*R*)-citronellal comme pool chiral. En effet, le diol **206** proviendrait du composé **(2*S*,7*R*,9*R*)-246** après déprotection de l'alcool primaire et hydrogénation de la double liaison. Le composé **246** serait issu quant à lui, d'un couplage par métathèse croisée entre les oléfines **(7*R*,9*R*)-248** et **(*S*)-247**. Le fragment **(7*R*,9*R*)-248** serait obtenu à partir du (*R*)-citronnelal, produit naturel disponible commercialement, par addition diastéréosélective du chlorure de *tert*butylmagnésium. Le fragment **(*S*)-247** pourrait provenir d'une oléfination de Wittig entre l'ylure de phosphore **(*R*)-249** et le formaldéhyde. L'ylure **(*R*)-249** proviendrait de l'alcool **(*S*)-250**, qui à son tour serait obtenu après une séquence protection/déprotection à partir de l'alcool **(*R*)-251**. Ce dernier

comportant un centre stéréogène 2*R* serait obtenu de manière énantiosélective grâce à une désymétrisation enzymatique du 2-méthyl-1,3-propanediol **252** (Schéma 179). La même approche permettrait également d'accéder à l'isomère D du Laingolide A à condition de contrôler l'addition diastéréosélective du chlorure de *tert*butylmagnésium sur le (*R*)-citronnelal pour donner le composé **(7*R*,9*S*)-248** à la place de l'isomère **(7*R*,9*R*)-248**.

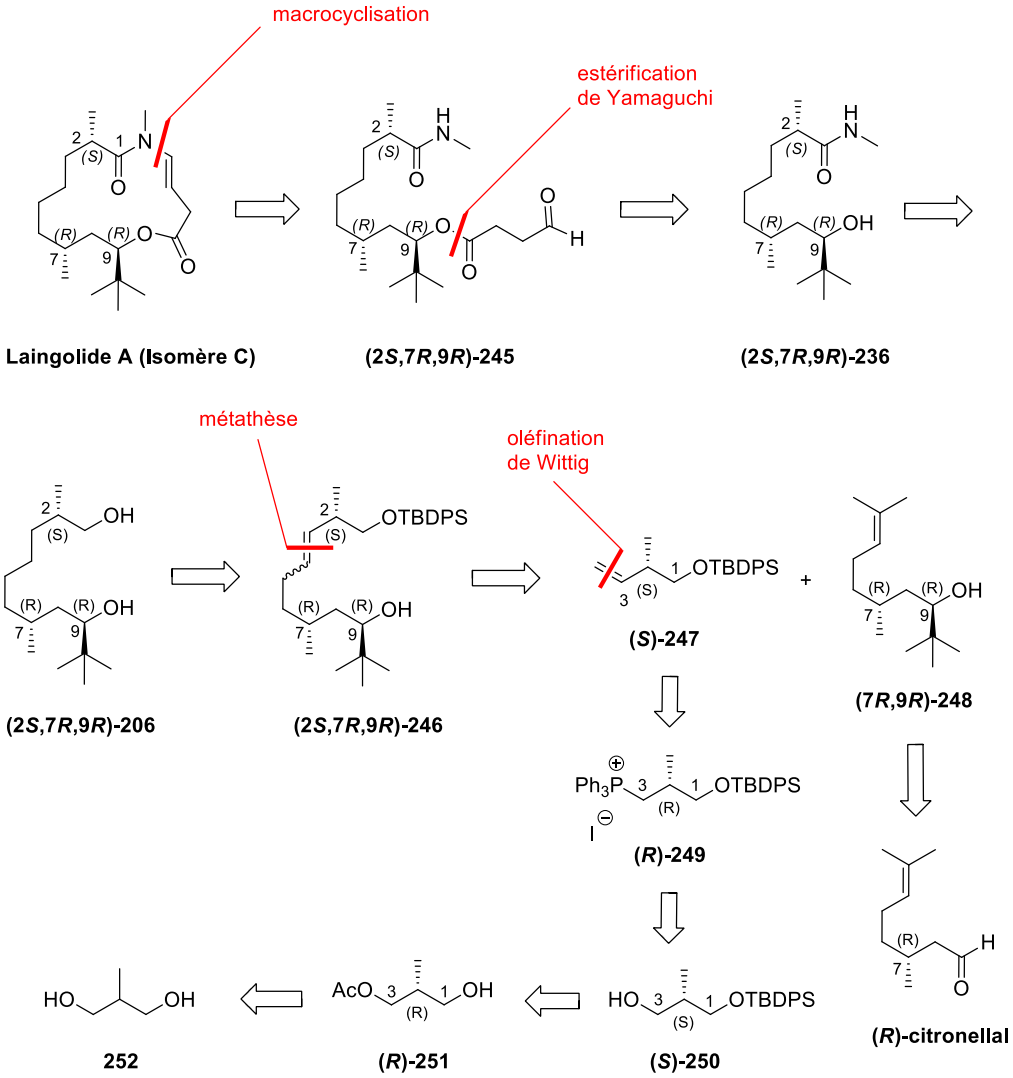


Schéma 179. Rétrosynthèse pour l'isomère C du Laingolide A

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Au cours de cette thèse, une approche synthétique de la Dasyscyphine D et la synthèse totale de plusieurs isomères du Laingolide A ont été présentées.

En ce qui concerne la Dasyscyphine D, l'étape-clé de la synthèse consiste en une cycloaddition de Diels-Alder entre le diène **29** et le diénophile **31**. Ces derniers ont été préparés respectivement en 6 et 7 étapes avec des rendements globaux de 22.7 et 31% par des réactions de couplage pallado-catalysées de type Suzuki-Miyaura et/ou de métathèse cyclisante.

Malgré de nombreuses conditions testées (thermique, acide de Lewis, micro-ondes) pour la réaction de cycloaddition [4+2] entre le diène **31** et le diénophile **29**, le cycloadduit **28** souhaité n'a pas pu être isolé. Il semble que ce résultat soit principalement lié au manque de réactivité du diénophile, très encombré. Cependant un essai de cycloaddition dans des conditions de haute pression nous a permis d'observer un pic de masse pouvant correspondre au cycloadduit attendu, sans que le produit n'ait pu être isolé. Nous envisageons donc pour la suite de réaliser des essais sous des pressions plus importantes (de l'ordre de 20 kbar par exemple), sur un matériel adapté (Schéma 180). Lorsque les conditions de la cycloaddition seront mises au point, et le cycloadduit **28** obtenu, l'hydrogénation de la double liaison, la réduction de la fonction cétone en méthylène, et la déprotection du méthoxy permettront d'accéder à la (±)-Dasyscyphine D.

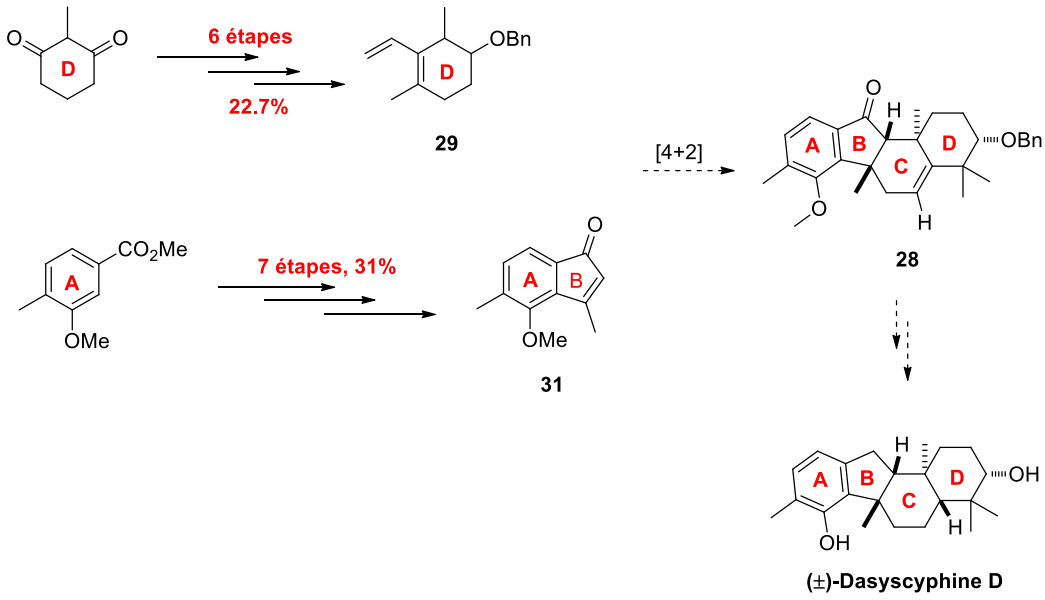


Schéma 180. Dasyscyphine D: bilan

Dans le cas du Laingolide A, la synthèse de trois isomères a pu être réalisée en utilisant l'époxycyclohexane comme produit de départ. Cette synthèse comporte une réaction tandem dimérisation croisée/réaction d'oxonia-Cope, permettant la formation d'une lactone à 10 chaînonset une réaction de macrocyclisation finale utilisant une séquence condensation d'un amide sur un aldéhyde/déshydratation pour la formation du motif énamide (Schéma 181). La comparaison des données RMN ^{1}H et ^{13}C des composés ***trans*-235** et ***trans*-239** avec celles du Laingolide A laisse penser que ces derniers ne possèdent pas la stéréochimie relative de la molécule naturelle. Afin de pouvoir déterminer la configuration relative du Laingolide A, il nous reste à réaliser la synthèse des deux autres isomères C et D précédemment définis. Pour cela, la stratégie développée précédemment doit être modifiée au niveau de la préparation du diol **206**, le reste de la synthèse restant inchangé.

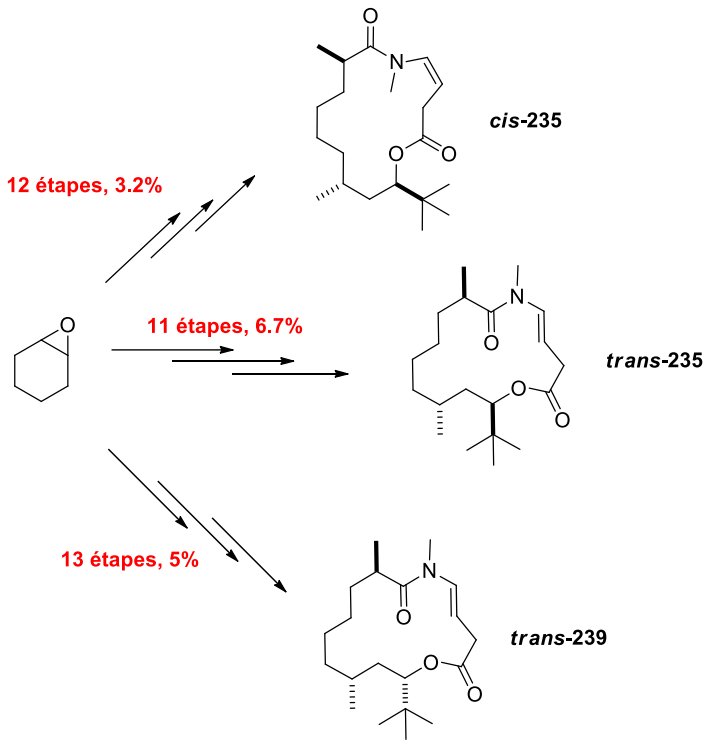


Schéma 181. Laingolide A: bilan

PARTIE EXPERIMENTALE

Partie expérimentale

I. Généralités

La nomenclature de l'Union Internationale de Chimie et Physique Appliquée (UICPA) est utilisée pour la dénomination des différents composés synthétisés.

Pour plus de lisibilité et pour permettre la comparaison des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C des différents composés, la numérotation des atomes de carbone ne suit pas nécessairement la nomenclature UIPAC.

I.1. Matériel

Les réactifs sont disponibles commercialement auprès d'Acros, Aldrich ou Alfa Aesar. Sauf indication contraire, ils sont utilisés sans autre purification.

Toutes les réactions sensibles à l'air ou à l'humidité ont été effectuées avec de la verrerie séchée, des solvants anhydres et sous atmosphère d'argon. Les solvants ont été dégazés, si nécessaire, par plusieurs purges vide/argon avant leur utilisation.

Les solvants utilisés lors des réactions ont tous été purifiés au préalable. L'éther diéthylique et le tétrahydrofurane ont été purifiés par distillation sur sodium et benzophénone. Le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène, le méthanol, l'acétonitrile et le *N*,*N*-diméthylformamide ont été purifiés par distillation sur hydrure de calcium.

Les solvants utilisés lors des extractions et des purifications par chromatographie éclair sont de qualité « pure pour synthèse ».

La triéthylamine, la diisopropylamine (DIPA) et la diisopropyléthylamine (DIPEA) ont été purifiées sur hydrure de calcium. Les autres solvants ou réactifs commerciaux ont été, si nécessaire, purifiés selon des méthodes décrites dans la littérature.[134]

I.2. Chromatographies

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice prêtes à l'emploi : gel de silice $60F_{254}$ art. 5554 sur support aluminium (Merck).

Les produits de migration ont été révélés à l'aide d'une lampe UV (254 nm) et/ou d'un des révélateurs suivants :

- $KMnO_4$: solution violette composée de permanganate de potassium (3 g), de carbonate de potassium (20 g), d'acide acétique (0.25 mL) et d'eau (300 mL).

[134] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals 3rd Ed.*, Pergamon Press, Oxford, **1988**.

- Kagi-Mosher : solution rosâtre composée de para-anisaldéhyde (8 mL), d'acide sulfurique (16 mL) et d'acide acétique glacial (800 mL).
- Ninhydrine : solution jaune composée de ninhydrine (1 g) et d'une solution d'éthanol/acide sulfurique 95/5 (100 mL).

Les séparations par chromatographie éclair ont été réalisées sur gel de silice 0.040-0.063mm Art. 11567 (Merck).

I.3. Analyses

I.3.a. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^{1}H) ont été enregistrés à 300 MHz ou 400 MHz respectivement sur des appareils Brüker AV 300 ou AV 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence externe).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) ont été enregistrés à 75 MHz ou à 100 MHz respectivement sur des appareils Brüker AV 300 ou AV 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence externe).

La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet. Les constantes de couplage *J* sont exprimées en Hz.

I.3.b. Spectroscopie d'absorption infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés sur un appareil Nicolet 210 à transformée de Fourier ou sur un appareil JACSO FT/IR 4100 à transformée de Fourier. Les échantillons ont été déposés sous la forme d'un film entre deux pastilles de chlorure de sodium.

I.3.c. Micro-ondes

Les réactions aux micro-ondes ont été réalisées sur un appareil de type CEM discover.

I.3.d. Spectrométrie de masse et spectrométrie de masse haute résolution

Les spectres de masse ont été réalisés par le laboratoire de spectrométrie de masse à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris par introduction directe sur un spectromètre Nermag R10-10C en ionisation chimique (IC) ou en impact électronique (IE). Les analyses par électrospray (ESI) ont été réalisées sur un appareil API 3000 PE Sciex. Les résultats sont exprimés en fonction du rapport *m/z*.

Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un appareil LTQ-orbitrap (Thermo Fischer Scientific) à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI).

I.3.e. Point de fusion

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Köfler ou un appareil à fusion lente Stuart Scientific SMP1, préalablement étalonnés.

I.4. Modes opératoires généraux

I.4.a. Dosage d'une solution commerciale de *n*-butyllithium

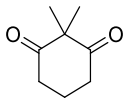
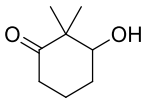
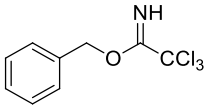
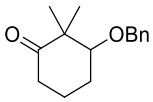
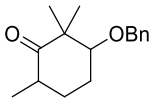
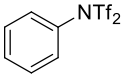
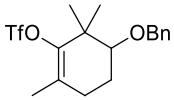
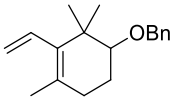
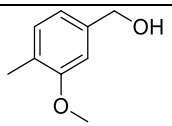
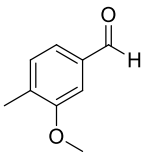
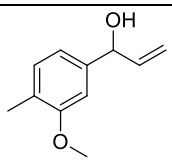
A une solution incolore d'acide diphénylacétique (100 mg, 1 équiv) dans du THF (5 mL) à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte la solution de *n*-butyllithium. L'équivalence est atteinte lorsque la solution prend une couleur jaune persistante. Pour plus de précision, le dosage est réalisé une seconde fois.

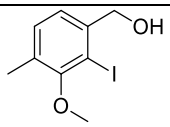
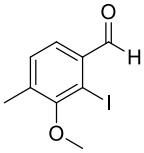
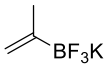
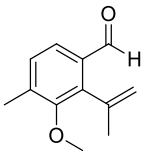
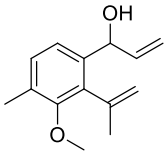
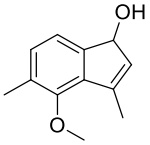
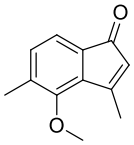
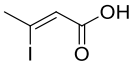
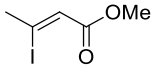
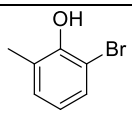
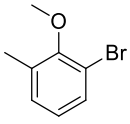
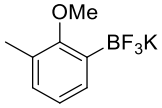
I.4.b. Préparation d'une solution de diisopropylamidure de lithium (LDA)

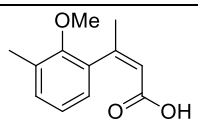
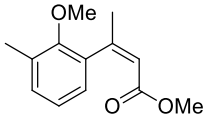
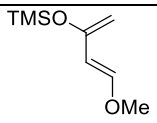
A une solution de diisopropylamine (1.05 équiv) dans du THF à 0 °C est ajoutée goutte-à-goutte une solution de *n*-butyllithium (1 équiv) préalablement dosée par la méthode précédente. Le mélange est ensuite placé sous agitation à 0°C pendant 30 min.

Description des produits

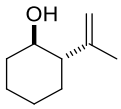
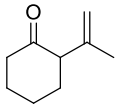
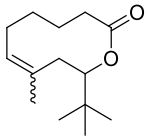
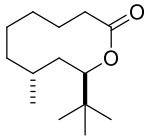
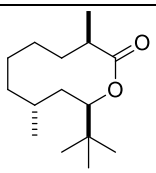
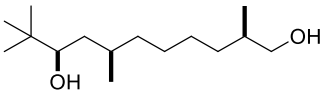
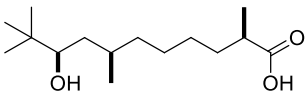
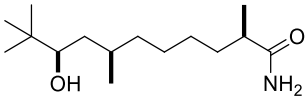
- ***Dasyscyphine D :***

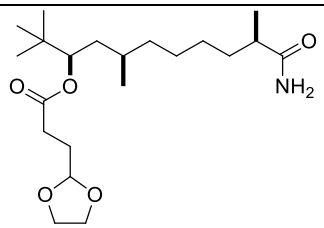
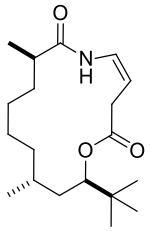
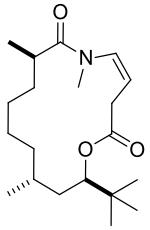
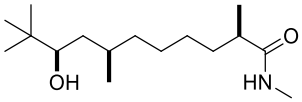
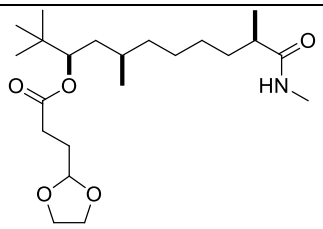
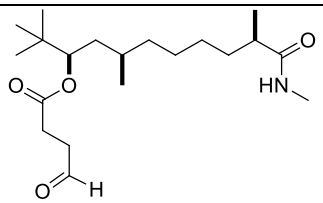
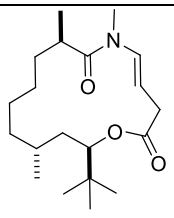
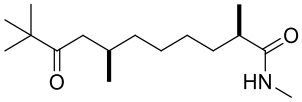
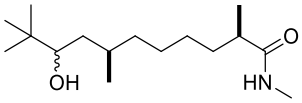
n°	structure	page
36		143
30		144
37		145
34		146
39		147
40		148
33		149
29		150
46		151
47		152
48		153

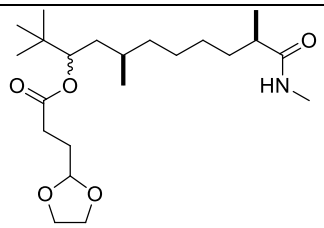
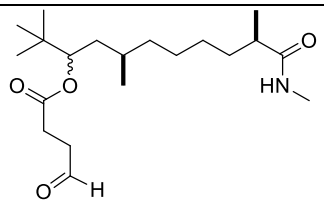
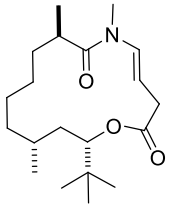
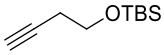
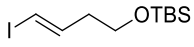
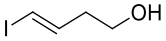
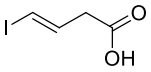
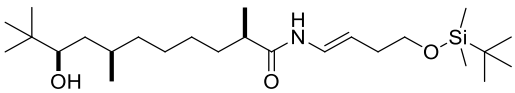
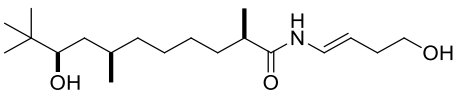
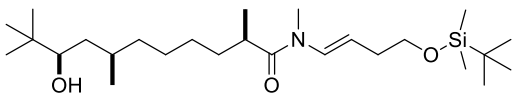
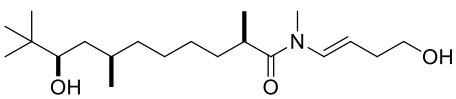
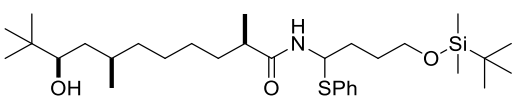
45		154
44		155
50		156
51		157
43		158
52		159
31		160
107		161
113		162
110		163
111		164
112		165

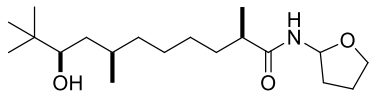
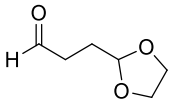
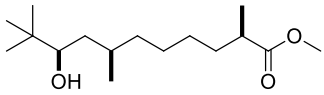
106		166
114		167
96		168

- ***Laingolide A :***

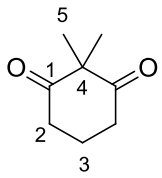
185		169
181		170
180		171
195		172
179		173
206		174
207		175
178		176

232		177
***cis*-228**		178
***cis*-235**		179
236		180
237		181
238		182
***trans*-235**		183
242		184
243		185

244		186
245		188
***trans*-239**		189
182		190
183		191
132		192
177		193
215		194
216		195
214		196
221		197
222		198

227		199
230		200
205		201

2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol **36**[135]



Formule brute : $C_8H_{12}O_2$

Masse moléculaire : 140,18 $g.mol^{-1}$

Mode opératoire :

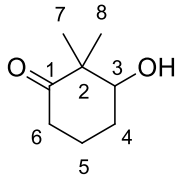
A une suspension de 2-méthylcyclohexadione **35** (50.0 g, 396 mmol, 1 équiv.) et de K_2CO_3 (82.0 g, 594 mmol, 1,5 équiv.) dans 300 mL d'acétone est ajouté de l'iodométhane (62 mL, 990 mmol, 2.5 équiv.) à température ambiante sous argon. Le mélange est agité au reflux pendant 3 heures, puis refroidi et concentré. Une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée et le mélange est extrait au DCM. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 7:3) pour conduire à **36** sous forme d'un solide blanc (46,6 g, 332 mmol, 84%).

Analyses :

F = 38-39°C
R_f = 0.48 (cyclohexane/AcOEt 1:1).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.63-2.58 (m, 4H, H_2), 1.89-1.83 (m, 2H, H_3), 1.20 (s, 6H, H_5).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 210.3 (C_1), 61.5 (C_4), 37.1 (C_2), 22.0 (C_5), 17.9 (C_3).

[135] Törmäkangas, O.; Toivola, R.; Karvinen. E,; Koskinen A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2175-2181.

3-hydroxy-2,2-dimethylcyclohexanone **30**[136]



Formule brute : $C_8H_{14}O_2$

Masse moléculaire : 142,20 $g.mol^{-1}$

Mode opératoire :

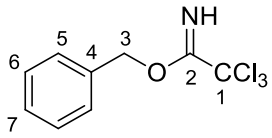
A une solution du composé **36** (210 mg, 1.50 mmol, 1 équiv.) dans 3 mL de méthanol, est ajouté $NaBH_4$ (28 mg, 0.74 mmol, 0.5 équiv.) à 0°C sous argon. La réaction est agitée vigoureusement pendant 25 minutes puis 10 mL d'eau sont ajoutés. Le méthanol est evaporé et le mélange est extrait avec l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées, puis concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 7:3) pour conduire à **30** sous forme d'une huile incolore (150.0 mg, 1.05 mmol, 71%).

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.36 (cyclohexane/AcOEt 1:1, $KMnO_4$).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.66 (dd, 1H, *J* = 7.6, 2.7 Hz, H_3), 2.38-2.32 (m, 3H, H_6, -OH), 1.98-2.01 (m, 2H, H_4, H_5), 1.82-1.74 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.63-1.57 (m, 1H, $H_{5'}$), 1.11 (s, 3H, H_7), 1.08 (s, 3H, H_8).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 215.2 (C_1), 77.6 (C_3), 51.2 (C_2), 37.2 (C_6), 28.9 (C_4), 22.7 (C_7), 20.6 (C_8), 19.6 (C_5).

[136]Laverde, A.; Conceição, G.; Queiroz, S.; Fujiwara, F.; Marsaioli A. *Magn. Reson. Chem.***2002**, *40*, 433-442.

1,1,1-trichloro-3-phenoxypropan-2-imine **37**



Formule brute : $C_9H_8Cl_3NO$

Masse moléculaire : 252,5249 $g.mol^{-1}$

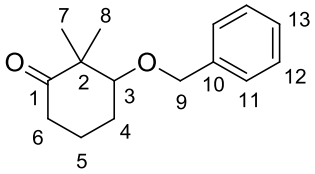
Mode opératoire :

A une suspension d'hydrure de sodium (60% dans huile, 600 mg, 15 mmol, 0.1 équiv.) dans 16 mL d'Et_2O est additionnée à 0°C une solution d'alcool benzylique (16.4 mL, 158 mmol, 1.05 équiv.) dans 23 mL d'Et_2O. Le mélange est agité en laissant remonter à température ambiante pendant 20 min puis le trichloroacétonitrile (15 mL, 150 mmol, 1 équiv.) est ajouté lentement à 0°C. Le mélange est agité pendant 2 heures, puis filtré et rincé avec du pentane. Le filtratestconcentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/DCM 8:2, 1% de Et_3N) pour conduire au composé **37** sous forme d'une huile jaune (30.71 g, 116 mmol, 77%).

Analyses :

R_f = 0.82 (cyclohexane/AcOEt 8:2, 1% Et_3N, $KMnO_4$, UV).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.42 (s, 1H, -NH), 7.45-7.22 (m, 5H, H_5, H_6, H_7), 5.37 (s, 2H, H_3).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 162.7(C2), 135.5 (C4), 128.6 (C_6), 127.7 (C5), 91.4 (C1), 70.7 (C3).

3-(benzyloxy)-2,2-dimethylcyclohexanone **34**



Formule brute : $C_{15}H_{20}O_2$

Masse moléculaire : 232,32 $g.mol^{-1}$

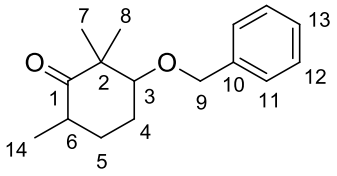
Mode opératoire :

A une solution du composé **30** (1.00 g, 7.03 mmol, 1 équiv.) dans un mélange cyclohexane (120 mL) et DCM (70 mL), est ajouté le trichloroacétylbenzylimidate **37** (1.54 mL, 8.3 mmol, 1.18 équiv.) ainsi que de l'acide triflique (112 μL, 1.26 mmol, 0.18 équiv.). Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante, puis filtré sur fritté, rincé au pentane. Les solvants sont évaporés. On ajoute une solution aqueuse de $NaHCO_3$, puis le mélange est extrait à l'AcOEt. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 95:5) pour conduire à **34** sous forme d'une huile jaune (1.22 g, 5.25 mmol, 75%).

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.36 (cyclohexane/AcOEt 8:2).
RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.31-7.19 (m, 5H, H_{11}, H_{12}, H_{13}), 4.56 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, H_9), 4.35 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, $H_{9'}$), 3.33 (dd, 1H, *J* = 7.3, 2.8 Hz, H_3), 2.33 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H_6), 1.99-1.96 (m, 2H, H_4, H_5), 1.90-1-81 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.62-1.51 (m, 1H, $H_{5'}$), 1.12 (s, 3H, H_7), 1.10 (s, 3H, H_8).
RMN^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 214.1 (C_1), 138.3 (C_{10}), 128.5 (C_{13}), 128.0 (C_{12}), 127.2 (C_{11}), 84.3 (C_3), 70.9 (C_9), 50.6 (C_2), 37.0 (C_6), 24.1 (C_4), 23.2 (C_7), 20.3 (C_8), 20.2 (C_5).

3-(benzyloxy)-2,2,6-trimethylcyclohexanone **39**



Formule brute : $C_{16}H_{22}O_2$

Masse moléculaire : 246,34 g.mol^{-1}

Mode opératoire :

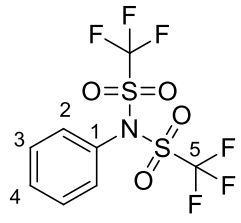
A une solution de diisopropylamine (7.8 mL, 54.5 mmol, 1.3 équiv.) dans 20 mL de THF sont ajoutés du*n*-butyllithium (2.4 M dans l'hexane, 21.0 mL, 50.3 mmol, 1.2 équiv.) et de l'hexaphosphorotriamide (16.1 mL, 88.0 mmol, 2.1 équiv.) à -50°C. Après 30 minutes d'agitation à cette température, une solution de la cétone **34** (9.75 g, 41.9 mmol, 1 équiv.) dans 80 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 30 minutes puis canulé sur une solution d'iodométhane (2.9 mL, 46.0 mmol, 1.1 équiv.) dans 20 mL de THF à température ambiante et rincé avec 60 mL de THF. Après 2h30 d'agitation à température ambiante, le milieu est neutralisé par une solution saturée de NH_4Cl puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 95:5) pour conduire au mélange 1:1 des deux diastéréosiomères **39** sous forme d'une huile jaune (8.25 g, 33.5 mmol, 80%).

Analyses :
R$_f$ = 0.35 (cylohexane/AcOEt 9:1).

Diastéréoisomère 39a
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.32-7.26 (m, 5H, H_{11}+H_{12}+H_{13}), 4.58 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, H_9), 4.34 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, $H_{9'}$), 3.56 (sl, 1H, H_3), 2.61-2.71 (m, 1H, H_6), 2.13-1.75 (m, 4H, H_4, H_5), 1.17-1.20 (m, 6H, H_7, H_8), 1.00-1.04 (m, 3H, H_{14}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 215.7 (C_1), 138.6 (C_{10}), 128.3, 127.6, 127.5 (C_{11},C_{12} et C_{13}), 85.8 (C_3), 70.7 (C_9), 50.2 (C_2), 40.2 (C_6), 30.0 (C_4), 25.5 (C_7), 23.6 (C_5), 21.5 (C_8), 15.0 (C_{14}).

Diastéréoisomère 39b
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.36-7.26 (m, 5H, H_{11}, H_{12}, H_{13}), 4.67 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz , H_9), 4.47 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, $H_{9'}$), 3.19 (dd, 1H, *J* = 11.3 et 4.7 Hz, H_3), 2.71-2.61 (m, 1H, H_6), 2.13-1.75 (m, 4H, H_4,H_5), 1.20-1.17 (m, 6H, H_7, H_8), 1.04-1.00 (m, 3H, H_{14}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 214.9 (C_1), 138.7 (C_{10}), 128.3, 127.6, 127.5 (C_{11},C_{12} et C_{13}), 84.8 (C_3), 72.0 (C_9), 51.6 (C_2), 39.7 (C_6), 29.2 (C_4), 26.2 (C_5), 21.8 (C_7), 20.0 (C_8), 14.8 (C_{14}).

N-phényl bis(trifluoromethanesulfonamide) **40**



Formule brute : $C_8H_5F_6NO_4S_2$

Masse moléculaire 357.25 $g.mol^{-1}$

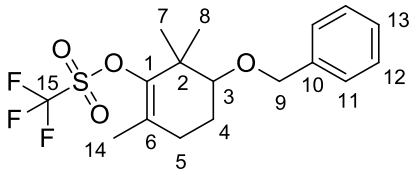
Mode opératoire :

A une solution d'aniline (2.0, 21.48 mmol, 1 équiv.) dans 50 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (3.6 mL, 25.74 mmol, 1.2 équiv.). La solution est refroidie à -70°C et l'anhydride triflique (3.9 mL, 23.39 mmol, 1.1 équiv.) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité en laissant remonter à température ambiante pendant 2h puis une solution aqueuse de NH_4Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec du DCM. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3) pour conduire à **42** (4.7 g, 20.87 mmol, 97%) sous forme d'un solide blanchâtre(F = 65°C).A une solution de **42** (4.7 g, 20.87 mmol, 1 équiv.) dans 50 mL de DCM est ajoutée la triéthylamine (3.5 mL, 24.95 mmol, 1.2 éq.). La solution est refroidie à -70°C et l'anhydride triflique (3.76 mL, 22.94 mmol, 1.1 éq.) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité en laissant remonter à température ambiante pendant 2h puis une solution aqueuse de NH_4Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec du DCM. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour conduire à **40** (6.2 g, 17.35 mmol, 83%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F = 95°C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.53-7.48 (m, 3H), 7.44-7.40 (m, 2H).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 132.3 (C_4), 132.1 (C_1), 131.1 (C_3), 130.1 (C_2), 119.5 (C_5, q, *J* = 323 Hz).

5-(benzyloxy)-2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate **33**



Formule brute : $C_{17}H_{21}F_3O_4S$

Masse moléculaire : 378,41 $g.mol^{-1}$

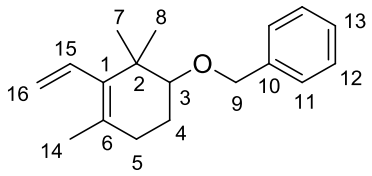
Mode opératoire :

A une solution de **39** (2.72 g, 11.05 mmol, 1 équiv.) et de *N*-phenyl bis(trifluorométhanesulfonimide) **40** (3.95 g, 11.05 mmol, 1 équiv.) dans 180 mL de THF, est ajouté le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.5 M dans le toluène, 26.5 mL, 13.26 mmol, 1.2 équiv.) à -78°C sous argon. Le mélange est agité pendant 2h à température ambiante, puis traité avec une solution saturée de NH_4Cl et extrait à l'éther trois fois. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 97:3) pour conduire à **33** sous forme d'une huile jaune (3.03 g, 8.01 mmol, 72%).

Analyses :

R_f = 0.49 (cylohexane/AcOEt 9:1).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.42-7.26 (m, 5H, H_{11}, H_{12}, H_{13}), 4.66 (d, 1H, *J* = 11.8, H_9), 4.46 (d, 1H, *J* = 11.8, $H_{9'}$), 3.31 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.7 Hz, H_3), 2.31-2.23 (m, 1H, H_5), 2.12-2.06 (m, 1H, $H_{5'}$), 192-1.86 (m, 1H, H_4), 1.84-1.80 (m, 1H, $H_{5'}$), 1.78 (s, 3H, H_{14}), 1.18 (s, 6H, H_7, H_8).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 147.9 (C_1), 138.7 (C_{10}), 131.1, 130.1, 128.5(C_{11},C_{12} et C_{13}), 127.7 (C15), 125.7 (C_6), 82.7 (C_3), 71.6 (C_9), 40.9 (C_2), 28.4 (C_4 ouC_5), 24,9 (C_{14}), 21.8 (C_4 ouC_5), 20.6 (C_7), 17.6 (C_8).

(((2,2,4-trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-yl)oxy)methyl)benzene **29**



Formule brute : $C_{18}H_{24}O$

Masse moléculaire : 256,38 $g.mol^{-1}$

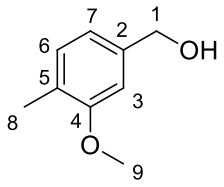
Mode opératoire :

A une solution du composé **33** (2.98 g, 7.87 mmol, 1 équiv.) dans 50 mL de THF et 5 mL d'eau, sont ajoutés le vinyl trifluoroborate de potassium (1.26 g, 9.45 mmol, 1.2 équiv.), le dichlorure de palladium (140 mg, 787 mmol, 0.1 équiv.), la triphénylphosphine (619 mg, 2.36 mmol, 0.3 équiv.) et le carbonate de césium (7.53 g, 23.11 mmol, 3 équiv.). Le mélange est agité au reflux pendant 40h sous argon puis extrait 3 fois avec de l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/DCM 9:1) pour conduire à **29** sous forme d'une huile incolore (1.78, 6.94 mmol, 88%).

Analyses :

R_f = 0.40 (cyclohexane/DCM 8:2).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.40-7. 26 (m, 5H, H_{11}, H_{12}, H_{13}), 6.19 (dd, 1H, *J* = 17.6, 11.2 Hz, H_{15}), 5.28 (dd, 1H, *J* = 11.2, 2.7 Hz, H_{16}), 5.26 (dd, 1H, *J* = 17.6, 2.7 Hz, $H_{16'}$), 4.70 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H_9), 4.46 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, $H_{9'}$), 3.24 (dd, 1H, *J* = 9.6, 3.0 Hz, H_3), 2.16-2.04 (m, 2H, H_5), 1.92-1.88 (m, 1H, H_4), 1.79-1.73 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.71 (s, 3H, H_{14}), 1.06 (s, 6H, H_7, H_8).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 139.4 (C_1), 137.5 (C_{10}), 135.2 (C_{15}), 128.3, 127.7, 127.5(C_{11},C_{12} et C_{13}), 127.4, 118.7 (C_{16}), 83.0 (C_3), 71.2 (C_9), 39.0 (C_2), 30.5 (C_5), 26.7 (C_7, C_8), 22.4 (C_4), 21.2 (C_{14}).
Masse (IC : NH_3) : m/z = 274 $[M\text{-}NH_4]^+$, 257 $[M\text{-}H]^+$, 151 [M-OBn]

(3-methoxy-4-methylphenyl)methanol **46**



Formule brute : $C_9H_{12}O_2$

Masse moléculaire : 152,19 $g.mol^{-1}$

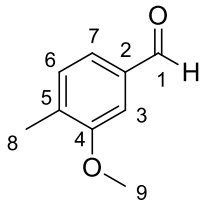
Mode opératoire :

A une suspension de $LiAlH_4$ (1,28 g, 33,86 mmol, 1,2 équiv.) dans 100 mL d'Et_2O est ajouté l'ester **32** (5,08 g, 28,21 mmol, 1 équiv.) à 0°C. Le mélange est agité au reflux pendant 19 heures, puis après retour à température ambiante une solution saturée de Na_2SO_4 est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est filtré sur fritté et le filtrat est extrait à l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NH_4Cl et de NaCl,séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour conduire à **46** sous forme d'un solide blanc (4.28 g, 28.12 mmol, 99%).

Analyses :

F < 50 °C
R_f = 0.43 (cyclohexane/AcOEt 1:1).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.11 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_6), 6.86 (s, 1H, H_3), 6.83 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_7), 4.64 (s, 2H, H_1), 3.84 (s, 3H, H_9), 2.22 (s, 3H, H_8), 1.87 (sl, 1H, -OH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 157.7 (C_4), 139.9 (C_2), 130.3 (C_6), 125.5 (C_5), 118.6 (C_7), 108.6 (C_3), 64.8 (C_1), 55.0 (C_9), 15.8 (C_8).

3-methoxy-4-methylbenzaldehyde **47**



Formule brute : $C_9H_{10}O_2$

Masse moléculaire : 150,17 $g.mol^{-1}$

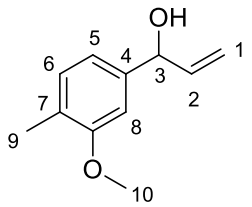
Mode opératoire :

A une solution d'alcool **46** (7.1 g, 47 mmol, 1 éq.) dissous dans 170 mL de DCM est ajouté le dioxyde de manganèse (71 g, 820 mmol, 17.5 éq.). Le mélange est agité pendant 2h à température ambiante puis filtré. Une solution de Na_2CO_3 est alors ajoutée puis le mélange est extrait avec 3 fois avec DCM. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3) pour conduire à **47** sous forme d'un solide blanc (6.00 g, 40.0 mmol, 85%).

Analyses :

R_f = 0.40 (cyclohexane/AcOEt 7:3, $KMnO_4$).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.93 (s, 1H, H_1), 7.37-7.27 (m,3H, H_2, H_5, H_6), 3.89 (s, 3H, H_9), 2.29 (s, 3H, H_8).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 192.2 (C_1), 158.4 (C_4), 136.0 (C_2), 135.0 (C_5), 131.0 (C_6), 124.6 (C_7), 108.0 (C_3), 55.6 (C_9), 17.0 (C_8).

1-(3-methoxy-4-methylphenyl)prop-2-en-1-ol **48**



Formule brute : $C_{11}H_{14}O_2$

Masse moléculaire : 178.23 $g.mol^{-1}$

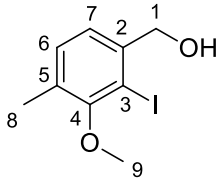
Mode opératoire :

A une solution de **47** (5.83 g, 38.8 mmol, 1 éq.) dissous dans 50 mL de THF est ajouté le bromure de vinylmagnésium 1 M (42.7 mL, 42.7 mmol, 1.1 éq.). Le mélange est agité pendant 2h30 à température ambiante et une solution de NH_4Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec Et_2O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour conduire à **48** sous forme d'un solide jaune pâle (5.87 g, 33.0 mmol, 85%).

Analyses :

R_f = 0.35 (cyclohexane/AcOEt 7:3).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.11 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_6), 6.87 (s, 1H, H_9), 6.85 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_5), 6.05 (ddd, 1H, *J* = 16.2, 10.3, 5.9 Hz, H_2), 5.35 (dt, 1H, *J* = 17.1, 1.4 Hz, H_1), 5.20 (dt, 1H, *J* = 10.3, 1.4 Hz, $H_{1'}$), 5.13 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, H_3), 3.84 (s, 3H, H_{11}), 2.78 (sl, 1H, -OH), 2.25 (s, 3H, H_{10}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 157.6 (C_8), 141.6 (C_4), 140.4 (C_2), 130.2 (C_6), 125.5 (C_7), 118.0 (C_5), 114.4 (C_1), 107.8 (C_8), 74.9 (C_3), 54.9 (C_{11}), 15.8 (C_{10}).

(2-iodo-3-methoxy-4-methylphenyl)methanol**45**



Formule brute : $C_9H_{11}IO_2$

Masse moléculaire : 278,09 $g.mol^{-1}$

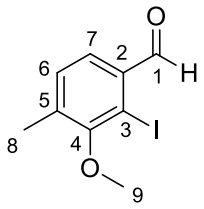
Mode opératoire :

A une solution d'alcool **46** (5.0 g, 32.8 mmol, 1 éq.) dans 160 mL d'Et_2O, est ajoutée une solution de *n*-BuLi dans l'hexane (2.5 M, 28.9 mL, 2.2 éq.) à 0°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h. La suspension est refroidie à 0°C puis 80 mL de THF sont ajoutés afin de solubiliser le mélange. Au bout de 30 minutes, une solution de diiode (9.2 g, 36.1 mmol, 1.1 éq.) dans 70 mL de THF est ajoutée par cannulation au mélange précédent à 0°C (rinçage du ballon avec 2x20 mL de THF), puis le milieu est agité pendant 2 heures à température ambiante. On ajoute une solution de $Na_2S_2O_3$ et la phase aqueuse est extraite 3 fois à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour conduire à **45** sous forme d'un solide blanc (5.9 g, 21,2 mmol, 64%).

Analyses :

F = 61 °C
R_f = 0.39 (cyclohexane/AcOEt 7:3).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.05 (sl, 2H, H_6, H_7), 4.55 (s, 2H, H_1), 3.72 (s, 3H, H_9), 3.43 (sl, 1H, -OH), 2.31 (s, 3H, H_8).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 157.6 (C_4), 142.2 (C_2), 131.3 (C_6), 130.9 (C_5), 124.0 (C_7), 95.6 (C_3), 69.3 (C_1), 60.1 (C_9), 16.9 (C_8).

2-iodo-3-methoxy-4-methylbenzaldehyde **44**



Formule brute : $C_9H_9IO_2$

Masse moléculaire : 276,07 $g.mol^{-1}$

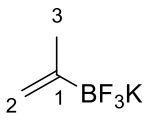
Mode opératoire :

A une solution de **45** (250 mg, 0.90 mmol, 1éq.) dans DCM (3.5 mL) est ajouté du PCC (388 mg, 1.8 mmol, 2 éq.) ainsi qu'un tamis moléculaire 4Å en poudre (467 mg). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2h30 puis 800 mg de silice et 10 mL d'Et_2O sont ajoutés pour faire précipiter les sels de chrome. Le mélange est filtré sur un « pad » de silice et rincé avec de l'Et_2O. Le filtrat est concentré pour conduire à **44** sous forme d'un solide (244 mg, 0,88 mmol, 98%).

Analyses :

F < 50 °C
R_f = 0.39 (cyclohexane/AcOEt 8:2).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 10.03 (s, 1H, H_1), 7.52 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_7), 7.20 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_6), 3.79 (s, 3H, H_9), 2.40 (s, 3H, H_8).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 195.8 (C_1), 158.3 (C_4), 139.2 (C_2), 135.0 (C_5), 131.6 (C_6), 126.0 (C_7), 99.9 (C_3), 60.4 (C_9), 17.6 (C_8).

potassium trifluoro(prop-1-en-2-yl)borate **50**



Formule brute : $C_3H_5BF_3K$

Masse moléculaire : 147.98 $g.mol^{-1}$

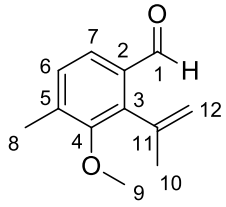
Mode opératoire :

A une solution de triméthylborate (0.708 mL, 6.2 mmol, 1.24 éq.) dans 4 mL de THF est ajouté le bromure d'isopropénylemagnésium (0.5 M, 10 mL, 5 mmol, 1 équiv.) à -78°C. Le mélange est agité pendant 20 min à cette temperature, puis 1h à température ambiante. Le mélange blanchâtre est alors refroidi et le bifluorure de potassium (1936 mg, 24.8 mmol, 4.96 mmol) est ajouté suivi de 3.3 mL d'eau additionnés goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 20 min, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est extrait en continu dans de l'acétone par un Soxhlet pendant 4 jours. L'acétone est évaporé pour fournir **50** (472 mg, 3.19 mmol, 64%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 4.78 (sl, 1H, H_2), 4.74 (sl, 1H, $H_{2'}$), 1.55 (s, 3H, H_3).
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) : δ 155.0 (C_1), 113.2 (C_2), 22.9 (C_3).

2-iodo-3-methoxy-4-methylbenzaldehyde **51**



Formule brute : $C_{12}H_{14}O_2$

Masse moléculaire : 190,24 $g.mol^{-1}$

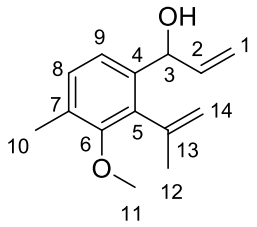
Mode opératoire :

A une suspension de l'adéhyde **44** (2.66 g, 9.64 mmol, 1éq.) dans un mélange THF (28 mL) et eau (5 mL), sont ajoutés successivement le vinyl trifluoroborate de potassium **50** (1.85 g, 12.53 mmol, 1.3 éq.), le palladium diacétate (432.00 mg, 1.93 mmol, 0.2 éq.), la triphénylphosphine (1.01 g, 3.86 mmol, 0.4 éq.), et le carbonate de césium (9.4 g, 28.9 mmol, 3 éq.). Le mélange est agité au reflux sous argon pendant 18 heures puis dilué dans de l'eau et extrait trois fois à l'Et_2O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5) pour conduire à **51** sous forme d'une huile rouge (1.56 g, 8.20 mmol, 85%).

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.55 (cyclohexane/AcOEt 8:2).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 10.06 (s, 1H, H_1), 7.58 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_7), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_6), 5.47 (s, 1H, H_{12}), 4.93 (s, 1H, $H_{12'}$), 3.72 (s, 3H, H_9), 2.32 (s, 3H, H_{10}), 2.13 (s, 3H, H_8).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 192.2 (C_1), 155.9 (C_4), 141.5 (C_3), 139.6 (C_{11}), 138.5 (C_2 ou C_5), 133.0 (C_2 ou C_5), 130.4 (C_6), 123.1 (C_7), 119.2 (C_{12}), 61.1 (C_9), 24.9 (C_{10}), 16.9 (C_8).

1-(3-methoxy-4-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)phenyl)prop-2-en-1-ol **43**



Formule brute : $C_{14}H_{18}O_2$

Masse moléculaire : 218,29 $g.mol^{-1}$

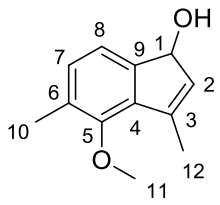
Mode opératoire :

A une solution du composé **51** (2.09 g, 11.0 mmol, 1 équiv.) dissous dans 35 mL de THF, est ajouté à 0°C le bromure de vinyl magnesium (1 M, 16.5 mL, 1.5 éq.). Le mélange est agité pendant 2h30 à température ambiante puis hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et extrait trois fois à l'Et_2O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour conduire à **43** sous forme d'un solide marron (2.04 g, 9.34 mmol, 85%).

Analyses :

R_f = 0.34 (cyclohexane/AcOEt 8:2).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.16(d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_8), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_9),6.12-5.90(m, 1H, H_2), 5.35-5.34 (m, 2H, H_{14}), 5.27 (dt, 1H, *J* = 17.2, 1.6 Hz, H_1), 5.12 (dt, 1H, *J* = 10.4, 1.6 Hz, $H_{1'}$), 5.03-4.74 (m, 1H, H_3), 3.73 (s, 3H, H_{11}), 2.79 (sl, 1H, -OH), 2.30 (s, 3H, H_{12}), 2.08 (sl, 3H, H_{10}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 155.4 (C_6), 142.1 (C_{13}), 140.7 (C_2), 138.9 (C_4), 136.6 (C_7), 130.6 (C_5), 130.3 (C_8), 122.3 (C_9), 116.8 (C_1), 114.5 (C_{14}), 71.4 (C_3), 61.2 (C_{11}), 25.0 (C_{12}), 16.2 (C_{10}).

4-methoxy-3,5-dimethyl-1H-inden-1-ol **52**



Formule brute : $C_{12}H_{14}O_2$

Masse moléculaire : 190,24 $g.mol^{-1}$

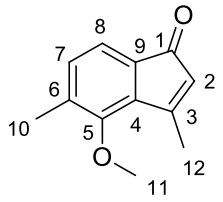
Mode opératoire :

A une solution de l'alcool allylique **43** (2.00 g, 9.16 mmol, 1éq.) dans 140 ml de toluène, est ajouté le catalyseur de Grubbs II (156 mg, 0.18 mmol, 0.02 éq.). Le mélange est chauffé au reflux du toluène pendant 1h30 puis concentré et purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour conduire à **52** sous forme d'un solide beige (1.32 g, 6,94 mmol, 76%).

Analyses :

F = 101 °C
R_f = 0.27 (cyclohexane/AcOEt 8:2).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.10 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H_7), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H_8), 5.90 (qn, 1H, *J* = 1.6 Hz, H_2),5.02-4.90 (m, 1H, H_1), 3.70 (s, 3H, H_{11}), 2.50 (d, 1H, J = 7.6 Hz, -OH), 2.26 (s, 3H, H_{10}), 2.18 (s, 3H, H_{12}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 153.2 (C_5), 146.0 (C_3), 140.3 (C_9), 134.1 (C_4), 132.0 (C_7), 131.0 (C_6), 128.5 (C_8), 118.5 (C_2), 75.0 (C_1), 60.8 (C_{11}), 14.9 (C_{12}), 14.7 (C_{10}).

4-methoxy-3,5-dimethyl-1H-inden-1-one **31**



Formule brute : $C_{12}H_{12}O_2$

Masse moléculaire : 188,22 $g.mol^{-1}$

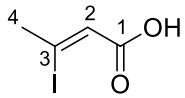
Mode opératoire :

A une solution du composé **52** (1.2 g, 6.3 mmol, 1éq.) dissous dans 60 mL de DCM est ajouté MnO_2 (2.74 mg, 31.5 mmol, 5 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 20h puis filtré sur silice, rincé au DCM, et le filtrat est concentré. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour conduire à **31** sous forme d'un solide marron/vert (1.2 g, 6.3 mmol, 100%).

Analyses :

F < 50 °C
R_f = 0.47 (cyclohexane/AcOEt 8:2).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.11-7.03 (m, 2H, H_7, H_8), 5.61 (sl, 1H, H_2), 3.78 (s, 3H, H_{11}), 2.41 (s, 3H, H_{12}), 2.29 (s, 3H, H_{10}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 197.2 (C_1), 163.0 (C_3), 153.3 (C_5), 139.2 (C_9), 135.5 (C_4, C_6), 132.3 (C_7), 124.6 (C_2), 118.2 (C_8), 61.7 (C_{11}), 17.2 (C_{12}), 16.5 (C_{10}).

(Z)-3-iodobut-2-enoic acid **107**[59]



Formule brute : $C_4H_5IO_2$

Masse moléculaire : 211.99 $g.mol^{-1}$

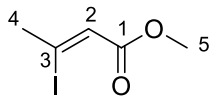
Mode opératoire :

A une solution d'acide tétrolique (6.90 g, 82 mmol, 1 équiv.) est ajoutée une solution aqueuse d'acide iodhydrique 57% (14 mL, 106.7 mmol, 1.3 équiv.). La solution est agitée à 70°C pendant 14 heures. Une solution de thiosulfate de sodium est ajoutée et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'Et_2O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans un mélange 9:1 éther de pétrole/Et_2O (350 mL pour 16 g de produit brut) pour conduire à **107** (11.55 g, 54.5 mmol, 66%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F = 110°C
R_f = 0.40 (AcOEt).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.38 (s, 1H, H_2), 2.78 (s, 3H, H_4).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ169.2 (C1), 125.2 (C2), 116.8 (C3), 37.0 (C4).

(Z)-methyl 3-iodobut-2-enoate **(*Z*)-113**



Formule brute : $C_5H_7IO_2$

Masse moléculaire : 226,01 $g.mol^{-1}$

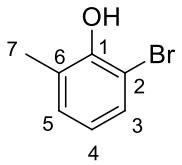
Mode opératoire :

A une solution de **(*Z*)-107** (6.21 g, 29.3 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (90 mL) est ajouté l'acide sulfurique 95% (1.63 mL, 29.3 mmol, 1 éq.). Le mélange est agité au reflux pendant 3h, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Une solution saturée de $NaHCO_3$est alors ajoutée, le phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'Et_2O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour conduire à **(*Z*)-113** sous forme d'une huile incolore (5.41 g, 24.0 mmol, 82%).

Analyses :

R_f = 0.76 (cyclohexane/AcOEt 9:1, $KMnO_4$).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.28 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H_2), 3.73 (s, 3H, H_5), 2.72 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, H_4).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 164.8 (C_1), 125.3 (C_2), 113.8 (C_3), 51.6 (C_5), 36.6 (C_4).

2-bromo-6-methylphenol **110**



Formule brute : C_7H_7BrO

Masse moléculaire : 187.03 $g.mol^{-1}$

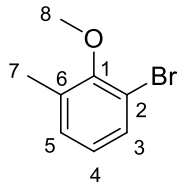
Mode opératoire :

Dans un ballon de 1L contenant l'*ortho*-crésol (22.8 mL, 222 mmol, 1 équiv.) dans 600 mL de DCM est ajoutée la diisopropylamine (3 mL, 22.2 mmol, 0.1 équiv.). Le ballon est alors surmonté d'un extracteur Soxhlet contenant le *N*-bromo-succinimide (39.5 g, 222 mmol, 1 équiv.) placé dans la cartouche. Le mélange est agité au reflux pendant 17 heures. Une aqueuse d'acide sulfurique 2M est ajoutée et la phase organique est extraite trois au DCM. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, puis séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 98:2) pour conduire à **110** sous forme d'une huile incolore (23.1 g, 124 mmol, 56%).

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.49 (éther de pétrole/AcOEt 9:1, $KMnO_4$).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.26 (dd, 1H, *J* = 8.0, 0.9 Hz, H_3), 7.14-7.03 (m, 1H, H_5), 6.75 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H_4), 5.61 (s, 1H, -OH), 2.34 (s, 3H, H_7).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 150.5 (C_1), 130.5 (C_3), 129.5 (C_5), 126.0 (C6), 121.3 (C4), 110.3 (C2), 16.8 (C7).

1-bromo-2-methoxy-3-methylbenzene **111**



Formule brute : C_8H_9BrO

Masse moléculaire : 201,06 $g.mol^{-1}$

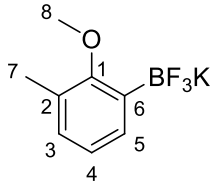
Mode opératoire :

A une solution du phénol **110** (23.1g, 124 mmol, 1 équiv.) dans 450 mL de DMF, sont ajoutés à température ambiante le carbonate de potassium (23.9 g, 173 mmol, 1.4 équiv.) et le sulfate de diméthyle (16.4 mL, 173 mmol, 1.4 équiv.). Le mélange est agité pendant 18 heures àtempérature ambiante et de l'eau est ajoutée. Le produit est extrait trois fois à l'Et_2O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/DCM 9:1) pour conduire à **111** sous forme d'une huile incolore (20.5 g, 102 mmol, 82%).

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.75 (cyclohexane/AcOEt 9:1).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.38 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.1 Hz, H_3), 7.11 (dq, 1H, *J* = 7.5, 0.7 Hz, H_5), 6.89 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_4), 3.82 (s, 3H, H_8), 2.34 (s, 3H, H_7).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 155.5 (C_1), 133.4 (C_6), 131.1 (C_3), 130.5 (C_5), 125.3 (C_4), 117.4 (C_2), 60.2 (C_8), 16.7 (C_7).

potassium (2-methoxy-3-methylphenyl)trimethylborate **112**



Formule brute : $C_8H_9BF_3KO$

Masse moléculaire : 228,06 $g.mol^{-1}$

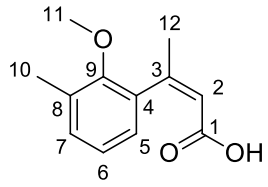
Mode opératoire :

A une solution de **111** (4.83 g, 24.02 mmol, 1 éq.) dans Et_2O (25 mL), est ajouté goutte à goutte *n*BuLi 2.4 M (10.0 mL, 24.02 mmol, 1 éq.) à -80°C. Le mélange est agité pendant 1h30 à temperature ambiante, puis une solution de KHF_2 (9.38 g, 120.1 mmol, 5éq.) dans 100 mL d'eau est ajoutée. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Les solvants sont évaporés. Le résidu est extrait en continu dans de l'acétone par un Soxhlet pendant 4 jours. L'acétone est évaporée pour fournir **112** (4.75 g, 20.8 mmol, 80%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

RMN ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) : δ 7.31 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz, H_5), 6.87 (dd, 1H, *J* = 7.2, 1.3 Hz, H*3*), 6.76 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H_4), 3.68 (s, 3H, H_8), 2.14 (s, 3H, H_7).
RMN ^{13}C (75 MHz $(CD_3)_2CO$) : δ 162.7 (C_1), 133.0 (C_3), 129.6 (C_4), 129.4 (C_2), 123.4 (C_5), 123.3 (C_6), 60.7 (C_8), 16.4 (C_7).

(Z)-3-(2-methoxy-3-methylphenyl)but-2-enoic acid **106**



Formule brute : $C_{12}H_{14}O_3$

Masse moléculaire : 206,24 $g.mol^{-1}$

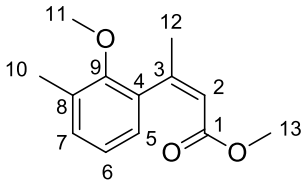
Mode opératoire :

Dans un bicol contenant **112** (1.17 g, 5.83 mmol, 1 éq.), des copeaux de magnésium (146 mg, 6.00 mmol, 1.03 éq.) sont ajoutés ainsi que du THF (4.3 mL). Le mélange est chauffé à70°C pendant 3h afin de consommer tout le magnésium, puis cannulé dans un ballon contenant $ZnBr_2$, dans 2 mL de DMF. Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante puis cannulé sur l'acide **107** (424 mg, 2.00 mmol, 0.343 éq.) dans 2 mL de DMF, puis ajout rapide de $PdCl_2(MeCN)_2$ (10.4 mg, 0.040 mmol, 0.00686 éq.). Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Une solution de soude 10% est ensuite ajoutée jusqu'à obtenir pH = 14. La phase aqueuse est extraite trois fois avec Et_2O pour enlever les impuretés. La phase aqueuse est ensuite acidifiée avec une solution HCl 1N jusqu'à pH = 0, puis extraite avec Et_2O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour conduire à **106** sous forme d'un solide blanc (46 mg, 0.22 mmol, 11%).

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.39 (cyclohexane/AcOEt 6:4, $KMnO_4$).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.11 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_7), 6.96 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_6), (d, 1H, *J* = 6.3 Hz, H_5), 5.94 (sl, 1H, H_2), 3.66 (s, 3H, H_{11}), 2.29 (s, 3H, H_{12}), 2.19 (d, 3H, *J* = 0.5 Hz, H_{10}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 170.6 (C_1), 157.2 (C_9), 154.5 (C_3), 134.5 (C_8), 131.3 (C_4), 131.0 (C_7), 126.3 (C_5), 123.9 (C_6), 118.2 (C_2), 60.7 (C_{11}), 26.9 (C_{12}), 16.2 (C_{10}).

(Z)-methyl 3-(2-methoxy-3-methylphenyl)but-2-enoate **114**



Formule brute : $C_{13}H_{16}O_3$

Masse moléculaire : 220,26 $g.mol^{-1}$

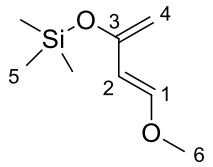
Mode opératoire :

A une solution de l'ester **(Z)-113** (233 mg, 1.03 mmol, 1 éq.) dans un mélange THF (10 mL) et H_2O (1mL), est ajouté successivement l'organotrifluoroborate de potassium **112** (305 mg, 1.34 mmol, 1.3 éq.), l'acétate de palladium (46 mg, 0.21 mmol, 0.2 éq.), la triphénylphospine (108 mg, 0.41 mmo, 0.4 éq.) et le carbonate de césium (1007 mg, 3.09 mmol, 3 éq.). Le mélange est agité au reflux pendant 5h. De l'eau est ajoutée, et le produit est extrait trois fois avec Et_2O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour conduire à **114** sous forme d'une huile jaune (183 mg, 80%).

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.42 (cyclohexane/AcOEt 8:2, $KMnO_4$).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.15-7.10 (m, 1H, H_7), 6.99 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_6), 6.85 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.3 Hz, H_5), 5.97 (q, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H_2), 3.68 (s, 3H, H_{11}), 3.56 (s, 3H, H_{13}), 2.30 (s, 3H, H_{12}), 2.19 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, H_{10}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 166.2 (C1), 155.1 (C9), 154.6 (C3), 134.8 (C8), 131.1 (C4), 130.8 (C6), 126.2 (C7), 123.7 (C5), 118.3 (C2), 60.5 (C11), 51.0 (C13), 26.4 (C12), 16.2 (C10).

(E)-((4-methoxybuta-1,3-dien-2-yl)oxy)trimethylsilane **96**



Formule brute : $C_8H_{16}O_2Si$

Masse moléculaire : 172.30 $g.mol^{-1}$

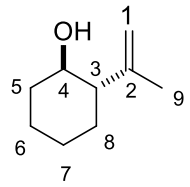
Mode opératoire :

A une solution de chlorure de zinc (82 mg, 0.60 mmol, 0.03 équiv.) et de triéthylamine (6.18 mL, 44 mmol, 2.2 équiv.) est ajouté le *trans*-4-méthoxy-3-buten-2-one (2.04 mL, 19.98 mmol, 1 équiv.) disous dans 10 mL de toluène, suivi du chlorure de triméthylsilyle (5.11 mL, 39.96 mmol, 2 équiv.). Le mélange est agité à 40°C pendant 4 heures. De l'Et_2O anhydre est ajouté au mélange qui est filtré sur alumine. Les solvants sont évaporés pour conduire au composé **96** (2.53 g, 14.7 mmol, 73%).

Analyses :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 6.83 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, H_1), 5.35 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, H_2), 4.09 (d, 2H, *J* = 12.4 Hz, H_4), 3.58 (s, 3H, H_6), 0.24 (s, 9H, H_5)

2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol **185**[93]



Formule brute : $C_9H_{16}O$

Masse moléculaire : 140.22 g.mol^{-1}

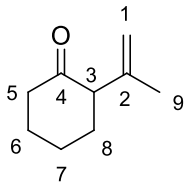
Mode opératoire :

A une solution de bromure de cuivre diméthylsulfure (1.40 g, 6.82 mmol, 0.05 équiv.) dans 100 mL de THF est ajouté le bromure d'isopropénylmagnésium (0.5 M dans THF, 300 mL, 150 mmol, 22 équiv.) à –50°C. Après 10 minutes d'agitation, l'époxycyclohexane **184** (13.4 g, 136.4 mmol, 1 équiv.) est ajouté. Le mélange est agité pendant 3 h à température ambiante, puis une solution de NH_4Cl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'Et_2O. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 9:1) pour conduire à **185** (14.97 g, 78%) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

R_f = 0.38 (cyclo/AcOEt 7:3, Kagi-Mosher).
IR (film) 3425, 2921, 2860, 1642, 1440, 1279, 1062, 1010, 880 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 4.89 (sl, 1H, H_1), 4.85 (sl, 1H, $H_{1'}$), 3.42 (td, 1H, J = 10.1, 4.4 Hz, H_4), 2.10–2.01 (m, 1H, H_3), 1.99–1.84 (m, 2H), 1.81–1.62 (m, 6H), 1.38–1.11 (m, 4H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 146.8 (C_2), 112.9 (C_1), 70.8 (C_4), 54.7 (C_3), 34.2 (C_5), 30.3 (C_7), 25.8 (C_6), 25.0 (C_8), 19.3(C_9).

2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanone**181**



Formule brute : $C_9H_{14}O$

Masse moléculaire : 138.21 $g.mol^{-1}$

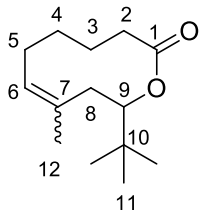
Mode opératoire :

A une solution de **185** (12.9 g, 92.0 mmol, 1 équiv.) dans 200 mL de CH_2Cl_2 est ajouté le chlorochromate de pyridinium (39.7 g, 104.0 mmol, 2 équiv.), et le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Environ 100 g de silice sont ensuite ajoutés, suivie de l'addition de 600 mL d'Et_2O. Après filtration sur fritté, le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/DCM 1:1) pour obtenir **181** (10.25 g, 81%) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

R_f = 0.21 (cyclohexane/CH_2Cl_2 1:1, Kagi-Mosher).
IR (film) 2932, 2865, 1714, 1652, 1450, 1129, 896 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 4.90 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H_1), 4.70 (s, 1H, $H_{1'}$), 2.98 (dd, 1H, *J* = 11.0, 4.7 Hz, H_3), 2.46–2.21 (m, 2H, H_5), 2.10–1.97 (m, 2H), 1.97–1.80 (m, 2H), 1.80–1.58 (m, 5H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 211.0 (C_4), 143.5 (C_2), 112.8 (C_1), 58.5 (C_3), 42.2 (C_5), 32.2 (C_6), 27.7 (C_7), 24.9 (C_8), 21.4 (C_9).

10-(tert-butyl)-8-methyl-3,4,5,6,9,10-hexahydro-2H-oxecin-2-one **180**[137]



Formule brute : $C_{14}H_{24}O_2$

Masse moléculaire : 224.34 g.mol^{-1}

Mode opératoire :

A une solution de **181** (3.7 g, 26.8 mmol, 1 équiv.) et de pivalaldéhyde **127** (3.49 mL, 32.1 mmol, 1.2 équiv.) dans 50 mL de 1,2-dichloroéthane (ou DCM) est ajouté goutte à goutte à –20°C le trifluorure de bore étherate (660 μL, 5.3 mmol, 0.2 équiv.). Le mélange est agité pendant 2.5 h à cette température, puis une solution de $NaHCO_3$ est ajoutée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/$CH_2Cl_2$6:4) pour obtenir **180** (5.46 g, 91%) sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères (*E*/*Z* 82:18).

Analyses :

Diastéréoisomère majoritaire (*E*)-180

R_f = 0.47 (cyclohexane/CH_2Cl_2 1:1, Kagi-Mosher).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.02–4.98 (m, 1H, H_6), 4.78 (dd, 1H, *J* = 10.9, 3.2 Hz, H_9), 2.47 (ddd, 1H, *J* = 10.9, 9.1, 1.8 Hz, H_2), 2.17–1.91 (m, 5H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.78–1.61 (m, 1H), 1.57 (3H, s, H_{12}), 1.46–1.27 (m, 1H), 0.94 (s, 9H, H_{11}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 174.2 (C_1), 133.5 (C_7), 130.1 (C_6), 81.2 (C_9), 41.2 (C_8), 36.1 (C_2), 33.5 (C_{10}), 30.2 (C_4), 28.7 (C_5), 26.4 (C_{11}), 25.6 (C_3), 17.2 (C_{12}).

Diastéréoisomère minoritaire (*Z*)-180

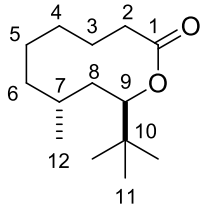
R_f = 0.34 (cyclohexane/CH_2Cl_2 1:1, Kagi-Mosher).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.12 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H_6), 4.76 (dd, 1H, *J* = 11.8, 2.0 Hz, H_9), 2.54 (t, 1H, *J* = 12.6 Hz, H_2), 2.43–2.17 (m, 3H, H_{12}), 2.08–1.95 (m, 1H), 1.91–1.57 (m, 7H), 1.57–1.37 (m, 1H), 0.96 (s, 9H, H_{11}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 173.8 (C_1), 132.4 (C_7), 129.1 (C_6), 79.4 (C_9), 35.5 (C_8), 33.8 (C_{10}), 32.2 (C_2), 29.0 (C_4), 27.3 (C_5), 26.2 (C_{11}), 24.8 (C_3), 24.6 (C_{12}).

[137] Zou, Y.; Ding, C.; Zhou, L.; Li, Z.; Wang, Q.; Schoenebeck, F.; Goeke, A. *Angew. Chem. Int. Ed.***2012**, *51*, 5647-5651.

(8R,10R)-10-(tert-butyl)-8-methyloxecan-2-one **195**



Formule brute : $C_{14}H_{26}O_2$

Masse moléculaire : 226.19 g.mol^{-1}

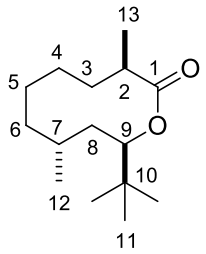
Mode opératoire :

A une solution du mélange *E/Z* **180** (10.8 g, 48.1 mmol, 1 équiv.) dans 1L d'EtOH est ajouté Pd/C (10%, 2.0 g, 1.9 mmol, 0.04 équiv.). Le mélange estdégazé par trois cycles vide/argon puis est surmonté d'un ballon baudruche rempli de dihydrogène. Après trois purges vide/hydrogène, le mélange estagité sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante pendant 48 heures. La suspension est ensuite filtrée sur célite, rincé avec CH_2Cl_2 et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/CH_2Cl_2 7:3) pour obtenir **195** (9.89 g, 91%) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

R_f = 0.42 (cyclohexane/CH_2Cl_2 1:1, Kagi-Mosher).
IR (film) 2954, 2870, 1726, 1468, 1366, 1263, 1082, 969, 640 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 4.71 (dd, 1H, *J* = 7.6, 2.5 Hz, H_9), 2.27 (dd, 2H, *J* = 6.9, 4.8 Hz, H_2), 2.01–1.60 (m, 5H), 1.60–1.39 (m, 3H), 1.39–1.18 (m, 2H,), 1.18–0.70 (m, 1H), 0.91 (s, 9H, H_{11}), 0.89 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$,75 MHz) : δ 175.9 (C_1), 78.6 (C_9), 35.1 (C_8), 34.8 (C_{10}), 32.0 (C_6), 31.3 (C_2), 29.4 (C_7), 27.3 C_3 ou C4), 26.3 (C_{11}), 23.3 (C_3 ou C_4), 22.6 (C_5), 21.5 (C_{12})
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{14}H_{26}O_2Na$: 249.1825, trouvé: 249.1827.

(3R,8R,10R)-10-(tert-butyl)-3,8-dimethyloxecan-2-one **179**



Formule brute : $C_{15}H_{28}O_2$

Masse moléculaire : 240.38 g.mol^{-1}

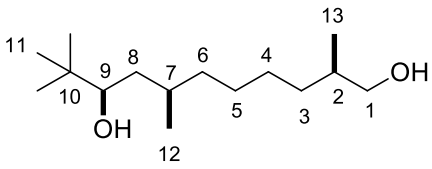
Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (14.8 mL, 105.0 mmol, 2.2 équiv.) dans 30 mL de THF est ajouté à –50°C le *n*BuLi (2.4 M dansl'hexane, 40.0 mL, 2 équiv.), puis HMPA (20.1 mL, 109.7 mmol, 2.3 équiv.). Le mélange est agité pendant 20 min à cette température et la lactone **195** (10.8 g, 47.7 mmol, 1 equiv) dissoute dans 40 mL de THF est ajoutée. La solution est agitée pendant 30 min à –20°C puis cannulée sur une solution d'iodométhane (143.1 mmol, 8.9 mL, 3 équiv.) dans 30 mL de THF à température ambiante. Après 2.5 h d'agitation, une solution de NH_4Cl est ajoutée, et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'Et_2O. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/$CH_2Cl_2$7:3) pour obtenir un seul diastéréoisomère **179** (10.8 g, 94%) sous la forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f = 0.42 (cyclohexane/CH_2Cl_2 1:1, Kagi-Mosher).
IR (film) 2956, 2871, 1725, 1466, 1365, 1267, 1074, 964 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 4.73 (dd, 1H, *J* = 6.7, 3.3 Hz, H_9), 2.49–2.38 (m, 1H, H_2), 1.98–1.31 (m, 10H), 1.16 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H_{13}), 1.09–0.70 (m, 1H), 0.91 (s, 9H, H_{11}), 0.85 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 177.0 (C_1), 78.4 (C_9), 41.9 (C_2), 35.0 (C_{10}), 31.9 (C_8), 31.5 (C_6), 31.4, 29.2, 26.6 (C_{11}), 25.4 (C_5), 22.1 (C_4), 21.2 (C_{12}), 17.8 (C_{13}).
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{15}H_{28}O_2Na$: 263.1981, trouvé: 263.1985.

(2R,7R,9R)-2,7,10,10-tetramethylundecane-1,9-diol **206**



Formule brute : $C_{15}H_{32}O_2$

Masse moléculaire : 244.24 $g.mol^{-1}$

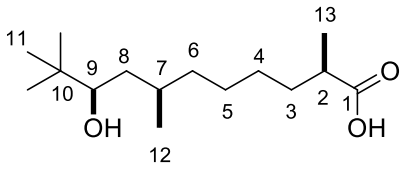
Mode opératoire :

A une solution de **179** (1.57 g, 6.5 mmol, 1 équiv.) dans 80 mL d'Et_2O est ajoutée à 0°C $LiAlH_4$ (496 mg, 13.1 mmol, 2 équiv.) par portions. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures et de l'eau est ajoutée avec précaution. Après filtration du mélange sur fritté, la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'Et_2O. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 7:3) pour obtenir **206** (1.59 g, 99%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f = 0.48 (cyclohexane/AcOEt 1:1, Kagi-Mosher).
IR (film) 3293, 2927, 2865, 1464, 1362, 1076, 1029, 989, 902, 644 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 3.44 (dd, 2H, *J* = 10.5, 6.0 Hz, H_1), 3.24 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H_9), 2.21 (br s, 1H), 1.72 (br s, 1H), 1.66–1.49 (m, 2H, H_8), 1.49–0.94 (m, 10H), 0.94–0.68 (m, 6H), 0.84 (s, 9H, H_{11}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 77.6 (C_9), 68.2 (C_1), 39.4 (C_8), 35.8 (C_2), 35.5 (C_3), 35.0 (C_{10}), 33.1 (C_6), 29.9 (C_7), 27.2 (C_4 ou C_5), 27.1(C_4 ou C_5) , 25.8 (C_{11}) , 21.1 (C_{12}), 16.6 (C_{13}).
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{15}H_{32}O_2Na$: 267.2294, found: 267.2299.

(2R,7R,9R)-9-hydroxy-2,7,10,10-tetramethylundecanoic acid **207**



Formule brute : $C_{15}H_{30}O_3$

Masse moléculaire : 258.40g.mol^{-1}

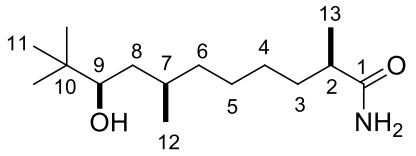
Mode opératoire :

A une solution de **206** (9.27 g, 37.9 mmol, 1 équiv.) dans un mélange CH_2Cl_2/H_2O (120 mL/60 mL) ont été ajoutés le 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy (1.18 g, 7.59 mmol, 0.2 équiv.) et le bis(acétoxy)iodobenzène (30.5 g, 94.8 mmol, 2.5 équiv.). Le mélange est agité pendant 22 heures à température ambiante, puis une solution de $Na_2S_2O_3$est ajoutée. La phase aqueuse est extraite trois fois par de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 7:3) pour obtenir **207** (9.57 g, 98%) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

R_f = 0.22 (cyclohexane/AcOEt 1:1, Kagi-Mosher).
IR (film) 3438, 2933, 2867, 1707, 1464, 1366, 1223, 1072, 982, 642 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 3.28 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.7 Hz, H_9), 2.45 (sxt, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_2), 1.75–1.52 (m, 2H, H_8), 1.52–1.08 (m, 10H), 1.16 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{13}), 1.08–0.69 (m, 1H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H_{12}), 0.88 (s, 9H, H_{11}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 182.9 (C_1), 77.9 (C_9), 39.5 (C_2), 39.3 (C_8), 35.4 (C_6), 35.0 (C_{10}), 33.7 (C_3), 30.0 (C_7), 27.6 (C_5), 26.8 (C_4), 25.8 (C_{11}), 21.1 (C_{12}), 16.9 (C_{13}).
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{15}H_{30}O_3Na$: 281.2087, trouvé: 281.2089.

(2R,7R,9R)-9-hydroxy-2,7,10,10-tetramethylundecanamide **178**



Formule brute : $C_{15}H_{31}NO_2$

Masse moléculaire : 257.24 g.mol^{-1}

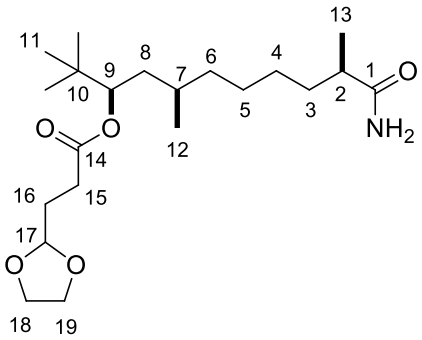
Mode opératoire :

A une solution de **207** (21 mg, 0.081 mmol, 1 équiv.) dans 1 mL d'acétonitrile est ajouté le *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide(18.8 mg, 0.098 mmol, 1.2 équiv.) et la 1-hydroxybenzotriazole (13.3 mg, 0.098 mmol, 1.2 équiv.). Le mélange est agité une nuit à température ambiante et une solution d'ammoniaque (20%, 400 μL) est ajoutée. Après 40 min d'agitation à température ambiante, de l'eau est ajoutée, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour obtenir **178** (20 mg, 96%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

R_f = 0.23 (AcOEt/cyclohexane 9:1, Kagi-Mosher).
F = 95°C.
IR (film) 3458, 2964, 2947, 2932, 2858, 1665, 1614, 1464, 1289, 1172, 1073, 1006, 975, 731, 651 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.92 (br s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 3.25 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H_9), 2.24 (sxt, 1H, *J* = 6.7 Hz, H_2), 1.71–1.48 (m, 3H), 1.47–1.06 (m, 8H), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.9Hz, H_{13}), 1.06–0.93 (m, 1H), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H_{12}), 0.86 (s, 9H, H_{11}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 179.6 (C_1), 77.6 (C9), 41.0 (C_2), 39.4 (C_8), 35.4 (C_3), 35.0 (C_{10}), 34.3 (C_6), 29.9 (C_7), 27.8 (C_5), 26.9 (C_4), 25.8 (C_{11}), 21.1 (C_{12}), 17.9 (C_{13}).
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{15}H_{31}NO_2Na$: 280.2247, trouvé: 280.2247.

(3R,5R,10R)-11-amino-2,2,5,10-tetramethyl-11-oxoundecan-3-yl 3-(1,3-dioxolan-2-yl)propanoate**232**



Formule brute : $C_{21}H_{39}NO_5$

Masse moléculaire : 385.54 g.mol^{-1}

Mode opératoire :

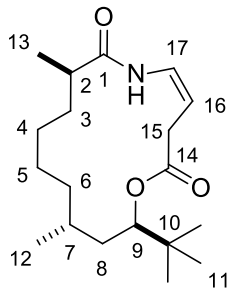
A une solution d'amide **178** (126 mg, 0.49 mmol, 1 équiv.), de DMAP (150 mg, 1.23 mmol, 2.5 équiv.) et d'acide carboxylique **230** (100 mg, 0.68 mmol, 1.4 équiv.) dans 2.7 mL de toluène, sont ajoutés la diisopropylamine (145 μL, 0.83 mmol, 1.7 équiv.) et le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (153 μL, 0.98 mmol, 2 équiv.). Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. De l'eau est ajoutée, et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/éther de pétrole 7:3) pour obtenir **232** (165 mg, 87%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f = 0.25 (AcOEt/cyclohexane 9:1, Kagi-Mosher).
IR (film) 3360, 2964, 2361, 1727, 1666, 1466, 1368, 1262, 1170, 1137, 1070, 980, 905 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.79 (br s, 2H), 4.90 (t, 1H, J = 4.3 Hz, H_{17}), 4.80 (m, 1H, H_9), 3.96–3.80 (m, 4H, H_{18}, H_{19}), 2.44–2.39 (m, 2H, H_{15}), 2.21 (sxt, 1H, J = 6.8 Hz, H_2), 2.03–1.89 (m, 2H, H_{16}), 1.63–1.50 (m, 1H), 1.50–1.06 (m, 9H), 1.11 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H_{13}), 1.06–0.88 (m, 1H), 0.83 (s, 9H, H_{11}), 0.83–0.73 (s, 3H), 0.85-0.81 (m, 3H, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 179.7 (C_1), 173.2 (C_{14}), 103.3 (C_{17}), 78.9 (C_9), 65.1 (C_{18},C_{19}), 40.8 (C_2), 37.2 (C_8), 35.0 (C_3), 34.7 (C_{10}), 34.1 (C_6), 29.2 (C_7), 29.1 (C_4 ou C_5), 28.7 (C_4 ou C_5), 27.4 (C_{16}), 26.4 (C_{15}), 26.0 (C_{11}), 20.9 (C_{12}), 17.8 (C_{13}).

(8R,13R,15R,Z)-15-(tert-butyl)-8,13-dimethyl-1-oxa-6-azacyclopentadec-4-ene-2,7-dione

***cis*-228**



Formule brute : $C_{19}H_{33}NO_3$

Masse moléculaire : 323.47 g.mol^{-1}

Mode opératoire :

A une solution de **232** (525 mg, 1.36 mmol, 1 équiv.) dans 20 mL THF est ajoutée une solution aqueuse de HCl (10%, 20 mL) et le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Une solution de $NaHCO_3$est ajoutée lentement, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'Et_2O. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide pour donner **229** sous forme d'une huile jaune. A une solution d'aldéhyde brut **229** (200 mg, 0.59 mmol, 1 équiv.) dans 80 mL de toluène, contenant 1.2 g de tamis moléculaire 4 Å, est ajouté de l'acide trifluoroacétique (209 μL, 2.71 mmol, 5 équiv.). Le mélange est agité pendant 1h au reflux, avant d'être refroidi et filtré.Une solution de $NaHCO_3$ est ajoutée, et la phase aqueuse est extraite trois frois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 9:1) pour obtenir ***cis*-228** (70 mg, 0.216 mmol, 36%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

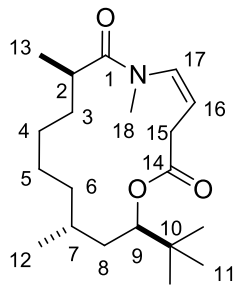
F = 85 °C.

R_f = 0.38 (cyclo/AcOEt 8:2, UV, Kagi-Mosher, phosphomolybdic acid).

IR (film)3371, 2963, 2931, 2357, 1690, 1660, 1501, 1460, 1371, 1298, 1279, 1252, 1196, 1075, 1041, 975, 957, 937, 815, 791, 762 cm^{-1}.
RMN^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 8.36 (br d, 1H, *J* = 10.8 Hz, -NH), 6.92 (ddd, 1H, *J* = 8.9, 2.4, 2.3 Hz, H_{17}), 4.93 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H_9), 4.75 (td, 1H, *J* = 9.2, 5.0 Hz, H_{16}), 3.08 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 5.0, 2.5 Hz, H_{15}), 2.99 (dd, 1H, *J* = 13.7, 9.5 Hz, H_{15}), 2.59–2.49 (m, 1H, H_2), 1.91–1.71 (m, 2H, H_8), 1.40–0.98 (m, 9H), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{13}), 0.87 (s, 9H), 0.77 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 174.0 (C_1), 173.2 (C_{14}), 126.3 (C_{17}), 98.1 (C_{16}), 79.5 (C_9), 39.9 (C_2), 38.8, 34.4 (C_{10}), 33.1, 32.7, 32.2, 26.3 (C_7), 26.0 (C_{11}), 25.2 (C_5), 22.3 (C_4), 20.9 (C_{12}), 15.4 (C_{13}).
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{19}H_{33}NO_3Na$: 346.2352, trouvé: 346.2347.

(8R,13R,15R,Z)-15-(tert-butyl)-6,8,13-trimethyl-1-oxa-6-azacyclopentadec-4-ene-2,7-dione

***cis*-235**



Formule brute : $C_{20}H_{35}NO_3$

Masse moléculaire : 337.50 g.mol^{-1}

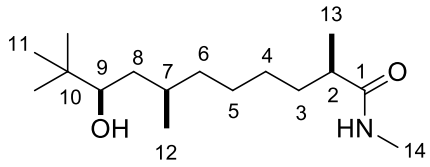
Mode opératoire :

A une solution de ***cis*-228** (25 mg, 0.077 mmol, 1 équiv.) dans 1 mL de THF est ajouté à 0 °C de l'hydrure de sodium (60% dans huile, 3.4 mg, 0.085 mmol, 1.1 équiv.) suivi d'iodométhane (7 μL, 0.105 mmol, 1.5 equiv). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2h. De l'eau est alors ajoutée, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour obtenir ***cis*-235** (8 mg, 31%) sous forme d'une huile.

Analyses :

R_f = 0.18 (cyclohexane/AcOEt 8:2, Kagi-Mosher).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 6.46 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.8 Hz, H_{17}), 5.67 (ddd, 1H, *J* = 7.71, 3.42, 0.6 Hz, H_{16}), 4.96 (dd, 1H, *J* = 12.3, 3.1 Hz, H_9), 3.30 (dd, 1H, *J* = 12.2, 6.7 Hz, H_{15}), 3.06 (s, 3H, H_{18}), 2.97 (dq, 1H, *J* = 18.6, 3.4 Hz, $H_{15'}$), 2.94–2.66 (m, 1H, H_2), 1.73–1.45 (m, 3H), 1.45–1.11 (m, 8H), 1.06 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H_{13}), 0.88 (s, 9H), 0.83 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ 177.5 (C_1), 170.5 (C_{14}), 132.6 (C_{17}), 122.6 (C_{16}), 78.1 (C_9), 38.3 (C_2), 36.7 (C_{18}), 36.5 (C_3 ou C_6), 36.3 (C_3 ou C_6), 34.8 (C_{10}), 33.5 (C_8), 31.3 (C_{15}), 29.8 (C_5), 27.2 (C_4), 26.3 (C_7), 26.2 (C_{11}), 20.9 (C_{12}), 18.2 (C_{13}).

(2R,7R,9R)-9-hydroxy-N,2,7,10,10-pentamethylundecanamide **236**



Formule brute : $C_{16}H_{33}NO_2$

Masse moléculaire : 271.44 $g.mol^{-1}$

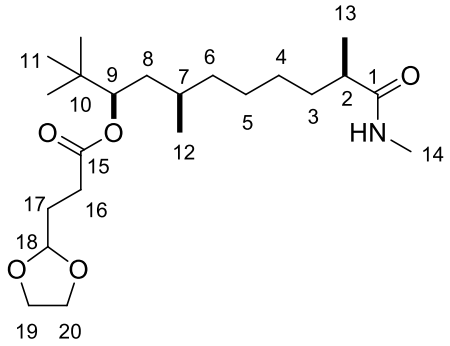
Mode opératoire :

A une solution de **207** (4.15 g, 16.1 mmol, 1 équiv.) dans 40 mL d'acétonitrile est ajoutée la *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (3.70 g, 19.3 mmol, 1.2 équiv.) et le 1-hydroxybenzotriazole (2.6 g, 19.3 mmol, 1.2 équiv.). Le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante, et une solution de méthylamine (2M dans MeOH, 40 mL, 80 mmol, 5 équiv.) est ajoutée. Après 40 min d'agitation à température ambiante, de l'eau est ajoutée et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour obtenir **236** (3.70 g, 85%) sous forme d'un solide jaune.

Analyses :

R_f = 0.30 (AcOEt/cyclohexane 9:1, Kagi-Mosher).
F = 80°C.
IR (neat) 3299, 293, 2868, 1650, 1555, 1462, 1410, 1366, 1246, 1074 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.65 (br s, 1H, -NH), 3.25 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.7 Hz, H_9), 2.78 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{14}), 2.14 (sxt, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_2), 1.72–1.49 (m, 3H), 1.49–1.05 (m, 8H), 1.10 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{13}), 1.05–0.68 (m, 1H), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H_{12}), 0.86 (s, 9H, H_{11}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 177.4 (C_1), 77.6 (C_9), 41.7 (C_2), 39.4 (C_8), 35.4 (C_6), 35.0 (C_{10}), 34.5 (C_3), 29.9 (C_7), 27.9 (C_5), 26.9 (C_4), 26.3 (C_{14}), 25.8 (C_{11}), 21.1 (C_{12}), 18.0 (C_{13}).
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{16}H_{33}NO_2Na$: 294.2403, trouvé: 294.2402.

(3R,5R,10R)-2,2,5,10-tetramethyl-11-(methylamino)-11-oxoundecan-3-yl 3-(1,3-dioxolan-2-yl)propanoate **237**



Formule brute : $C_{22}H_{41}NO_5$

Masse moléculaire : 399.56 g.mol^{-1}

Mode opératoire :

A un mélange de **236** (3.23 g, 11.9 mmol, 1 équiv.), de diméthylaminopyridine (3.63 g, 29.7 mmol, 2.5 équiv.) et d'acide carboxylique **230** (2.44 g, 16.7 mmol, 1.4 équiv.) dans 60 mL de toluène sont ajoutés la diisopropylamine (3.52 mL, 20.2 mmol, 1.7 équiv.) et le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (3.72 mL, 23.8 mmol, 2 équiv.). Le mélange est agité pendant 4 heures à température ambiante. De l'eau est ajoutée, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour obtenir **237** (3.47 g, 73%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.32 (AcOEt/cyclohexane 9:1, Kagi-Mosher).

IR (film) 3301, 2959, 2933, 2875, 1730, 1648, 1550, 1367, 1251, 1169, 1137, 1071,cm^{-1}.

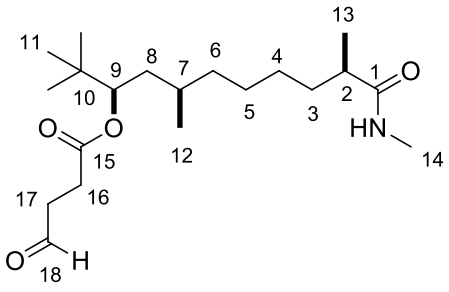
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.79 (br s, 1H, -NH), 4.92 (t, 1H, *J* = 4.3 Hz, H_{18}), 4.85–4.75 (m, 1H, H_9), 4.00–3.76 (m, 4H, H_{19}, H_{20}), 2.77 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{14}), 2.49–2.35 (m, 2H, H_{16}), 2.15 (sxt, 1H, *J* = 6.8 Hz, H_2), 2.06–1.91 (m, 2H, H_{17}), 1.69–1.49 (m, 1H, H_7), 1.49–1.05 (m, 9H), 1.09 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{13}), 1.05–0.90 (m, 1H), 0.84 (s, 9H, H_{11}), 0.90–0.75 (m, 3H, H_{12}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 177.5 (C_1), 173.2 (C_{15}), 103.3 (C_{18}), 78.9 (C_9), 65.1 (C_{19}, C_{20}), 41.5 (C_2), 37.2 (C_8), 35.0 (C_3), 34.8 (C_{10}), 34.2 (C_6), 29.3 (C_7), 29.1 (C_{17}), 28.7 (C_5) , 27.5 (C_4), 26.3 (C_{16}), 26.3 (C_{14}), 26.0 (C_{11}), 20.9 (C_{12}), 17.9 (C_{13}).

HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{22}H_{41}NO_5Na$: 422.2877, trouvé: 422.2879.

(3R,5R,10R)-2,2,5,10-tetramethyl-11-(methylamino)-11-oxoundecan-3-yl 4-oxobutanoate

238



Formule brute : $C_{20}H_{37}NO_4$

Masse moléculaire : 355.51 g.mol^{-1}

Mode opératoire :

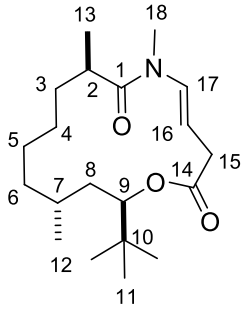
A une solution de **237** (1.89 g, 4.75 mmol, 1 équiv.) dans 50 mL de THF est ajoutée une solution aqueuse de HCl (20%, 50 mL). Le mélange est agité pendant 5 heures à température ambiante, puis une solution de $NaHCO_3$ est ajoutée lentement. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'Et_2O. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/ether de pétrole 8:2) pour obtenir **238** (1.58 g, 94%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f = 0.32 (AcOEt/cyclohexane 9:1, Kagi-Mosher).
IR (film) 3314, 2961, 2932, 2872, 1728, 1648, 1549, 1463, 1370, 1235, 1174, 1073, 963, 648 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 9.82 (s, 1H, H18), 5.69 (br s, 1H, -NH), 4.86–4.75 (m, 1H, H9), 2.79 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{14}), 2.82–2.73 (m, 2H, H_{17}), 2.67–2.57 (m, 2H, H_{16}), 2.15 (sxt, 1H, *J* = 6.8 Hz, H_2), 1.67–1.50 (m, 1H), 1.50–1.04 (m, 9H), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{13}), 1.04–0.91 (m, 1H), 0.86 (s, 9H, H_{11}), 0.91-0.75 (m, 3H, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 200.4 (C_{18}), 177.5 (C_1), 172.3 (C_{15}), 79.5 (C_9), 41.6 (C_2), 38.7 (C_{17}), 37.2 (C_8), 35.0 (C_6), 34.8 (C_{10}), 34.3 (C_3), 29.4 (C_7), 27.6 (C_{16}), 26.9 (C_5), 26.4 (C_4), 26.3 (C_{14}), 26.0 (C_{11}), 20.9 (C_{12}), 18.0 (C_{13}).
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{20}H_{37}NO_4Na$: 378.2615, trouvé: 378.2616.

(8R,13R,15R,E)-15-(tert-butyl)-6,8,13-trimethyl-1-oxa-6-azacyclopentadec-4-ene-2,7-dione

***trans*-235**



Formule brute : $C_{20}H_{35}NO_3$

Masse moléculaire : 337.50 g.mol^{-1}

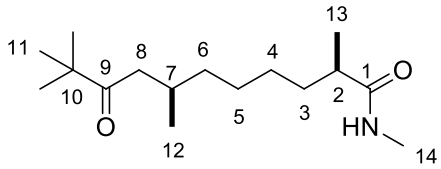
Mode opératoire :

A une solution de **238** (200 mg, 0.562 mmol, 1 équiv.) dans 120 mL de toluène est ajoutée l'acide trifluoroacétique (217 μL, 2.81 mmol, 5 équiv.). Le mélange est agité au reflux avec un montage de Dean-Stark pendant 3 jours, refroidi, puis une solution de $NaHCO_3$ est ajoutée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 9:1) pour obtenir **(*E*)-235** (45 mg, 24%) sous forme d'un solide blanc et **(*Z*)-235** (21 mg, 11%) sous forme d'une huile.

Analyses :

R_f = 0.39 (cyclohexane/AcOEt 7:3, UV, Kagi-Mosher).
F = 94°C.
IR (film) 2956, 2930, 2857, 1713, 1674, 1640, 1462, 1259, 1154, 1095, 959, 804, 649, 641 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 7.08 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, H_{17}), 5.09 (dt, 1H, *J* = 14.1, 7.2 Hz, H_{16}), 4.90 (dd, 1H, *J* = 12.0, 1.6 Hz, H_9), 3.07 (s, 3H, H_{18}), 3.04–2.96 (m, 2H, H_{15}), 2.96–2.87 (m, 1H, H_2), 1.68–1.45 (m, 3H), 1.41–1.33 (m, 1H), 1.33–1.08 (m, 6H), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H_{13}), 1.08–0.91 (m, 1H), 0.86 (s, 9H, H_{11}), 0.76 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 175.9 (C_1), 171.6 (C_{14}), 133.2 (C_{17}), 103.1 (C_{16}), 78.0 (C_9), 38.0 (C_{15}), 36.8 (C_2), 35.1 (C_6), 34.8 (C_3), 34.7 (C_{10}), 33.5 (C_8), 30.9 (C_{18}), 26.2 (C_{11}), 26.1 (C_7), 26.0 (C_5), 25.5 (C_4), 20.3 (C_{12}), 17.4 (C_{13}).
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{20}H_{35}NO_3Na$: 360.2509 trouvé: 360.2512.

(2R,7R)-N,2,7,10,10-pentamethyl-9-oxoundecanamide **242**



Formule brute : $C_{16}H_{31}NO_2$

Masse moléculaire : 269.42 $g.mol^{-1}$

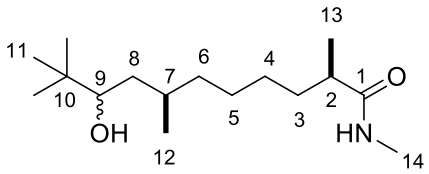
Mode opératoire :

A une solution de **236** (2.0 g, 7.37 mmol, 1 équiv.) dans 90 mL de CH_2Cl_2 est ajouté à température ambiante le periodinane de Dess-Martin (3.75 g, 8.84 mmol, 1.2 équiv.) et le mélange est agité à cette temperature pendant 4 heures. Le dichlorométhane est évaporé, et le residu est filtré sur silice avec de l'Et_2O, puis évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/éther de pétrole 7:3) pour obtenir **242** (1.95 g, 98%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f = 0.46 (AcOEt/cyclohexane 9:1, Kagi-Mosher).
IR (film) 3293, 2964, 2928, 2873, 2853, 1697, 1644, 1562, 1479, 1365, 1063, 709 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.56 (br s, 1H, -NH), 2.80 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{14}), 2.41–2.25 (m, 2H), 2.13 (sxt, 1H, *J* = 6.9 Hz), 2.07–1.92 (m, 1H), 1.70–1.52 (m, 1H), 1.44–1.15 (m, 7H), 1.14–0.97 (m, 3H, H_{13}), 1.01 (s, 9H, H_{11}), 0.82 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 215.9 (C_9), 177.4 (C_1), 44.3 (C_{10}), 44.1 (C_8), 41.7 (C_2), 36.8 (C_6), 34.4 (C_3), 28.5 (C_{14}), 27.1 (C_4 ou C_5), 26.4 (C_4 ou C_5), 26.3 (C_{11}), 20.0 (C_{12}), 18.0 (C_{13}).
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{16}H_{31}NO_2Na$: 292.2247, trouvé: 292.2244.

(2R,7R)-9-hydroxy-N,2,7,10,10-pentamethylundecanamide **243**



Formule brute : $C_{16}H_{33}NO_2$

Masse moléculaire : 271.44 $g.mol^{-1}$

Mode opératoire :

A une solution de **242** (1.51 g, 5.63 mmol, 1 équiv.) dans 100 mL de méthanol est ajouté $NaBH_4$ (1.27 g, 33. 8 mmol, 6 équiv.) at 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 21 heures. De l'eau est ajoutée avec précaution, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/ether de pétrole 8:2) pour obtenir un mélange 1:1 inséparable des diastétéoisomères **243** et **236** (1.29 g, 85%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.30 (AcOEt/cyclohexane 9:1, Kagi-Mosher).

IR (film) 3299, 293, 2868, 1650, 1555, 1462, 1410, 1366, 1246, 1074 cm^{-1}.

HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{16}H_{33}NO_2Na$: 294.2403, trouvé: 294.2402.

Diatéréoisomère **236**

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.65 (br s, 1H, -NH), 3.25 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.7 Hz, H_9), 2.78 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{14}), 2.14 (sxt, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_2), 1.72–1.49 (m, 3H), 1.49–1.05 (m, 8H), 1.10 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{13}), 1.05–0.68 (m, 1H), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H_{12}), 0.86 (s, 9H, H_{11}).

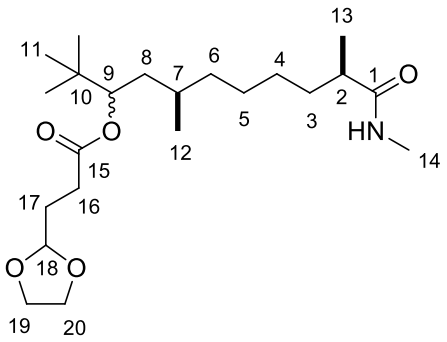
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 177.4 (C_1), 77.6 (C_9), 41.7 (C_2), 39.4 (C_8), 35.4 (C_6), 35.0 (C_{10}), 34.5 (C_3), 29.9 (C_7), 27.9 (C_5), 26.9 (C_4), 26.3 (C_{14}), 25.8 (C_{11}), 21.1 (C_{12}), 18.0 (C_{13}).

Diatéréoisomère **243**

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.58 (br s, 1H, -NH), 3.26 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz, H_9), 2.79 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{14}), 2.15 (sxt, 1H, *J* = 6.9 Hz, H_2), 1.71–1.50 (m, 2H), 1.50–1.10 (m, 10H), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{13}), 0.87 (s, 9H, H_{11}), 0.93–0.70 (m, 3H, H_{12}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 177.4 (C_1), 77.4 (C_9), 41.7 (C_2), 39.0 (C_8), 38.3 (C_6), 35.5, 34.9, 34.5, 29.6, 27.8 (C_5), 27.1 (C_{16}), 25.8 (C_{11}), 19.1 (C_{12}), 18.0 (C_{13}).

(5R,10R)-2,2,5,10-tetramethyl-11-(methylamino)-11-oxoundecan-3-yl 3-(1,3-dioxolan-2-yl)propanoate **244**



Formule brute : $C_{22}H_{41}NO_5$

Masse moléculaire : 399.56 g.mol^{-1}

Mode opératoire :

A un mélange de **243**/**243'** (930 mg, 3.43 mmol, 1 équiv.), de diméthylaminopyridine (1.05 g, 8.58 mmol, 2.5 équiv.), d'acide carboxylique **230** (701 mg, 4.80 mmol, 1.4 équiv.) dans 30 mL de toluène sont ajoutés la diisopropylamine (1.02 mL, 5.83 mmol, 1.7 équiv.) et le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (1.08 mL, 6.86 mmol, 2 équiv.). Le mélange est agité pendant 20 heures à température ambiante. De l'eau est ajoutée, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour obtenir un mélange 1:1 inséparable des diastéréoisomères **244** et **237** (1.12 g, 82%) sous forme d'une huile incolore.

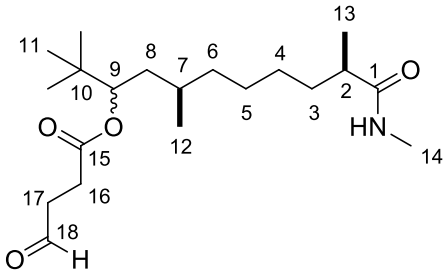
Analyses :

R_f = 0.32 (AcOEt/cyclohexane 9:1, Kagi-Mosher).
IR (neat) 3301, 2959, 2933, 2875, 1730, 1648, 1550, 1367, 1251, 1169, 1137, 1071,cm^{-1}.
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calculé pour $C_{22}H_{41}NO_5Na$: 422.2877, trouvé: 422.2879.

Diastéréoisomère **237**
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.79 (br s, 1H, -NH), 4.92 (t, 1H, *J* = 4.3 Hz, H_{18}), 4.85–4.75 (m, 1H, H_9), 4.00–3.76 (m, 4H, H_{19}, H_{20}), 2.77 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{14}), 2.49–2.35 (m, 2H, H_{16}), 2.15 (sxt, 1H, *J* = 6.8 Hz, H_2), 2.06–1.91 (m, 2H, H_{17}), 1.69–1.49 (m, 1H, H_7), 1.49–1.05 (m, 9H), 1.09 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{13}), 1.05–0.90 (m, 1H), 0.84 (s, 9H, H_{11}), 0.90–0.75 (m, 3H, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 177.5 (C_1), 173.2 (C_{15}), 103.3 (C_{18}), 78.9 (C_9), 65.1 (C_{19}, C_{20}), 41.5 (C_2), 37.2 (C_8), 35.0 (C_3), 34.8 (C_{10}), 34.2 (C_6), 29.3 (C_7), 29.1 (C_{17}), 28.7 (C_5) , 27.5 (C_4), 26.3 (C_{16}), 26.3 (C_{14}), 26.0 (C_{11}), 20.9 (C_{12}), 17.9 (C_{13}).
Diastéréoisomère **244**
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 5.90 (br s, 1H, -NH), 4.89 (t, 1H, *J* = 4.3 Hz, H_{18}), 4.80–4.75 (m, 1H, H_9), 3.97–3.74 (m, 4H, H_{19}, H_{20}), 2.74 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{14}), 2.42–2.37 (m, 2H, H_{16}), 2.19–2.03 (m, 1H, H_2), 2.03–1.88 (m, 2H, H_{17}), 1.67–1.00 (m, 10H), 1.06 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{13}), 1.0–0.86 (m, 1H), 0.81 (s, 9H, H_{11}), 086–0.70 (m, 3H, H_{12}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 177.4 (C_1), 173.1 (C_{15}), 103.3 (C_{18}), 78.7 (C_9), 65.1 (C_{19}, C_{20}), 41.6 (C_2), 38.0 (C_8), 36.9 (C_3), 36.6 (C_{10}), 34.5 (C_6), 29.0 (C_7), 28.6 (C_{17}), 27.8 (C_5), 27.0 (C_4), 26.3 (C_{16}), 26.2 (C_{14}), 26.0 (C_{11}), 19.2 (C_{12}), 18.0 (C_{13}).

(5R,10R)-2,2,5,10-tetramethyl-11-(methylamino)-11-oxoundecan-3-yl 4-oxobutanoate **245**



Formule brute : $C_{20}H_{37}NO_4$

Masse moléculaire : 355.51 g.mol^{-1}

Mode opératoire :

A une solution de **244**/**244'** (440 mg, 1.10 mmol, 1 équiv.) dans 40 mL de THF est ajoutée une solution d'acide chlorhydrique (20%, 40 mL) et le mélange est agité pendant 21 h à température ambiante, puis une solution aqueuse de $NaHCO_3$ est ajoutée lentement. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'Et_2O, et les phases organiques sont séchés sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour obtenir un mélange 1:1 inséparable des diastéréoisomères **245** et **238** (298 mg, 76%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

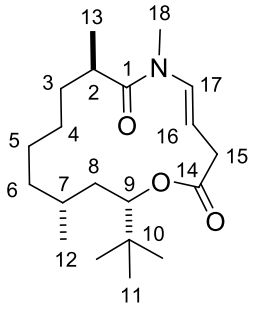
R_f = 0.32 (AcOEt/cyclohexane 9:1, Kagi-Mosher).
IR (film) 3314, 2961, 2932, 2872, 1728, 1648, 1549, 1463, 1370, 1235, 1174, 1073, 963, 648 cm^{-1}.
HRMS (ESI/[M+Na]$^+$) calcd.for $C_{20}H_{37}NO_4Na$: 378.2615, found: 378.2616.

Diastéréoisomère **238**
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 9.82 (s, 1H, H18), 5.69 (br s, 1H, -NH), 4.86–4.75 (m, 1H, H9), 2.79 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, H_{14}), 2.82–2.73 (m, 2H, H_{17}), 2.67–2.57 (m, 2H, H_{16}), 2.15 (sxt, 1H, *J* = 6.8 Hz, H_2), 1.67–1.50 (m, 1H), 1.50–1.04 (m, 9H), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{13}), 1.04–0.91 (m, 1H), 0.86 (s, 9H, H_{11}), 0.91-0.75 (m, 3H, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 200.4 (C_{18}), 177.5 (C_1), 172.3 (C_{15}), 79.5 (C_9), 41.6 (C_2), 38.7 (C_{17}), 37.2 (C_8), 35.0 (C_6), 34.8 (C_{10}), 34.3 (C_3), 29.4 (C_7), 27.6 (C_{16}), 26.9 (C_5), 26.4 (C_4), 26.3 (C_{14}), 26.0 (C_{11}), 20.9 (C_{12}), 18.0 (C_{13}).

Diastéréoisomère **245**
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 9.78 (s, 1H, H_{18}), 5.85 (br s, 1H, -NH), 4.85–4.72 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, H_9), 2.76 (d, 3H, *J* = 4.9 Hz, H_{14}, H_{17}), 2.65–2.54 (m, 2H, H_{16}), 2.22–2.05 (m, 1H, H_2), 1.70–1.44 (m, 2H), 1.44–1.02 (m, 10H), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{13}), 1.02–0.86 (m, 1H), 0.84 (s, 9H, H_{11}), 0.86–0.67 (m, 3H, H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 200.4 (C_{18}), 177.4 (C_1), 172.2 (C_{15}), 79.4 (C_9), 41.4 (C_2), 38.7 (C_{17}), 38.0 (C_8), 36.9 (C_6), 34.6 (C_{10}), 34.5 (C_3), 29.3 (C_7), 27.7 (C_{16}), 27.0 (C_5), 26.8 (C_4), 26.0 (C_{14}), 20.8 (C_{11}) , 19.3 (C_{12}), 17.9 (C_{13}).

(8R,13R,15S,E)-15-(tert-butyl)-6,8,13-trimethyl-1-oxa-6-azacyclopentadec-4-ene-2,7-dione

***trans*-239**



Formule brute : $C_{20}H_{35}NO_3$

Masse moléculaire : 337.50 g.mol^{-1}

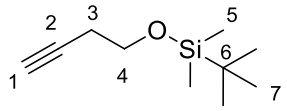
Mode opératoire :

A une solution de **244**/**244'** (390 mg, 1.10 mmol, 1 équiv.) dans 170 mL de toluène est ajouté l'acide trifluoroacétique (423 μL, 5.49 mmol, 5 équiv.) et le mélange est agité au reflux avec un appareil Dean-Stark, pendant 3 jours, puis refroidi à température ambiante et une solution de $NaHCO_3$ est ajoutée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 8:2) pour obtenir ***trans*-235** (77 mg, 21%) sous forme d'un solide blanc et ***trans*-239** (77 mg, 21%) sous forme d'une huile.

Analyses :

R_f = 0.37 (cyclohexane/AcOEt 7:3, UV, Kagi-Mosher).
IR (film) 2956, 2930, 2857, 1713, 1674, 1640, 1462, 1259, 1154, 1095, 959, 804, 649, 641 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 7.02 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz), 5.19 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 10.4, 5.8 Hz), 4.81 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 3.10 (s, 3H), 3.08–3.04 (m, 1H), 3.04–2.90 (m, 2H), 1.67–1.50 (m, 2H), 1.50–1.08 (m, 7H), 1.16 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.10–0.93 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 175.9 (C_1), 172.0 (C_{14}), 133.0 (C_{17}), 104.5 (C_{16}), 79.1 (C_9), 37.1 (C_{15}), 36.2 (C_6), 36.1 (C_3), 35.7 (C_2), 34.9 (C_8), 34.5 (C_{10}), 30.6 (C_{18}), 27.1 (C_7), 26.2 (C_5), 26.1 (C_{11}), 25.6 (C_4), 20.7 (C_{12}), 17.9 (C_{13}).
HRMS (ESI/$[M+Na]^+$) calcd.for $C_{20}H_{35}NO_3Na$: 360.2509, found : 360.2502.

(but-3-yn-1-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane **182**



Formule brute : $C_{10}H_{20}OSi$

Masse moléculaire : 184,35 $g.mol^{-1}$

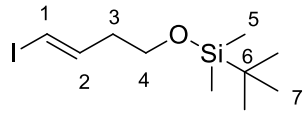
Mode opératoire :

A une solution d'alcool **133** (3.59 g, 51.2 mmol, 1 équiv.) dans le THF (300 mL) sont ajoutés l'imidazole (7.67 g, 112.7 mmol, 2.2 équiv.) et le chlorure de *tert*butyldiméthylsilyle (8.48 g, 56.3 mmol, 1.1 équiv.). Le mélange est agité pendant 9h à température ambiante. De l'eau est ensuite ajoutée, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du cyclohexane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse de NaCl, séchées sur $MgSO_4$et évaporées sous pression réduite pour obtenir **182** (8.72 g, 47.3 mmol, 92%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f = 0.92 (cyclohexane/AcOEt 8:2).
IR (film) ν 3309, 2950, 2858, 1465, 1250, 1106, 844, 829 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.73 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H_4), 2.39 (td, 2H, *J* = 7.1, 2.6 Hz, H_3), 1.95 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, H_1), 0.89 (s, 9H, H_7), 0.06 (s, 6H, H_5).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 81.4 (C_2), 69.3 (C_1), 61.7 (C_4), 25.8 (C_6), 22.8 (C_3), 18.3 (C_7), -5.4 (C_5).

(E)-tert-butyl((4-iodobut-3-en-1-yl)oxy)dimethylsilane **183**



Formule brute : $C_{10}H_{21}IOSi$

Masse moléculaire : 312,26 $g.mol^{-1}$

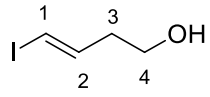
Mode opératoire :

Dans un ballon enveloppé de papier aluminium contenant le réactif de Schwartz (11.18 g, 38.23 mmol, 1.15 équiv.) dans 100 mL de THF est ajouté le DIBAL-H 1M dans l'hexane (38.2 mL, 38.23 mmol, 1.15 équiv.) à 0°C. Le mélange est agité 30 minutes à cette température, puis le composé **182** (6.13 g, 33.24 mmol, 1équiv.) dissous dans 20 mL de THF est ajouté, puis rinçé avec 20 mL de THF supplémentaire. Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante. Une solution de diiode (8.04 g, 33.24 mmol , 1 éq.) dissous dans 20 mL de THF est ajoutée, puis rinçée avec 20 mL de THF supplémentaire. Le mélange est agité pendant 24 heures à température ambiante. De l'eau est ensuite ajoutée, et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec Et_2O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/DCM 9:1) pour obtenir **183** (8.08 g, 24.98 mmol, 75%) sous forme d'une huile marron.

Analyses :

R_f = 0.90 (cyclohexane/AcOEt 8:2).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.53 (dt, 1H, *J* = 14.4, 7.3 Hz, H_2), 6.07 (dt, 1H, *J* = 14.4, 1.4 Hz, H_1), 3.64 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H_4), 2.25 (qd, 2H, *J* = 6.5, 1.4 Hz, H_3), 0.89 (s, 9H, H_7), 0.05 (s, 6H, H_5).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 143.5 (C_2), 76.5 (C_1), 61.8 (C_4), 39.5 (C_3), 26.0 (C_7), 18.4 (C_6), -5.2 (C_5).

(E)-4-iodobut-3-en-1-ol **132**



Formule brute : C_4H_7IO

Masse moléculaire : 198.00 $g.mol^{-1}$

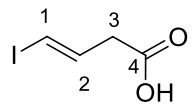
Mode opératoire :

A une solution du composé **183** (200 mg, 0.64 mmol, 1 équiv.) dans 1 mL de THF est ajouté le fluorure de tétrabutylammonium 1 M (0.96 mL, 0.96 mmol, 1.5 équiv.). Le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante. De l'eau est ajoutée et la phase aqueuse est extraite trois fois avec Et_2O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$et puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AOEt 7:3) pour obtenir **132** (118 mg, 0.60 mmol, 94%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.34 (cyclohexane/AcOEt 8:2).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.52 (dt, 1H, *J* = 7.3, 14.5 Hz, H_2), 6.14 (dt, 1H, *J* = 14.4, 0.6 Hz, H_1), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H_4), 2.30 (q, 2H, *J* = 6.3 Hz, H_3), 2.00-1.50 (m, 1H, -OH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 142.5 (C_2), 76.5 (C_1), 60.8 (C_4), 39.0 (C_3).

(E)-4-iodobut-3-en-1-ol **177**



Formule brute : $C_4H_5IO_2$

Masse moléculaire : 211.99 $g.mol^{-1}$

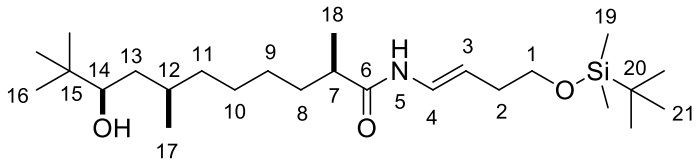
Mode opératoire :

A une solution d'alcool **132** (996 mg, 5.03 mmol, 1 équiv.), dans 30 mL d'acétone est ajouté 7 mL du réactif de Jones. Le mélange est agité pendant 20 minutes à 0°C, puis 20 mL de MeOH sont ajoutés. Le mélange est filtré sur silice avec de l'AcOEt. Les solvants sont évaporés et une solution aqueuse de $NaHCO_3$ est ajoutée. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$et évaporées sous pression réduite pour donner **177** (497 mg, 2.34 mmol, 47%) sous forme d'un solide beige.

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.40 (AcOEt, $KMnO_4$).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.62 (dt, 1H, *J* = 14.5, 7.2 Hz, H_2), 6.31 (dt, 1H, *J* = 14.5, 1.4 Hz, H_1), 3.13 (dd, 2H, *J* = 7.2, 1.4 Hz, H_3).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 175.6 (C_4), 136.3 (C_2), 79.6 (C_1), 40.3 (C_3).

(2R,7R,9R)-N-((E)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)but-1-en-1-yl)-9-hydroxy-2,7,10,10-tetramethylundecanamide **215**



Formule brute : $C_{25}H_{51}NO_3Si$

Masse moléculaire : 441.76 $g.mol^{-1}$

Mode opératoire :

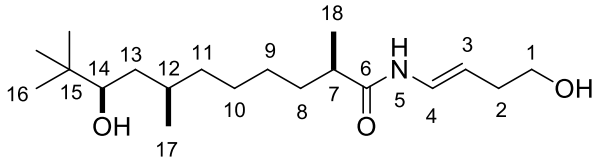
A une solution d'amide **178** (2.01 g, 7.82 mmol, 1.2 équiv.) dissous dans 50 mL de THF sont ajoutés successivement le vinyl iodure **183** (2.03 g, 6.52 mmol, 1 équiv.), le carbonate de césium (3.18g, 9.78 mmol, 1.5 équiv.), l'iodure de cuivre (621 mg, 3.26 mmol, 0.5 équiv.), et la *N*-*N*-diméthyldiamine (0.70 mL, 6.52 mmol, 1 équiv.). Le mélange est agité au reflux pendant 60h, puis filtré sur célite avec de l'AcOEt. Les solvants sont évaporés, et le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AOEt 8:2) pour obtenir **215** (2149 mg, 4.86 mmol, 75%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.35 (cyclohexane/AcOEt 7:3, acide phosphomolybdique).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.96 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, H_5), 6.80 (dd, 1H, *J* = 14.3 , 10.6 Hz, H_4), 5.15 (dt, 1H, *J* = 14.3, 7.3 Hz, H_3), 3.61 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, H_1), 3.26 (dd, 1H, *J* = 10.1, 3.7 Hz, H_{14}), 2.29-2.09 (m, 3H, H_2, H_7), 1.74-1.53 (m, 3H), 1.50-1.14 (m, 8H), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{18}), 1.09-0.94 (m, 1H), 0.93 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, H_{17}), 0.88 (s, 18H, H_{16}, H_{20}), 0.04 (s, 6H, H_{19}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 173.8 (C_6), 124.1 (C_4), 109,0 (C_3), 77.7 (C_{14}), 63.5 (C_1), 41.8 (C7), 39.4 (C_{13}), 35.5 (C_2), 35.1 (C_{15}), 34.4 (C_8), 33.5 (C_{11}), 30.0 (C_{12}), 27.9 (C_{10}), 26.9 (C_9), 26.1 (C_{21}), 25.8 (C_{16}), 21.2 (C_{17}), 18.5 (C_{20}), 17.9 (C_{18}), -5.1 (C_{19}).

(2R,7R,9R)-9-hydroxy-N-((E)-4-hydroxybut-1-en-1-yl)-2,7,10,10-tetramethylundecanamide

216



Formule brute : $C_{19}H_{37}NO_3$

Masse moléculaire : 327.28 $g.mol^{-1}$

Mode opératoire :

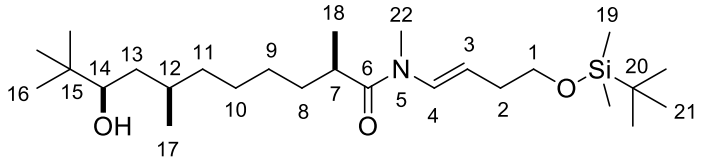
A une solution de **215** (622 mg, 1.41 mmol, 1 équiv.) dissous dans 7 mL de THF est ajouté le fluorure de tétra-*n*-butylammonium 1 M (4.22 mL, 4.22 mmol, 3.0 éq.). Le mélange est agité pendant 22 heures à température ambiante, puis de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite trois fois avec Et_2O, et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/cyclohexane 7:3) pour obtenir **216** (443 mg, 1.35 mmol, 96%) sous forme d'un solide blanc.

Analyses :

F = 120 °C
R_f = 0.35 (cyclohexane/AcOEt 1:9).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.31 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H_5), 6.83 (dd, 1H, *J* = 14.3, 10.5 Hz, H_4), 5.15 (dt, 1H, *J* = 14.3, 7.3 Hz, H_3), 3.63 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H_1), 3.26 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.7 Hz, H_{14}), 2.37-2.08 (m, 3H), 2.08-1.73 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 3H), 1.52-1.08 (m, 8H), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{18}), 1.08-0.94 (m, 1H), 0.90 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H_{17}), 0.87 (s, 9H, H_{16}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 176.6 (C_6), 124.9 (C_4), 108.6 (C_3), 77.7 (C_{14}), 62.5 (C_1), 41.7 (C_7), 39.4 (C_{13}), 35.7 (C_2), 35.0 (C_{15}), 34.3 (C_8), 33.3 (C_{11}), 29.9 (C_{12}), 27.8 (C_{10}), 26.9 (C_9), 25.8 (C_{16}), 21.2 (C_{17}), 17.7 (C_{18}).
Masse (IC) : m/z = 328 $[M+H]^+$.

(2R,7R,9R)-9-hydroxy-N-((E)-4-hydroxybut-1-en-1-yl)-2,7,10,10-tetramethylundecanamide

214



Formule brute : $C_{26}H_{53}NO_3Si$

Masse moléculaire : 455.38 $g.mol^{-1}$

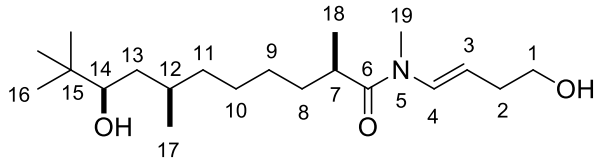
Mode opératoire :

A une solution de **215** (1.48 g, 3.35 mmol, 1 équiv.) dans 40 mL de THF sont ajoutés NaH 60% (281 mg, 7.03 mmol, 2.1 équiv.) puis l'iodométhane (0.83 mL, 13.4 mmol, 4 équiv.) à 0°C. Le mélange est agité pendant 8 heures à température ambiante. De l'eau est ensuite ajoutée, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 8:2) pour obtenir **214** (1.32 g, 2.90 mmol, 86%) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.60 (cyclohexane/AcOEt 7:3).
RMN ^{1}H (400 MHz, C_6D_6,70°C) : δ 7.00-6.52 (sl, 1H, H_4), 4.84 (dt, 1H, J = 14.2, 7.2 Hz, H_3), 3.57 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H_1), 3.21 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, H_{14}), 2.82 (sl, 1H, H_{22}), 2.70 (sl, 1H, -OH), 2.21 (q, 2H, J = 6.8 Hz, H_2), 1.92-1.77 (m, 1H, H_{12}), 1.74-1.58 (m, 1H, H_8), 1.50-1.10 (m, 12H), 1.10 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{18}), 0.97-0.90 (m, 3H, H_{17}), 0.95 (s, 9H, H_{21}), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 6H, H_{19}).
RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6, 60°C) : δ 174.65 (C_6), 130.4 (C_4), 107.6 (C_3), 77.7 (C_{14}), 64.0 (C_1), 39.9 (C_{13}), 36.6 (C_7), 36.3 (C_2), 35.2 (C_{15}), 34.6 (C_8), 34.5 (C_{11}), 30.7 (C_{22}), 30.0 (C_{12}), 28.2 (C_{10}), 27.4 (C_9), 26.2 (C_{21}), 26.0 (C_{16}), 21.3 (C_{17}), 18.6 (C_{20}), 17.8 (C_{18}), -5.1 (C_{19}).

(2R,7R,9R)-9-hydroxy-N-((E)-4-hydroxybut-1-en-1-yl)-N,2,7,10,10-pentamethylundecanamide **221**



Formule brute : $C_{20}H_{39}NO_3$

Masse moléculaire : 341.53 g.mol^{-1}

Mode opératoire :

A une solution de **214** (4.0 g, 8.78 mmol, 1 équiv.) dissous dans 20 mL de THF est ajouté le fluorure de tétra-*n*-butylammonium 1 M (17.55 mL, 17.55 mmol, 2.0 équiv.). Le mélange est agité pendant 26 heures à température ambiante, puis de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite trois fois avec Et_2O, et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/éther de pétrole 6:4) pour obtenir **221** (2.79 g, 8.18 mmol, 93%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f = 0.13 (cyclohexane/AcOEt 1:1, Kagi-Mosher).

Rotamère majoritaire

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.83 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz, H_4), 5.03-4.91 (m, 1H, H_3), 3.70-3.63 (m, 2H, H_1), 3.25 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H_{14}), 3.07 (s, 3H, H_{19}), 2.83-2.76 (m, 1H, H_7), 2.36-2.29 (m, 2H, H_2), 1.75-1.49 (m, 4H), 1.49-1.15 (m, 8H), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.06-0.94 (m, 1H), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H_{17}), 0.86 (s, 9H, H_{16}).

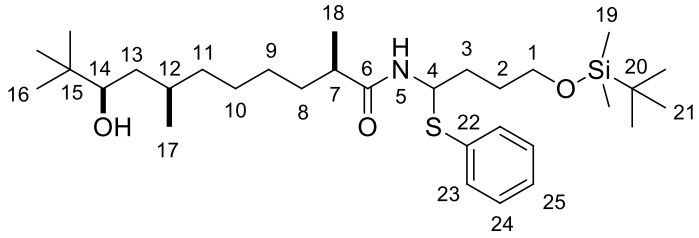
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) :δ 175.5 (C_6), 130.5 (C_4), 107.4 (C_3), 77.7 (C_{14}), 62.6 (C_1), 39.4 (C_{13}), 36.2 (C_7), 35.5 (C_2), 35.0 (C_{15}), 34.1 (C_{11}), 34.0 (C_8), 32.4 (C_{19}), 30.2 (C_{12}), 27.8 (C_{10}), 27.0 (C_9), 25.8 (C_{16}), 21.1 (C_{17}), 17.6 (C_{18}).

Rotamère minoritaire

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.42 (d, J = 14.6 Hz, H_4), 5.03-4.91 (m, 1H, H_3), 3.70-3.63 (m, 2H, H_1), 3.25 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H_{14}), 3.12 (s, 3H, H_{19}), 2.83-2.76 (m, 1H, H_7), 2.36-2.29 (m, 2H, H_2), 1.75-1.49 (m, 4H), 1.49-1.15 (m, 8H), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.06-0.94 (m, 1H), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H_{17}), 0.86 (s, 9H, H_{16}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 175.2 (C_6), 129.8 (C_4), 106.9 (C_3), 62.6 (C_{14}), 39.4 (C_{13}), 36.7 (C_7), 35.5 (C_2), 35.0 (C_{15}), 34.1 (C_{11}), 34.0 (C_8), 32.4 (C_{19}), 30.0 (C_{12}), 30.0 (C_{10}), 27.8 (C_{10}), 27.0 (C_9), 25.8 (C_{16}), 21.1 (C_{17}), 17.6 (C_{18}).

(2R,7R,9R)-N-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(phenylthio)butyl)-9-hydroxy-2,7,10,10-tetramethylundecanamide **222**



Formule brute : $C_{31}H_{57}NO_3SSi$

Masse moléculaire : 551.94 $g.mol^{-1}$

Mode opératoire :

A une solution de **215** (2.0 g, 4.53 mmol, 1 équiv.) est ajouté le thiophénol (5 mL, 48.7 mmol, 10.7 équiv.) et du diiode (5.8 mg, 0.023 mmol, 0.005 équiv.). Le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante, puis de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel. Le produit est purifié directement par chromatographie éclair sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 8:2) pour obtenir **222** (2.34 g, 4.25 mmol, 94%) sous forme d'une huile incolore.

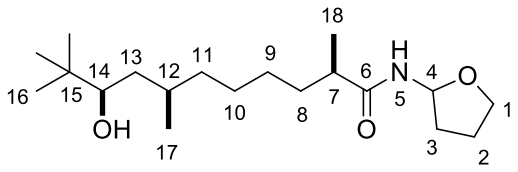
Analyses :

R_f = 0.38 (cyclohexane/AcOEt 7:3, Kagi-Mosher).
Masse (IC) : m/z = 552 $[M+H]^+$.

Diatéréoisomère 1
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.40 (dd, 2H, *J* = 6.7, 1.4 Hz, H_{24}), 7.27-7.24 (m, 3H, H_{23}, H_{25}), 5.68-5.46 (m, 2H, H_4, H_5), 3.64 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, H_1), 3.26 (dd, 1H, *J* = 10.7, 1.7 Hz, H_{14}), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.83, 1.47 (m, 5H), 1.47-1.04 (m, 8H), 1.03 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{18}), 0.91-0.85 (m, 5H), 0.88 (s, 18H, H_{16}, H_{21}), 0.05 (s, 6H, H_{19}).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8 (C_6), 133.1 (C_{22}), 132.3 (C_{23}), 129.1 (C_{24}), 127.5 (C_{25}), 77.8 (C_{14}), 62.4 (C_1), 55.9 (C_4), 41.8 (C_7), 39.5 (C_{13}), 35.5 (C_3), 35.0 (C_{15}), 34.2 (C_8), 33.9 (C_{11}), 30.4 (C_{20}), 30.1 (C_{16}, C_{20}), 27.6 (C_2), 26.9 (C_{10}), 25.8 (C_{12}), 22.8 (C_9), 21.2 (C_{17}), 17.9 (C_{18}), -5.2 (C_{19}).

Diatéréoisomère 2
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.40 (dd, 2H, *J* = 6.7, 1.4 Hz, H_{24}), 7.27-7.24 (m, 3H, H_{23}, H_{25}), 5.68-5.46 (m, 2H, H_4, H_5), 3.64 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, H_1), 3.26 (dd, 1H, *J* = 10.7, 1.7 Hz, H_{14}), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.83, 1.47 (m, 5H), 1.47-1.04 (m, 8H), 1.03 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{18}), 0.91-0.85 (m, 5H), 0.88 (s, 18H, H_{16}, H_{21}), 0.04 (s, 6H, H_{19}).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 175.8 (C_6), 133.0 (C_{22}), 132.5 (C_{23}), 129.1 (C_{24}), 127.6 (C_{25}), 77.8 (C_{14}), 62.4 (C_1), 55.9 (C_4), 42.0 (C_7), 39.5 (C_{13}), 35.0 (C_{15}), 34.2 (C_8), 33.9 (C_{11}), 32.8 (C_3), 32.1 (C_{11}), 30.4 (C_{20}), 30.1 (C_{16}, C_{20}), 27.8 (C_2), 26.9 (C_{10}), 26.1 (C_{12}), 22.8 (C_9), 21.2 (C_{17}), 17.9 (C_{18}), -5.2 (C_{19}).

(2R,7R,9R)-9-hydroxy-2,7,10,10-tetramethyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl)undecanamide **227**



Formule brute : $C_{19}H_{37}NO_3$

Masse moléculaire : 327.50 $g.mol^{-1}$

Mode opératoire :

A une solution de **222** (130 mg, 0.236 mmol, 1 équiv.) dissous dans 2 mL de THF est ajouté le fluorure de *n*-tétrabutylammonium 1 M (0.47 mL, 0.471 mmol, 2.0 équiv.). Le mélange est agité pendant 3h à température ambiante, puis de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite trois fois avec Et_2O, et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/éther de pétrole 6:4) pour obtenir **227** (58 mg, 0.133 mmol, 56%) sous forme d'une huile incolore.

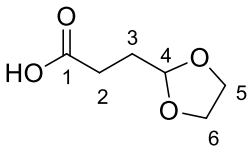
Analyses :

R_f = 0.11 (cyclohexane/AcOEt 1:1, $KMnO_4$).
Masse (IC) : m/z = 328 $[M+H]^+$.

Diastéréoisomère 227
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.88 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_5), 5.69 (q, 1H, *J* = 5.3 Hz, H_4), 3.92 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz, H_1), 3.78 (q, 1H, *J* = 6.8Hz, $H_{1'}$), 3.25 (d, 1H, *J* = 10.1, H_{14}), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.93 (quint, 2H), 1.80-1.49 (m, 5H), 1.49-1.12 (m, 7H), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{18}), 1.07-0.92 (m, 1H), 0.91 (d, 3H, *J* = 5.9 Hz, H_{17}), 0.86 (s, 9H, H_{16}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5 (C_6), 81.2 (C_4), 77.6 (C_{14}), 67.5 (C_1), 41.7 (C_7), 39.4 (C_{13}), 35.5 (C_3), 35.0 (C_{15}), 34.3 (C_{11}), 32.3 (C_8), 30.0 (C_{12}), 27.7 (C_{10}), 26.9 (C_9), 24.7 (C_{16}), 21.1 (C_2), 17.7 (C_{17}), 17.6 (C_{18}).

Diastéréoisomère 227'
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.88 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_5), 5.69 (q, 1H, *J* = 5.3 Hz, H_4), 3.92 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz, H_1), 3.78 (q, 1H, *J* = 6.8Hz, $H_{1'}$), 3.24 (d, 1H, *J* = 10.1, H_{14}), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.93 (quint, 2H), 1.80-1.49 (m, 5H), 1.49-1.12 (m, 7H), 1.10 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{18}), 1.07-0.92 (m, 1H), 0.91 (d, 3H, *J* = 5.9 Hz, H_{17}), 0.86 (s, 9H, H_{16}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 176.5 (C_6), 81.2 (C_4), 77.6 (C_{14}), 67.5 (C_1), 41.7 (C_7), 39.4 (C_{13}), 35.5 (C_3), 35.0 (C_{15}), 34.3 (C_{11}), 32.3 (C_8), 30.0 (C_{12}), 27.7 (C_{10}), 26.9 (C_9), 24.7 (C_{16}), 21.1 (C_2), 17.7 (C_{17}), 17.6 (C_{18}).

3-(1,3-dioxolan-2-yl)propanoic acid **230**[131]



Formule brute : $C_6H_{10}O_4$

Masse moléculaire : 146.14 $g.mol^{-1}$

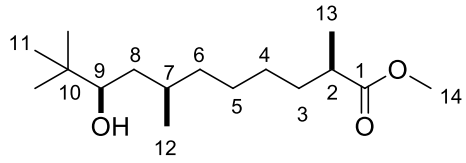
Mode opératoire :

Dans un tricol contenant le magnésium (1.61 g, 66.29 mmol, 1.2 équiv.) dans 20 mL de THF est ajouté 130 µL de 1,2-dibromoétane pour activer le magnésium. Le 2-(2-bromoéthyldioxolane) **231** (6.54 mL, 55.24 mmol, 1 équiv.) est ensuite ajouté goutte à gouttepuis le mélange est chauffé 30 minutes à 40 °C jusqu'à la consommation quasi-totale du magnésium. On rajoute ensuite la carboglace en large excès à -40°C, et on laisse agiter à cette température pendant 15 minutes. Une solution de NH_4Cl suivie d'eau est ajoutée et le mélange est filtré sur célite. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec Et_2O pour enlever les impuretés. La phase aqueuse est acidifiée à l'aide d'une solution tampon phosphate jusqu'à pH = 3. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'Et_2O et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite pour obtenir **230** (3.24 g, 22.17 mmol, 40%) sous forme d'un solide.

Analyses :

F <50°C
R_f = 0.21 (cyclohexane/AcOEt 3:7).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 4.97 (t, 1H, *J* = 4.1 Hz, H_4), 4.00-3.84 (m, 4H, H_5, H_6), 2.49 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H_2), 2.03 (td, 2H, *J* = 7.4 Hz, 4.1 Hz, H_3).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 179.3 (C_1), 103.1 (C_4), 65.2 (C_5, C_6), 28.6 (C_3), 28.1 (C_2).

(2R,7R,9R)-methyl 9-hydroxy-2,7,10,10-tetramethylundecanoate **205**



Formule brute : $C_{16}H_{32}O_3$

Masse moléculaire : 272.42 $g.mol^{-1}$

Mode opératoire :

A une solution d'acide **207** (100 mg, 0.387 mmol, 1 équiv.) dans 3 mL de MeOH est ajouté de l'Amberlite IR-120 (116 mg). Le mélange est agité au reflux pendant 24 heures, filtré puis évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 85:15) pour obtenir **205** (82 mg, 0.301 mmol, 78%) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

$\mathbf{R_f}$ = 0.45 (cyclohexane/AcOEt 7:3).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.64 (s, 3H, H_{14}), 3.26 (dd, 3H, *J* = 10.1, 1.7 Hz, H_9), 2.41 (sext, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_2), 1.73-1.53 (m, 2H), 1.51-1.16 (m, 7H), 1.10-0.95 (m, 1H), 1.13 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H_{13}), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H_{12}), 0.88 (s, 9H, H_{11}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 177.6 (C_1), 77.8 (C_9), 51.6 (C_{14}), 39.6 (C_2), 39.5 (C_8), 35.5 (C_6), 35.0 (C_{10}), 34.0 (C_3), 30.0 (C_7), 27.8 (C_5), 26.8 (C_4), 25.8 (C_{11}), 21.1 (C_{12}), 17.2 (C_{13}).

Résumé

Ce manuscrit présente une approche synthétique de deux produits naturels, la Dasyscyphine D et le Laingolide A. En ce qui concerne la Dasysyphine D, nous avons étudié une étape-clé de cycloaddition de Diels-Alder entre un diène et un diénophile, préparés par des réactions de couplage pallado-catalysées et/ou de métathèse cyclisante. Pour le Laingolide A, plusieurs isomères ont été synthétisés dans le but de déterminer la configuration relative des trois centres stéréogènes. Cette synthèse fait intervenir une réaction tandem dimérisation croisée/oxonia-Cope et une macrocyclisation finale formant un motif énamide.

Mots-clés : Dasyscyphine D, Laingolide A, Suzuki-Miyaura, métathèse, macrolactonisation, oxonia-Cope, synthèse totale.

Abstract

This manuscript presents the synthetic approach of two natural products, Dasyscyphin D and Laingolide A. Concerning Dasysphin D, the key step of the synthesis is a Diels-Alder cycloaddition between a diene and a dienophile, which were prepared by palladium-catalyzed cross coupling and/or metathesis reactions. For Laingolide A, several isomers have been synthesized in order to determine the relative configuration of the three stereogenic centers. This synthesis involves a tandem cross dimerization/oxonia-Cope reaction, and a final macrocyclization to install the enamide moiety.

Keywords : Dasyscyphin D, Laingolide A, Suzuki-Miyaura, metathesis, macrolactonization, oxonia-Cope, total synthesis.