



HAL
open science

Hétérocycloadditions stéréocontrôlées d'éthers d'énols de cétones cycliques accès aux 9-décanolides

Arnaud Martel

► **To cite this version:**

Arnaud Martel. Hétérocycloadditions stéréocontrôlées d'éthers d'énols de cétones cycliques accès aux 9-décanolides. Chimie. Le Mans Université, 2001. Français. NNT : . tel-04236437

HAL Id: tel-04236437

<https://hal.science/tel-04236437>

Submitted on 10 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Présentée à

L'UFR DES SCIENCES NATURELLES ET EXACTES DE L'UNIVERSITÉ DU MAINE

en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DU MAINE

Discipline : *Chimie Fine – Chimie Organique*

par

Arnaud MARTEL

HÉTÉROCYCLOADDITIONS STÉRÉOCONTROLÉES D'ÉTHERS D'ÉNOLS DE CÉTONES CYCLIQUES ACCÈS AUX 9-DÉCANOLIDES

DIRECTEUR DE THÈSE

Professeur E. BROWN

Soutenue le 4 septembre 2001 devant la commission d'examen composée de :

- | | | |
|-----------------|---|------------|
| M. J. E. ANCEL | Docteur, CRIT Rhône-Poulenc Industrialisation, Lyon | |
| M. E. BROWN | Professeur, Université du Maine, Le Mans | |
| M. G. DUJARDIN | Chargé de recherche CNRS, Université du Maine, Le Mans | |
| M. J. MORTIER | Professeur, Université du Maine, Le Mans | |
| M. G. ROUSSEAU | Directeur de recherche CNRS, Université de Paris-Sud, Orsay | Rapporteur |
| M. J. VILLIERAS | Directeur de recherche CNRS, Université de Nantes | Rapporteur |

Ce travail a été réalisé au laboratoire de synthèse organique de l'Université du Maine, sous la direction de Monsieur le Professeur E. Brown et de Monsieur G. Dujardin, chargé de recherche au CNRS. Je tiens à leur exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli au sein de leur équipe, ainsi que pour l'intérêt qu'ils ont toujours manifesté pour ce travail. Je souhaite également les remercier pour les nombreux conseils qu'ils ont su me prodiguer lors des obstacles rencontrés ainsi que pendant la rédaction de ce manuscrit.

J'adresse ma profonde reconnaissance à Messieurs G. Rousseau, Directeur de Recherche CNRS à l'Université Paris-Sud (Orsay), et J. Villieras, Directeur de Recherche CNRS à l'Université de Nantes, d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs.

Ma gratitude va également à Messieurs J. E. Ancel, de la société Rhône-Poulenc Industrialisation et J. Mortier, Professeur à l'Université du Maine, qui ont aimablement accepté de participer à ce jury.

Je remercie également Monsieur le Professeur F. Huet et Monsieur C. Alexandre pour leur disponibilité concernant mes questions sur la RMN, ainsi que le personnel du service RMN pour le travail de qualité qui m'a été fourni tout au long de ce doctorat.

Je tiens à adresser mon amicale reconnaissance à tous les membres du Laboratoire de Synthèse Organique et de l'équipe enseignante de chimie analytique de l'IUT Chimie du Mans qui m'ont apporté leurs conseils et leur aide.

Mes amitiés à tous mes collègues avec lesquels j'ai passé de bons moments de travail et de convivialité.

« Il est bien difficile de croire que tant de merveilles, tant d'ingéniosité dans le monde soient l'effet du hasard et de la chimie seulement. »

René Barjavel

PRINCIPALES ABREVIATIONS

Ac : acétyle	HO : orbitale moléculaire la plus haute occupée
AIBN : 2,2'-azobisisobutyronitrile	HPLC : chromatographie liquide haute performance
AD-mix α : asymmetric dihydroxylation mixture (réactif pour dihydroxylation de Sharpless)	IR : infrarouge
Ar : aryle	LDA : diisopropylamidure de lithium
Bn : benzyle	LDL : low density lipoproteins
Bu : butyle	Me : méthyle
BV : orbitale moléculaire la plus basse vacante	mmol : millimole
Bz : benzoyle	MOM : méthoxyméthyle
CCM : chromatographie sur couche mince	Ms : mésyle
COSY : correlated spectroscopy	NOE : nuclear overhauser effect
Cp : cyclopentadiénure	NBS : <i>N</i> -bromosuccinimide
m-CPBA : acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque	Ox : oxydation
Cy : cyclohexyle	Ph : phényle
DABCO : 1,2-diazabicyclo[2.2.2]octane	PMB : <i>p</i> -méthoxybenzyle
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	PR : pression réduite
DMAP : diméthylaminopyridine	Pyr : Pyridyle
DME : diméthoxyéthane	RMN : résonance magnétique nucléaire
DMF : <i>N,N</i> -diméthylformamide	RX : diffraction des rayons X
Eb : point d'ébullition	SMHR : spectre de masse de haute résolution
EP : éther de pétrole	TA : température ambiante
éq : équivalent	TADDOL : tétraphényl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
Et : éthyle	TBDMS : <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
F : point de fusion	TBDPS : <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
fod : tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-octandionato)	<i>t</i> -Bu : <i>tert</i> -butyle
HDL : high density lipoproteins	Tf : triflate
HMG-CoA : β -hydroxy- β -méthylglutarylcoenzyme A	THF : tétrahydrofurane
	TMS : triméthylsilyle
	Ts : tosyle
	VLDL : very low density lipoproteins

Sommaire

SOMMAIRE.....	1
Introduction générale	3
PARTIE THÉORIQUE.....	6
Chapitre 1 – Les lactones à dix chaînons : étude bibliographique.....	7
I. Les 9-décanolides et dérivés	7
1. <i>Présentation des lactones à dix chaînons d'origine naturelle.</i>	7
2. <i>Les stratégies de synthèse</i>	16
a) <i>Macrolactonisation</i>	16
b) <i>Cyclisation par formation d'une simple ou double liaison carbone-carbone.</i>	22
c) <i>Formation de la lactone par transposition</i>	26
d) <i>Formation de la lactone par oxydation de la double liaison centrale d'un système hexahydrochromène.</i>	28
e) <i>Formation de la lactone par coupure de la liaison centrale d'un hémiacétal bicyclique.</i>	30
II. Les décarestrictines.....	36
1. <i>Présentation</i>	36
2. <i>Rappels sur le rôle du cholestérol dans les maladies cardiovasculaires et mécanismes d'action des décarestrictines dans sa régulation.</i>	40
3. <i>Les synthèses décrites</i>	45
4. <i>Notre approche rétrosynthétique</i>	48
Chapitre 2 - Étude de la réaction de Diels-Alder entre un 1-oxabutadiène et un éther d'énol de cétone cyclique.	50
I. Introduction.....	50
II. Bibliographie	52
1. <i>La cycloaddition d'1-oxabutadiènes activés en position 2 par un groupement électroattracteur.</i>	52
2. <i>Diénophiles cycliques et éthers d'énols de cétones.</i>	59
III. Nos travaux	64
1. <i>Cycloadditions catalysées par l'Eu(fod)₃</i>	64
a) <i>Variation sur le diénophile</i>	64
b) <i>Variation sur la structure de l'hétérodiène et tentatives de synthèse de nouveaux hétérodiènes</i>	81
2. <i>Étude d'un mode catalytique alternatif</i>	87
a) <i>Recherche d'un catalyseur adapté à notre cycloaddition</i>	87
b) <i>Étude de la cycloaddition du benzylidènepyruvate de méthyle avec différents diénophiles cycliques en catalyse par SnCl₄.</i>	87
c) <i>Étude de la cyclisation d'alkoxyméthylène-pyruvate de méthyle en catalyse par SnCl₄.</i>	93
IV. Conclusions.....	96
1. <i>Conclusions mécanistiques</i>	96
2. <i>Conclusions sur la démarche synthétique.</i>	98

Accès aux 7-alkoxy-9-décanolides	100
I. Etude modèle	100
II. Recherches sur la synthèse des décarestrictines J et H	109
1. Première voie	109
2. Deuxième voie	117
PARTIE EXPÉRIMENTALE	124
Généralités	125
Préparation des diénophiles	126
I. Les éthers d'énols	126
II. Les éthers d'énols silylés	129
Préparation des hétérodiènes	134
Produits de cycloaddition	140
Étude modèle sur la synthèse des 9-décanolides	176
Études sur la synthèse totale des décarestrictines J et H	186
I. Première voie	186
II. Deuxième voie	192
Résumés	198
ANNEXES	200
Données cristallographiques	201
Communications orales et par affiches - Publications	203
I. Communications orales et par affiches	203
II. Publications	203

Introduction générale

C'est à partir des années 50, avec l'élucidation de la structure des antibiotiques extraits de cultures de champignons (*Penicillium*) ou de bactéries (*Streptomyces*), que les macrolactones ont connu un intérêt grandissant¹ lié à leurs propriétés biologiques diverses. Ces macrolides élaborés ont constitué de véritables défis de synthèse pour d'éminentes équipes, comme la méthymicine² ou l'érythromicine A³ (Figure 1). Cette famille d'antibiotiques, dont des dérivés plus simples ont également été synthétisés (A26771B⁴), a progressivement montré bien d'autres propriétés, à l'image de la brefeldine A^{5,6} (Figure 1) qui est antivirale, antifongique, antimitotique et antitumorale.

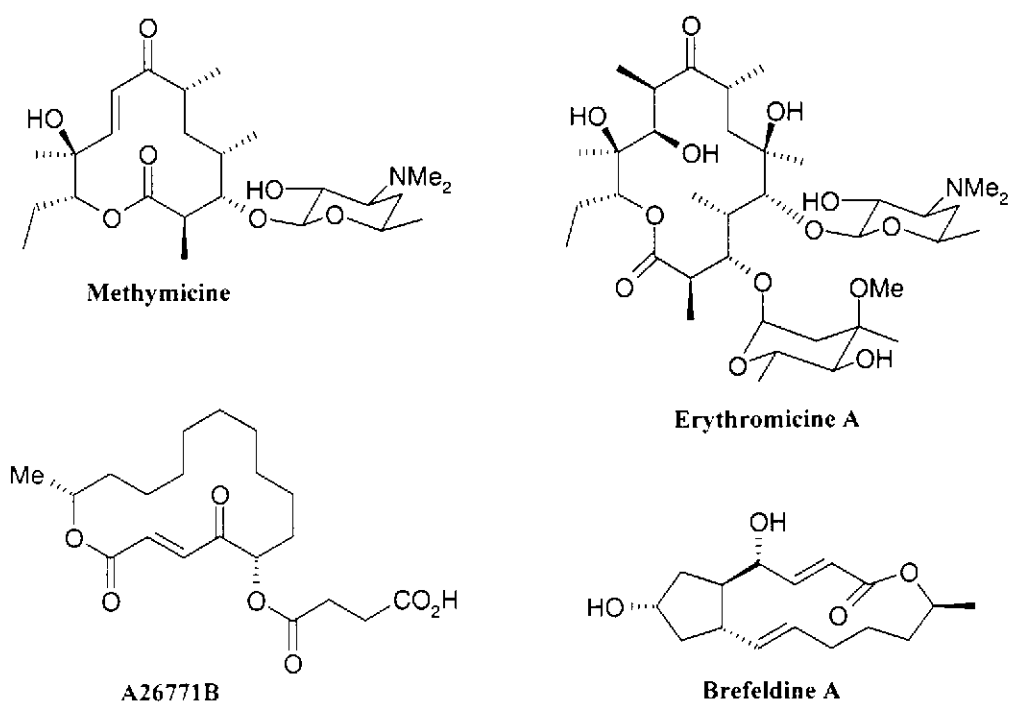


Figure 1

¹ R. H. Boeckman, M. Goldstein, *The total synthesis of natural products*, Vol. 7, ed. J. ApSimon, Wiley-Interscience, New-York, **1988**, 1-139.

² a) S. Masamune, C. V. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spressard, P. E. Georghiou, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3512. b) S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3513.

³ R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, A. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. B. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tasuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, R. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210, 3213, 3215.

⁴ T. A. Hase, E.-L. Nylund, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2633. Y. Kobayashi, H. Hokui, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 612-615.

⁵ a) E. Harri, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stähelin, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1235. b) H. P. Weber, D. Hauser, H. P. Sigg, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2763.

⁶ E. J. Corey, R.H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4705. E. J. Corey, R.H. Wollenberg, D. R. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2243.

Ainsi, un des anticancéreux qui suscitent le plus d'intérêt actuellement comme cible de synthèse est l'épothylone B (Figure 2), macrolide produit par la bactérie⁷ *Sorangium cellulosum*. Les tests *in vitro* ont montré une activité cytotoxique importante (plus de 10 fois supérieure à celle du paclitaxel sur certaines cellules cancéreuses), complémentaire du paclitaxel vis-à-vis de cellules résistantes. L'épothylone B s'avère actuellement un principe actif prometteur dans le traitement du cancer du poumon, du colon, du sein. Elle bénéficie d'une structure rigidifiée (comme le paclitaxel) par de nombreux groupements encombrants, ainsi que par le cycle lactonique ce qui n'est sans doute pas étranger à son importante activité.

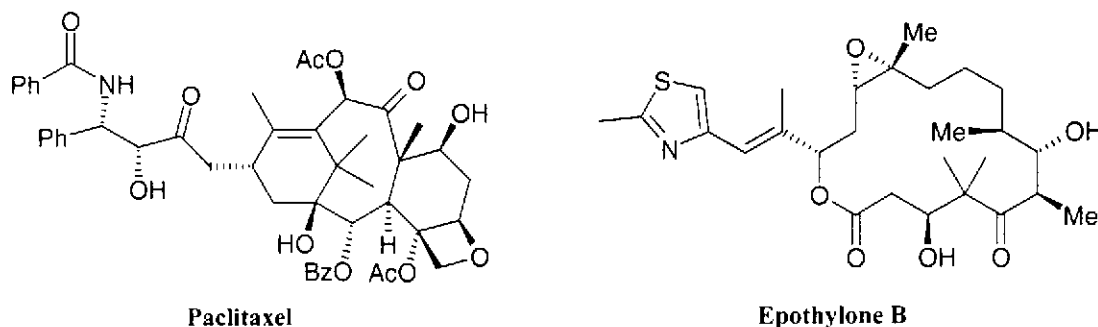


Figure 2

Les lactones de taille moyenne (8 à 11 chaînons) sont, encore plus que ces macrolactones, sujettes à des tensions au sein du cycle. Elles font apparaître l'énergie de contrainte la plus importante en regard des autres lactones. La formation du cycle impose en effet des conformations quasi-éclipsées de certaines liaisons, conférant une rigidité plus ou moins importante selon les groupements portés. Ceci conduit ces molécules à adopter des conformations originales suivant la nature, l'encombrement et la position des substituants. C'est sans doute cette propriété qui fait l'intérêt, mais aussi la complexité de synthèse de ces composés. On trouve ainsi des propriétés biologiques très variées sur des lactones apparemment proches. Par exemple, l'humicolactone⁸ présente une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules leucémiques L1210, ou la ferrulactone I⁹ (phéromone du *Cryptolestes ferrugineus* Frass, appelé cucujide roux, qui détruit les réserves de grain), ou encore la putaminoxine¹⁰, isolée d'une phoma (ascomycète), qui a un potentiel intéressant en tant qu'herbicide semisélectif n'ayant aucune activité antifongique, et surtout n'étant pas zootoxique.

⁷ K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 560-563. G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 1567-1569. G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671-1673.

⁸ B. Fischer, H. Auke, O. Sterner, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 303.

⁹ J. W. Wong, V. Verigin, A. C. Oehlschlager, J. H. Borden, H. D. Pierce, A. M. Pierce, L. Chong, *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*, 451.

¹⁰ A. Evidente, R. Lanzetta, R. Capasso, A. Andolfi, M. Vurro, M. C. Zonno, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1041-1045.

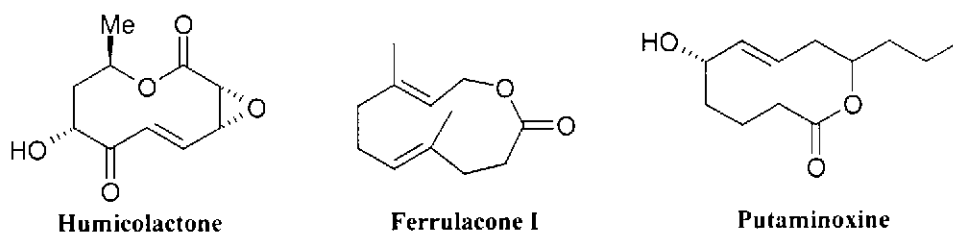


Figure 3

La mise au point de Rousseau¹¹, publiée en 1996, dresse un état complet des connaissances sur les différentes familles de lactones de taille moyenne. Leur potentiel biologique y est décrit, ainsi que les stratégies de synthèse développées. Certaines d'entre elles font preuve d'originalité pour palier aux limitations de la simple lactonisation d'un hydroxy-acide ou d'un halogéno-acide en raison de la taille du cycle (énergie de contrainte du cycle et interactions stériques importantes, ainsi qu'un terme entropique prépondérant). Une des solutions à ce problème consiste à procéder par agrandissement de cycle, à partir d'un dérivé bicyclique, avec génération simultanée de la lactone (Schéma 1).

Ayant acquis, au sein de notre équipe, une certaine expérience en hétérocycloaddition de Diels-Alder à demande inverse, nous avons cherché à développer une stratégie de synthèse où un composé bicyclique précurseur de la macrolactone serait obtenu par réaction de type Diels-Alder (Schéma 1). Comme nous le verrons plus loin, nous nous sommes particulièrement intéressés au cas $n=1$. Le produit de la réaction de Diels-Alder subit donc un aménagement fonctionnel, pour parvenir à la lactone. Le passage par un bicyclic rigide obtenu par hétérocycloaddition nous permet d'espérer contrôler la configuration des futurs centres R_1 , R_2 , R_3 et R_4 . Le contrôle de ces centres peut être assuré, par le diénophile ou le catalyseur (type de catalyse, catalyse asymétrique) lors de la réaction [4+2], et par des réactions diastéréosélectives lors de l'aménagement fonctionnel.

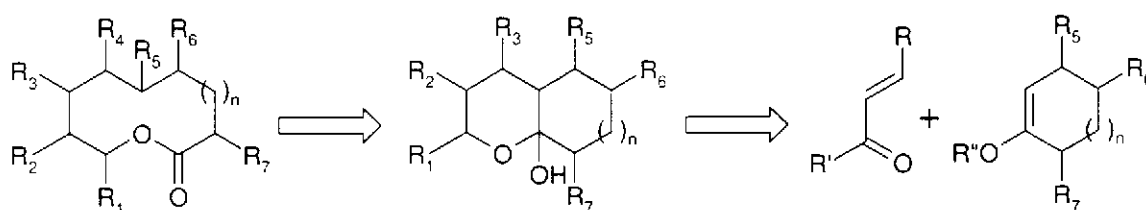


Schéma 1

¹¹ Rousseau, G, *Tetrahedron* **1996**, 51, 2777-2849.

PARTIE
THÉORIQUE

Chapitre 1 – Les lactones à dix chaînons : étude bibliographique

I. Les 9-décanolides et dérivés

1. Présentation des lactones à dix chaînons d'origine naturelle.

L'intérêt pour ces lactones qui n'a cessé de grandir durant ces dernières années est assez récent, puisque c'est en 1975 qu'apparaît la première publication¹² concernant des 9-décanolides. La famille des diplodialides (Figure 4), qui comporte quatre membres de A à D, a ainsi été isolée, par Ishida et Wada, d'une culture du champignon *Diplodia pinea*.

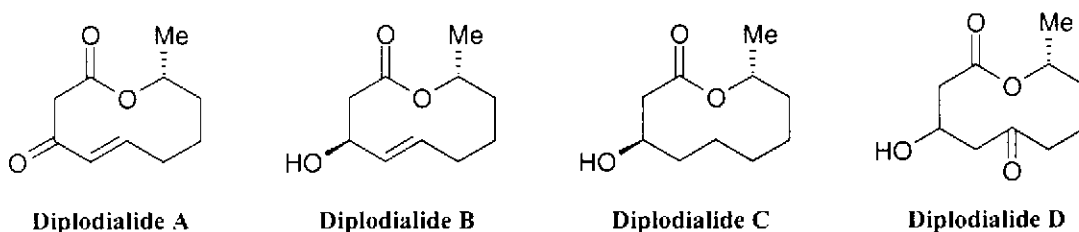


Figure 4

Le diplodialide A a montré une activité inhibitrice d'enzyme (progestérone-11 α -hydrolase), dans des cultures de cellules végétales de *Rhizopus stolonifer*. Depuis les diplodialides et leurs nombreuses synthèses¹³⁻¹⁸, plusieurs familles de décanolides ont été découvertes, faisant ainsi l'objet de différentes mises au point présentant les décanolides^{19, 11} connus jusqu'alors et les stratégies de synthèse^{11, 20, 21}.

Les céphalosporolides (Figure 5) sont des métabolites d'un champignon (*Cephalosporium aphidicola*)^{22, 23}. Le thiocéphalosporolide²⁴ a été isolé durant la fermentation et conduit lors de la dégradation à un composé proche du diplodialide D, à la position du

¹² T. Ishida, K. Wada, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, 209-210.

¹³ a) T. Ishida, K. Wada, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 337-338. b) T. Ishida, K. Wada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 323-327.

¹⁴ J. Tsuji, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 21, 1817-1820.

¹⁵ T. Wakamatsu, K. Akasaka, Y. Ban, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2008-2012.

¹⁶ A. B. Shenvi, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 2426-2433.

¹⁷ R. E. Ireland, F. R. Brown, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1868-1880.

¹⁸ R. K. Boeckman, J. R. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8286-8288.

¹⁹ G. Dräger, A. Kirschning, R. Thiericke, M. Zerlin, *Natural Product Report* **1996**, 365-375.

²⁰ I. Collins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1377-1395.

²¹ C. J. Roxburgh, *Tetrahedron* **1993**, 49, 10749-10784.

²² M. J. Ackland, J. R. Hanson, P. B. Hitchcock, A. H. Ratcliffe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 843-847.

²³ A. Farooq, J. Gordon, J. R. Hanson, J. A. Takahashi, *Phytochemistry* **1995**, 38, 557-558.

²⁴ M. J. Ackland, J. R. Hanson, P. B. Hitchcock, R. P. Mabelis, A. H. Ratcliffe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2755-2757.

carbonyle près. La biosynthèse de ces composés a fait l'objet d'une étude par Mayer et Thiericke²⁵.

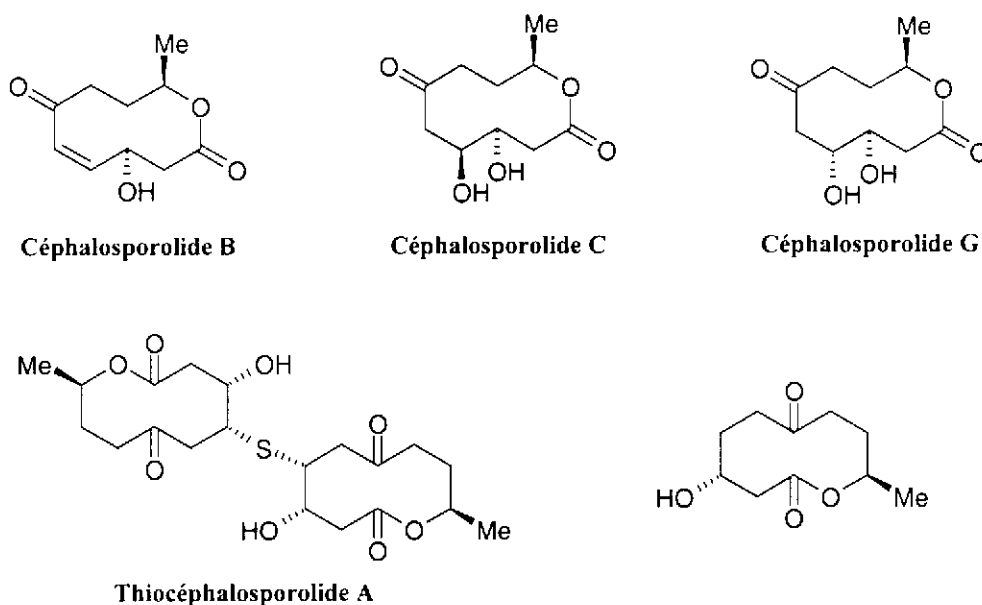


Figure 5

Les pyrénolides (Figure 6) sont produits par le champignon phytopathogène *Pyrenophora teres*. Ces trois composés²⁶⁻²⁸ synthétisés pour certains ont montré une activité inhibitrice du développement fongique^{29,30}.

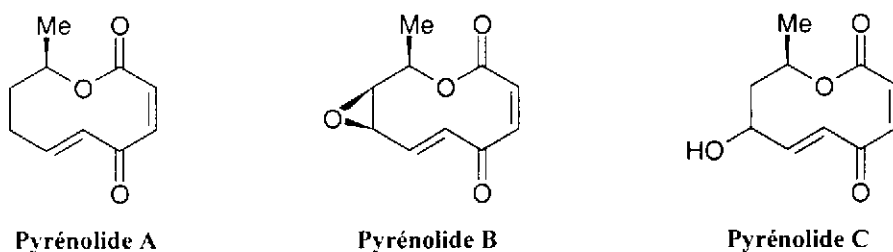


Figure 6

Les aspinolides (Figure 7) ont été obtenus à de faibles concentrations de cultures remuées ou agitées d'*Aspergillus ochraceus* (les cultures statiques ne fournissent pas d'aspinolide), une moisissure de la famille des plectomycètes^{31,32}.

²⁵ M. Mayer, R. Thiericke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 495.

²⁶ M. Asaoka, S. Naito, H. Takei, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2103-2106.

²⁷ S. Suzuji, A. Tanaka, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, 51, 3095-3098.

²⁸ H. H. Wasserman, K. S. Prowse, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8199-8212.

²⁹ M. Nukina, T. Sassa, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 301-302.

³⁰ M. Nukina, M. Ikeda, T. Sassa, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 2761-2762.

³¹ J. Fuchser, A. Zeeck, *Liebigs Ann. Receuil.* **1997**, 87-95.

³² R. A. Pilli, M. M. Victor, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5910-5916.

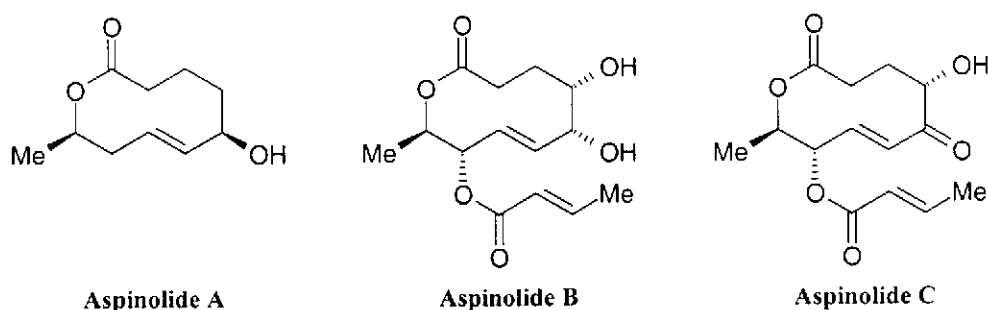


Figure 7

De même que les aspinolides B et C, la pinolidoxine et ses dérivés (Figure 8) présentent un ester insaturé greffé sur la lactone, mais avec une chaîne latérale un peu plus longue (propyle). Ce sont des phytotoxines produites par un champignon (*Aschochyta pinodes*)^{33, 34}. La 7-épipinolidoxine et la dihydropinolidoxine sont responsables des lésions nécrosantes constatées sur les feuilles de plants de pois et de haricots sur lesquels se développe le champignon nuisible. La léthaloxine qui présente ce type de structure a été isolée la même année par une autre équipe italienne³⁵.

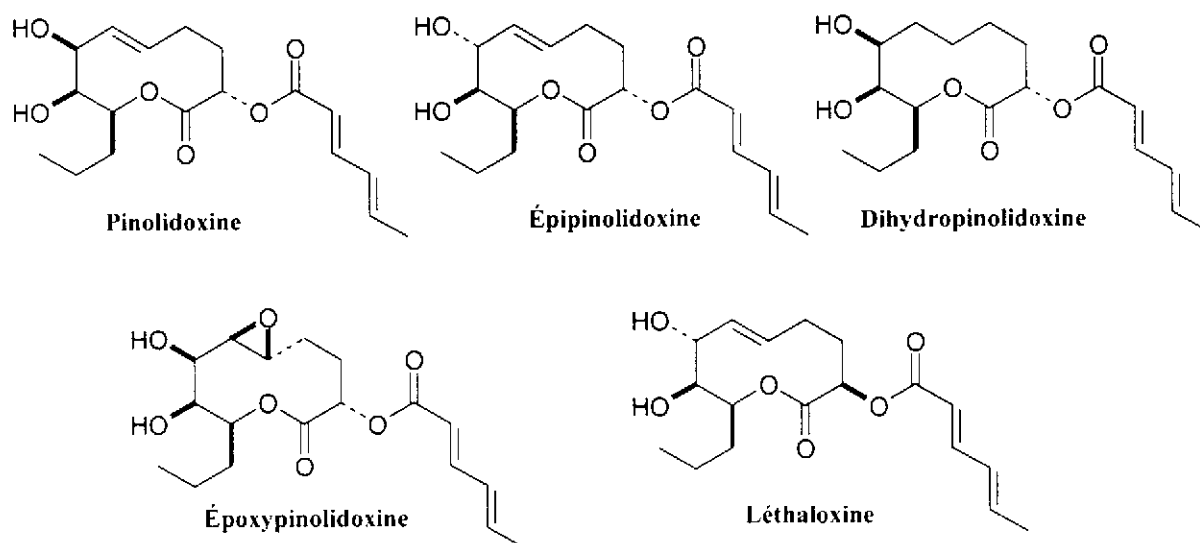


Figure 8

Les herbarumines I et II^{36,37} (Figure 9) isolées très récemment par une équipe mexicaine ont une structure très proche de la pinolidoxine. Ces lactones, produites par un champignon phytopathogène (*Phoma herbarum*), ont montré une phytotoxicité importante à de faibles concentrations.

³³ A. Evidente, R. Lanzetta, R. Carpasso, M. Vurro, A. Bottalico, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 999-1003.

³⁴ A. Evidente, R. Carpasso, M. A. Abouzeid, R. Lanzetta, M. Vurro, A. Bottalico, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1937-1943.

³⁵ A. Arnone, G. Assante, M. Montorsi, G. Nasini, E. Ragg, *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, *123*, 71.

³⁶ J. F. Rivero-Cruz, G. Garcia-Aguirre, C. M. Cerda-Garcia-Rojas, R. Mata, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5337-5344.

³⁷ A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Comm.* **2001**, 671-672.

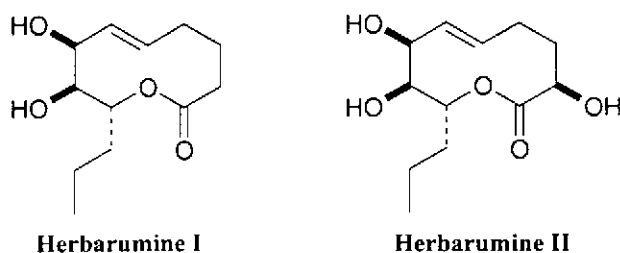


Figure 9

D'autres lactones naturelles à dix chaînons présentant une chaîne latérale plus longue et plus complexe ont été découvertes et synthétisées comme la mueggelone^{38, 39} (Figure 10). Elle a été isolée en 1997 d'une fleur (*Aphanizomenon flos-aquae*), et a montré une activité inhibitrice du développement des poissons herbivores. L'achaétolide A (Figure 10), isolé d'un champignon (*Achaetomium crystalliferum*)⁴⁰ présente une chaîne latérale saturée.

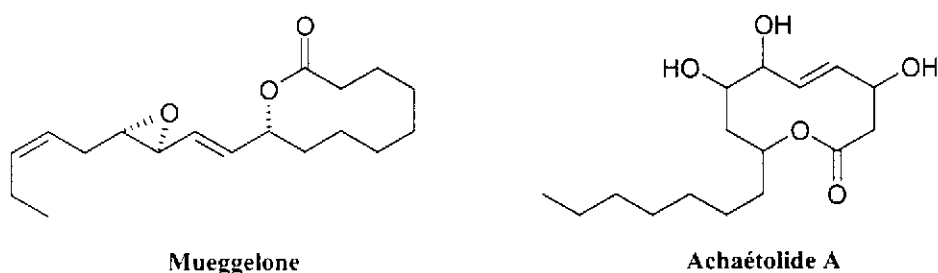


Figure 10

On compte deux autres séries de lactones à dix chaînons possédant une chaîne latérale polyinsaturée : les didemnilactones et les ascidiatriénolides (Figure 11). Les didemnilactones sont des métabolites de *Didemnum moseleyi*, une ascidie collectée sur l'île Hinata de Koba city au Japon⁴¹. Elles ont montré une capacité modérée de liaison aux récepteurs des leucotriènes B₄ dans les leucocytes polymorphonucléaires humains. Les ascidiatriénolides⁴² sont eux aussi des métabolites d'une ascidie (*Didemnum Candidum*)⁴³, dérivant d'acides gras polyinsaturés (C₂₀) et de structure analogue.

³⁸ O. Papendorf, G. M. König, A. D. Wright, I. Chorus, A. Oberemm, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1298-1300.

³⁹ a) K. Ishigami, H. Motoyoshi, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8897-8901. b) H. Motoyoshi, K. Ishigami, T. Kitahara, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3899-3908.

⁴⁰ B. Bodo, L. Molho, D. Davoust, D. Molho, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 447.

⁴¹ a) H. Niwa, H. Inagaki, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5127-5128. b) H. Niwa, M. Watanabe, H. Inagaki, K. Yamada, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7385-7400.

⁴² M. S. Congreve, A. B. Holmes, A. B. Hughes, M. G. Looney, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5815-5816.

⁴³ N. Lindquist, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2735-2738.

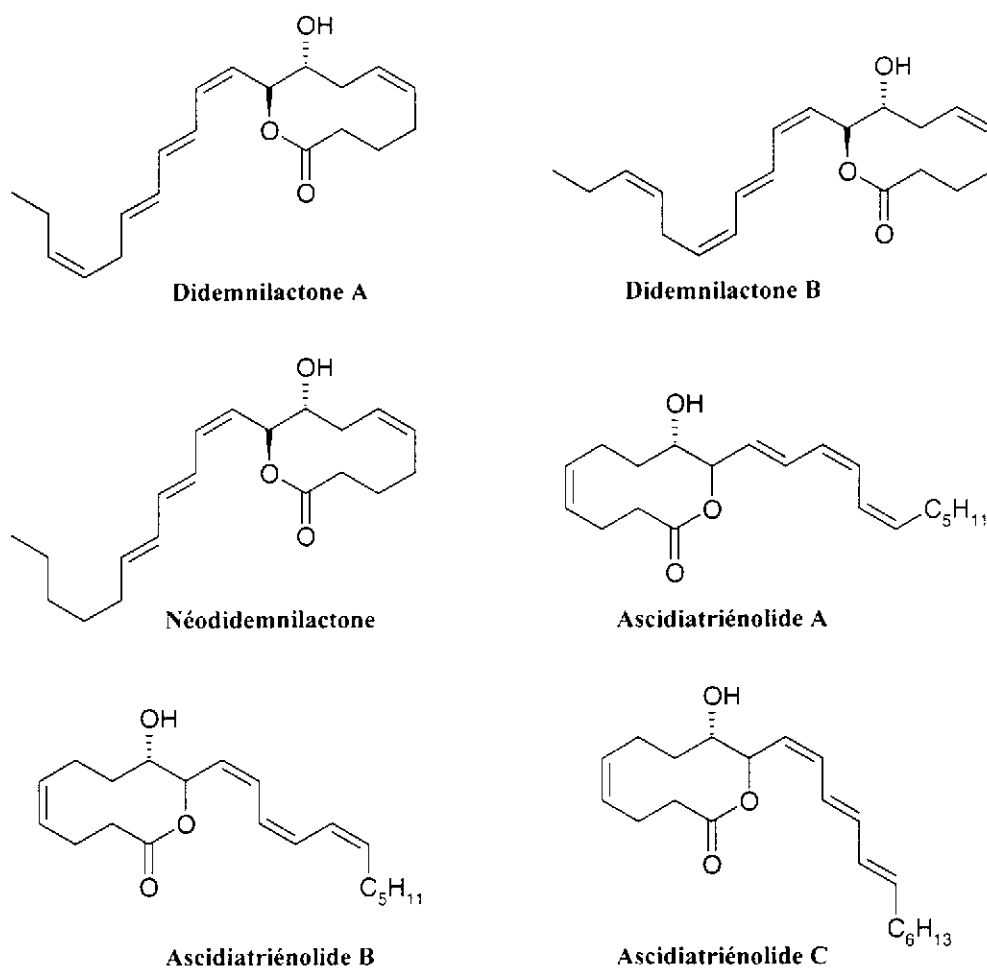


Figure 11

D'autres lactones à dix chaînons faisant apparaître un second cycle accolé à la lactone (Figure 12) ont été découvertes, telles que la lactone du jasmin⁴⁴ (isolée en 1942 par Naves et Grampoloff comme étant le constituant essentiel de l'essence de jasmin, extraite de *Jasminum grandiflorum*), dont la structure a été élucidée vingt ans plus tard⁴⁵ et dont plusieurs synthèses ont été proposées⁴⁶⁻⁴⁹. D'autres encore comme l'aspidochibine⁵⁰ possèdent plusieurs cycles accolés à la macrolactone. Cet alcaloïde a été isolé de cultures en suspension d'une plante médicinale utilisée en médecine traditionnelle en Amérique du Sud pour le traitement thérapeutique de l'asthme et de la dyspnée. Dans l'écorce de cet arbre (*Aspidosperma quebracho blanco* Schlecht) on retrouve plus d'une trentaine d'alcaloïdes indoliques du même type.

⁴⁴ Y. R. Naves, A. V. Grampoloff, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 1500.

⁴⁵ E. Demole, B. Willhalm, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1152-1159.

⁴⁶ I. Shimizu, H. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4957-4958.

⁴⁷ H. Gerlach, P. Künzler, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2503-2509.

⁴⁸ T. Kitahara, M. Iwamoto, Y. Takagi, K. Mori, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 1731-1734.

⁴⁹ A. Fürstner, T. Müller, *Synlett* **1997**, *8*, 1010-1012.

⁵⁰ N. Aimi, N. Uchida, N. Ohya, H. Hosokawa, H. Takayama, S.-i. Sakai, L. A. Mendoza, L. Polz, J. Stöckigt, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4949-4952.

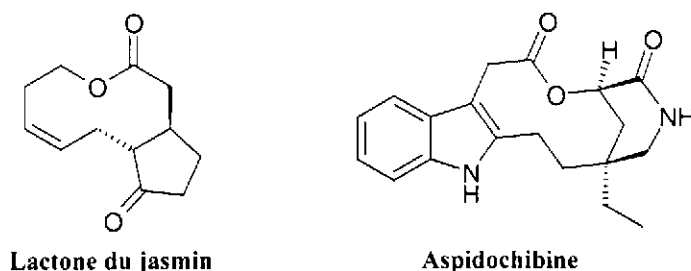


Figure 12

Les trichogoniolides^{51,52} (Figure 13) ont été extraits en 1984 d'une espèce brésilienne de *Trichogonia* (famille : *composées* ; espèce : *eupatoires* ; sous-espèce : *Gyptidinées*)

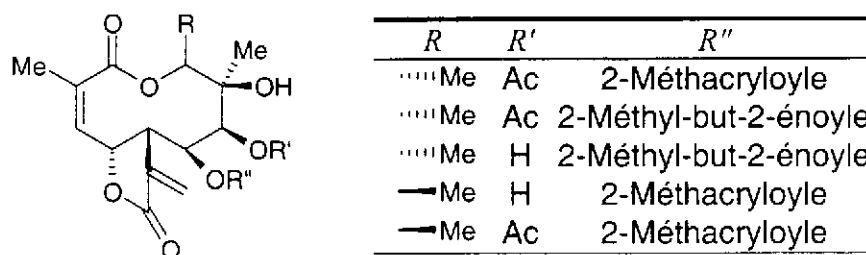


Figure 13

Plus récemment les collétofragorones A₁ et A₂ (Figure 14) ont été isolées d'un champignon (*Colletotrichum fragariae*)⁵³.

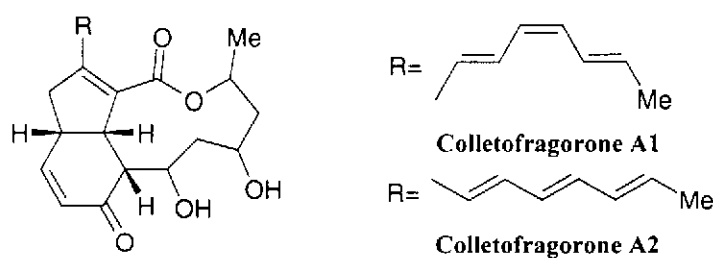


Figure 14

Quatre flavanones et une chalcone (Figure 15) ont été extraites en 1993⁵⁴ des feuilles d'un arbre malaisien de la famille des lauracées, *Cryptocarya kurzii*. Les kurziflavolactones ont montré une cytotoxicité modérée vis-à-vis des cellules cancéreuses KB.

⁵¹ F. Bohlmann, C. Zdero, J. Jakupovic, T. Gerke, M. Wallmeyer, R. M. King, H. Robinson, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 162-185.

⁵² F. Bohlmann, C. Zdero, J. Pickard, H. Robinson, R. M. King, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1323-1333.

⁵³ M. Inoue, H. Takenaka, T. Tsurushima, H. Miyagawa, T. Ueno, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5731-5734.

⁵⁴ X. Fu, T. Sévenet, F. Remy, M. Païs, A. H. A. Hadi, L. M. Zeng, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1153-1163.

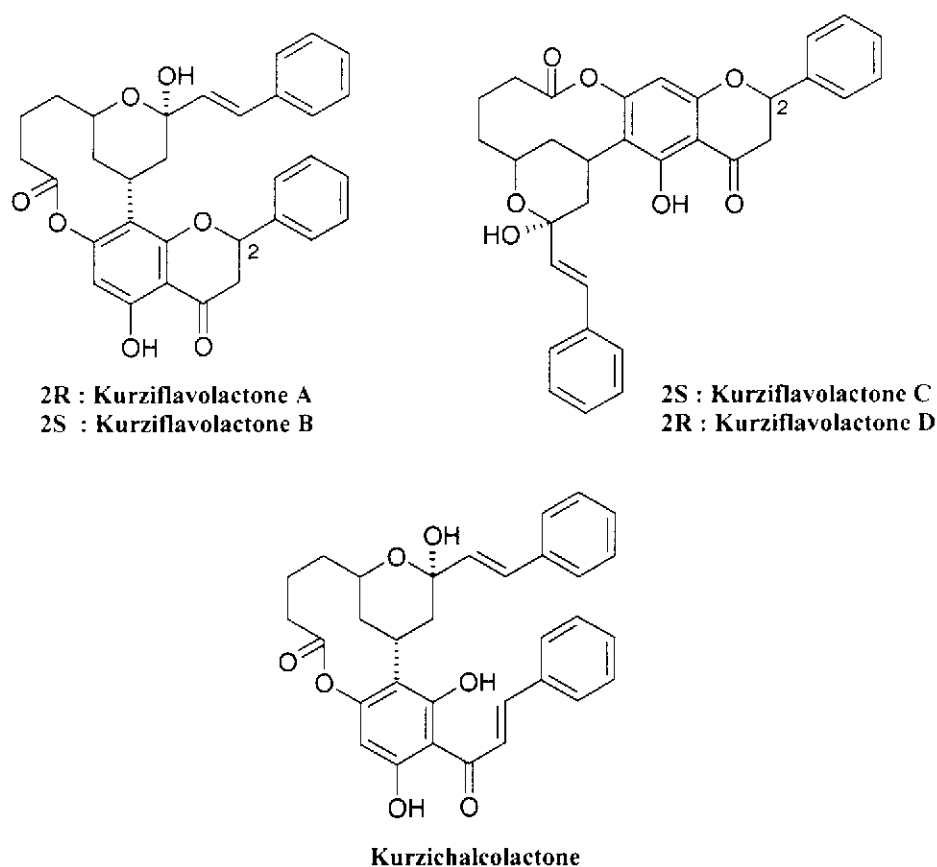


Figure 15

La nodusmicine (Figure 17), la nargénicine et ses congénères (Figure 16) sont les lactones à dix chaînons possédant la structure la plus complexe connue jusqu'à présent. La nargénicine A₁⁵⁵, dont la biosynthèse a été élucidée en 1985 par Cane^{56, 57}, a été isolée de l'actinomycète *Nocardia argentinensis* Huang⁵⁸. D'autres antibiotiques de structure proche^{55,59} ont ensuite été isolés comme la 18-désoxynargénicine A₁^{60, 61} qui a montré une activité antibactérienne supérieure à la nargénicine A₁ vis-à-vis de nombreuses souches bactériennes : staphylocoques, streptocoques. Des analogues tels que la nodusmicine⁶² ont été isolés de cultures de *Saccharopolyspora hirsuta* et la nodusmicine a montré une activité antibactérienne vis-à-vis d'une grande variété d'espèces.

⁵⁵ Eur. Pat. 83 306 234.2, 1983.

⁵⁶ D. E. Cane, C.-C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 784-789.

⁵⁷ D. E. Cane, C.-C. Yang, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 423-426.

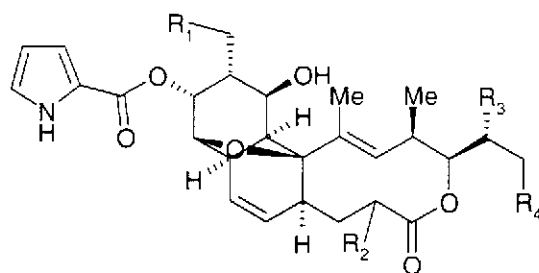
⁵⁸ W. D. Celmer, G. N. Chmurny, C. E. Moppett, R. S. Ware, P. C. Watts, E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4203-4209.

⁵⁹ US Pat. 4 224 314, 1980.

⁶⁰ B. J. Magerlein, R. J. Reid, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 254-255.

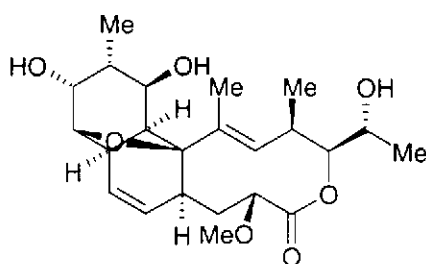
⁶¹ D. J. Plata, J. Kallmerten, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4041-4041.

⁶² H. A. Whaley, C. G. Chidester, S. A. Mizsak, R. J. Wnuk, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3659-3662.



	<i>R</i> ₁	<i>R</i> ₂	<i>R</i> ₃	<i>R</i> ₄
Nargénicine A1	H	◀OMe	OH	H
18-Désoxynargénicine	H	◀OMe	H	H
Nargénicine B1	OMe	⋯OH	OH	OMe
Nargénicine B2	OMe	⋯OH	H	OH
Nargénicine B3	H	⋯OH	OH	OMe
Nargénicine C1	OMe	◀OMe	OH	OMe
U-61732 ⁶³	H	⋯OMe	H	H

Figure 16



Nodusmicine

Figure 17

⁶³ US Pat. 4 351 769, 1982.

Enfin les phoracantholides I et J (Figure 18), sécrétions défensives des glandes métasternales du coléoptère australien, *Phoracantha synonyma*⁶⁴, sont les 9-décanolides naturels présentant la structure la plus simple et ont par conséquent fait l'objet de très nombreuses synthèses^{15, 65-92}.

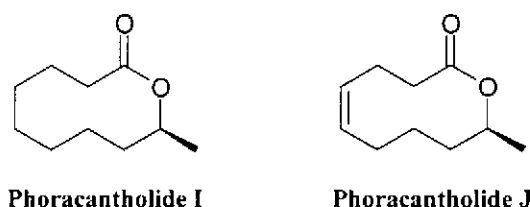


Figure 18

- ⁶⁴ a) B. P. Moore, W. V. Brown, *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 637. b) B. P. Moore, W. V. Brown, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 1365.
- ⁶⁵ M. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3075-3078.
- ⁶⁶ R. Malherbe, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3096-3099.
- ⁶⁷ H. Gerlach, P. Künzler, K. Oertle, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1226-1231.
- ⁶⁸ T. Takahashi, S. Hashiguchi, K. Kasuga, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7424-7425.
- ⁶⁹ a) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1595-1597. b) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4743-4763.
- ⁷⁰ K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, W. E. Barnette, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *100*, 3704-3706.
- ⁷¹ J. R. Mahajan, H. C. Araújo, *Synthesis* **1981**, 49-51.
- ⁷² M. J. Barbier, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1982**, 668-669.
- ⁷³ E. Vedejs, D. W. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2046-2048.
- ⁷⁴ T. Kitahara, K. Koseki, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 389-393.
- ⁷⁵ a) K. Kostova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1713-1723. b) S. Stanchev, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 460-467.
- ⁷⁶ N. Ono, H. Miyake, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4997-4999.
- ⁷⁷ a) H. Suginome, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3715-3718. b) H. Suginome, S. Yamada, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3371.
- ⁷⁸ M. Wada, T. Shigheshisa, K.-y. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5191-5194.
- ⁷⁹ H. H. Wasserman, K. E. McCarthy, K. S. Prowse, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 845-856.
- ⁸⁰ J. Cossy, J. P. Pete, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2369-2370.
- ⁸¹ T. Ohnuma, N. Hata, N. Miyachi, N. Wakamatsu, T. Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 219-222.
- ⁸² a) Y. Naoshima, T. Hasegawa, *Chem. Lett.* **1987**, 2379-2382. b) Y. Naoshima, T. Hasegawa, T. Nishiyama, A. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 608-610.
- ⁸³ a) G. H. Posner, E. Asirvatham, K. S. Webb, S.-s. Jew, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5071-5074. b) K. S. Webb, E. Asirvatham, G. H. Posner, *Org. Syntheses* **1990**, *69*, 188-195.
- ⁸⁴ J. Cossy, J. P. Pete, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *6*, 989-994.
- ⁸⁵ E. Fouque, G. Rousseau, *Synthesis* **1989**, 661-666.
- ⁸⁶ M. Bartra, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5132-5138.
- ⁸⁷ a) S. Nagumo, H. Suemune, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5585-5588. b) S. Nagumo, H. Suemune, K. Sakai, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8667-8676.
- ⁸⁸ a) J. R. Mahajan, I. S. Resck, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 1748-1749. b) J. R. Mahajan, I. S. Resck, *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 603-613.
- ⁸⁹ G. B. Jones, B. J. Chapman, R. S. Huber, R. Beatty, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1199-1202.
- ⁹⁰ D. Enders, A. Plant, K. Drechsel, O. F. Prokopenko, *Liebigs Ann.* **1995**, 1127-1128.
- ⁹¹ R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1381-1383.
- ⁹² T. Hamada, K. Daikai, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 407-408.

2. Les stratégies de synthèse

Des études conformationnelles récentes⁹³, ont montré que les lactones à dix chaînons présentent à la fois une certaine mobilité (exprimée par la présence de nombreux conformères à température ambiante) et une tension importante au sein du cycle, ce qui a nécessité l'élaboration de stratégies de synthèse originales et adaptées.

a) Macrolactonisation

L'approche rétrosynthétique la plus "naturelle" d'une lactone est à l'évidence de cycliser l'hydroxyacide correspondant ou des dérivés activés analogues. Cette réaction, qui s'effectue quelquefois très facilement dans le cas de lactones à cinq ou six chaînons, présente des difficultés dans le cas de lactones de plus grande taille. La formation de lactones de taille moyenne est défavorisée tant enthalpiquement qu'entropiquement. Le terme enthalpique est défavorable en raison de l'importante énergie de contrainte au sein de ces cycles de taille moyenne. Des angles de torsions et des angles de liaisons imposés par la taille du cycle sont responsables d'énergies de contraintes importantes déterminées par le calcul.

Si le terme enthalpique présente un maximum pour des lactones à 8 et 9 chaînons et décroît très nettement pour les lactones à douze chaînons, le terme entropique, qui est lié à la probabilité de rencontre des deux extrémités de chaîne, est d'autant plus défavorable que la lactone est de plus grande taille. L'effet du terme entropique se traduit par des réactions intermoléculaires conduisant à des polymères, ou dans le meilleur des cas, à des mélanges de lactones, dimères et trimères. Toutefois, comme cela a été suggéré par Ruggli⁹⁴, il est possible de limiter la formation de dimères, trimères et polymères en travaillant sur des solutions diluées.

Les méthodes de macrolactonisation ont assez peu évolué depuis les mises au point de Nicolaou⁹⁵ et de Back⁹⁶ en 1977. Toutefois, l'article de Bartra et Vilarrasa de 1991⁸⁶ présente un intérêt tout particulier dans notre cas, puisqu'il compare les rendements et sélectivités de différentes méthodes lors de la fermeture d'une lactone à dix chaînons, la (\pm)-phoracantolide I. Cette étude fait apparaître des rendements en lactone inférieurs à 55%, avec dans tous les cas formation de dimère.

Outre les techniques traditionnelles de lactonisation en milieu dilué, catalysée par l'acide benzènesulfonique⁹⁷ ou *p*-toluènesulfonique⁸⁴, le chlorure cyanurique⁸⁰, d'autres techniques adaptées aux macrolactones ont également été développées.

⁹³ D. M. Pawar, S. V. Smith, E. M. Moody, E. A. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8241-8244.

⁹⁴ P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.* **1916**, *412*, 1.

⁹⁵ K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683-710.

⁹⁶ T. G. Back, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3041-3059.

⁹⁷ M. Stolle, A. Rouvé, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1087.

(i) Par acylation de la fonction hydroxy

L'activation sous forme de cétène, engendré *in situ* par voie thermique, a été utilisée efficacement pour former ces lactones de taille moyenne. La formation du cétène s'effectue par voie thermique à partir de la dioxolénone¹⁸ ou de l'éthyl alkynyl éther⁹⁸, ou action du complexe chrome-carbène de Fisher (Schéma 2) comme l'ont décrit Mori et coll.⁹⁹

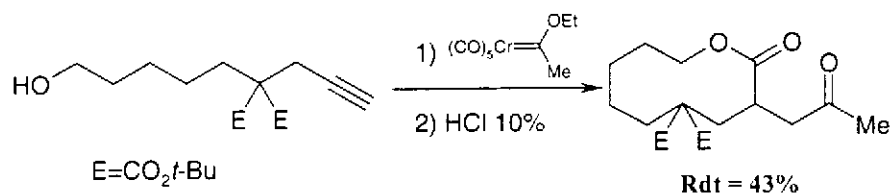


Schéma 2

Quelques méthodes faisant intervenir des anhydrides mixtes ont été exploitées. L'activation par un anhydride mixte trifluoroacétique, qui a été employée dans le cas de lactones de plus grande taille¹⁰⁰, a été utilisée par Grayson et Roycroft (Schéma 3), dans un cas particulier, et avec activation par TiCl₄, pour obtenir la lactone à dix chaînons.

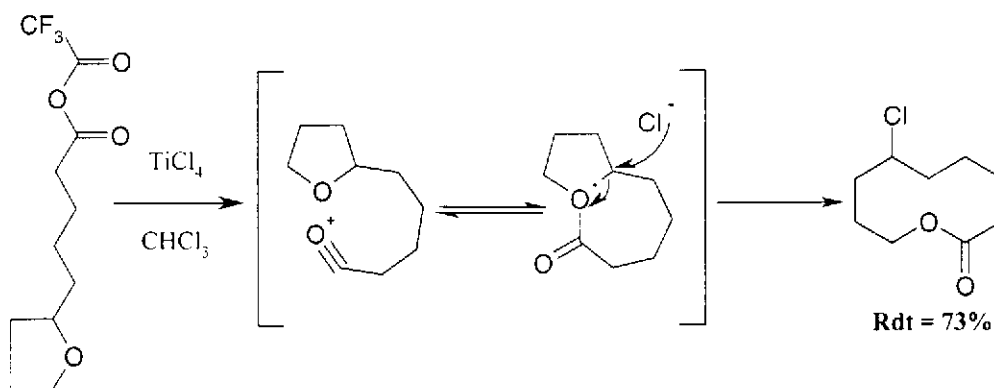


Schéma 3

La méthode développée par Yamaguchi¹⁰¹ (Schéma 4) fait intervenir un anhydride mixte trichlorobenzoïque. Ce type de cyclisation a déjà été utilisé plusieurs fois lors de synthèses^{39, 41, 42, 92, 102}, mais conduit à des rendements modestes en lactone, avec formation de dimère⁸⁶.

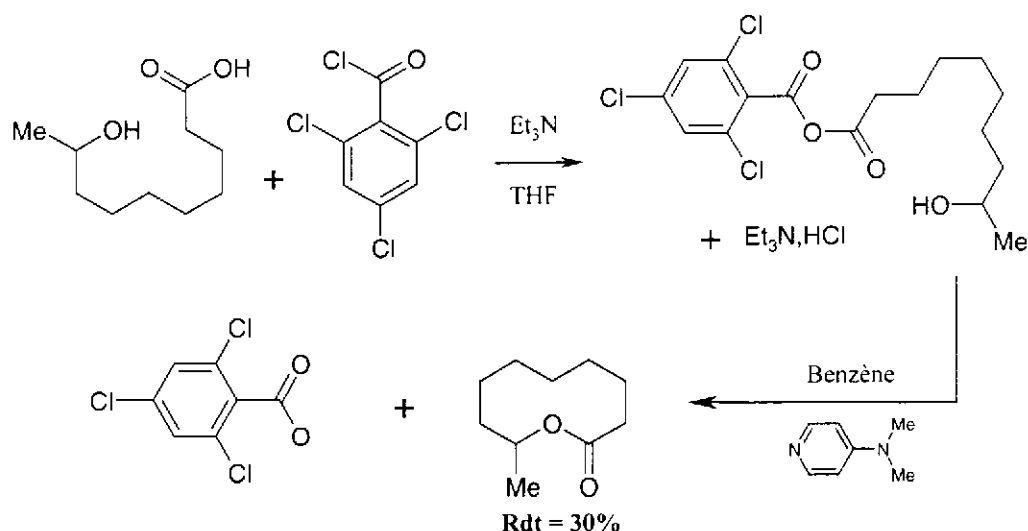
⁹⁸ L. Liang, M. Ramaseshan, D. I. MaGee, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2159-2168.

⁹⁹ M. Mori, T. Norizuki, T. Ishibashi, *Heterocycles* **1998**, *47*, 651-654.

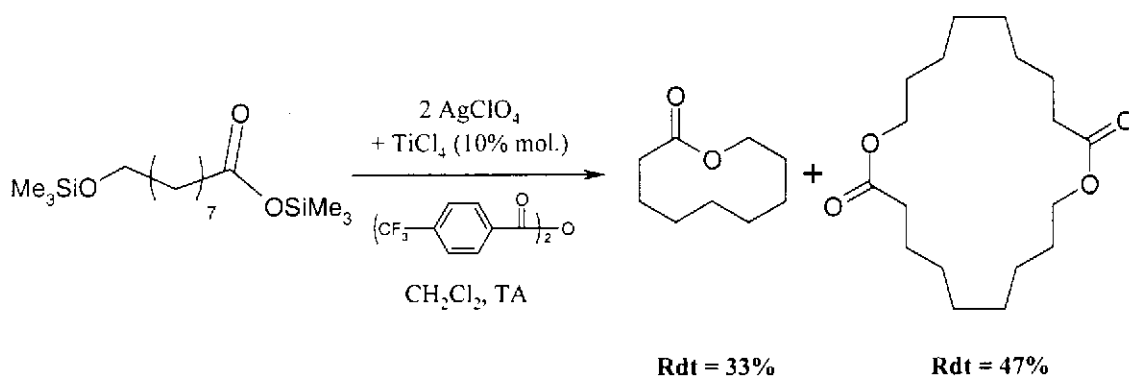
¹⁰⁰ D. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, S. Weber, N. L. Wendler, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2443.

¹⁰¹ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

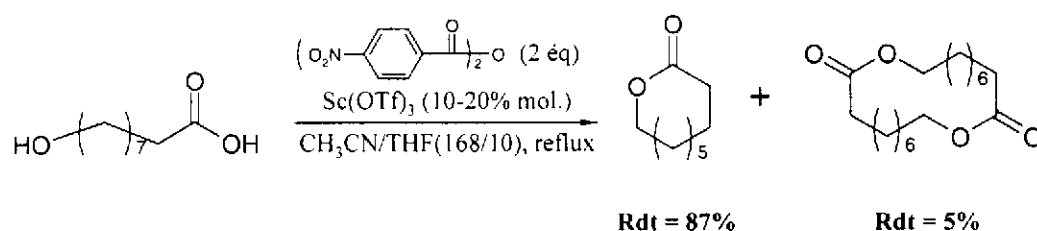
¹⁰² a) A. Sattler, G. Haufe, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 921-925. b) A. Sattler, G. Haufe, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2841-2848.



Une variante a été proposée par Mukaiyama¹⁰³ en 1993 (Schéma 5), conduisant malheureusement à des mélanges, avec un rendement en lactone toujours modeste.



En 1996, Yamamoto¹⁰⁴ a totalement réétudié la macrolactonisation. Il propose une alternative faisant intervenir un anhydride mixte (Schéma 6) et la compare aux méthodes connues. Cette technique semble conduire à de très bons rendements avec formation de très faibles quantités de dimère.



¹⁰³ T. Mukaiyama, J. Izumi, M. Miyashita, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1993**, 907-910.

¹⁰⁴ K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560-4567.

D'autres types d'activation que les anhydrides mixtes ont également été développés comme par exemple les triamides de Wasserman^{28, 79, 105} obtenus à partir d'oxazoles (Schéma 7). Toutefois cette technique conduit à des résultats modestes en sélectivité et en rendement.

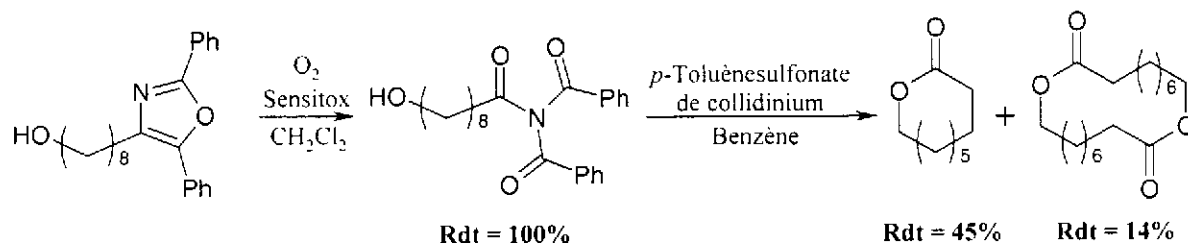


Schéma 7

Mukaiyama et coll. ont proposé l'activation par l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium¹⁰⁶ pour cycliser des lactones de grande taille. Funk et coll.¹⁰⁷ ont employé ce protocole pour obtenir des lactones à dix chaînons (Schéma 8), mais il conduit à des rendements modestes, particulièrement dans le cas d'un alcool secondaire comme l'ont montré Bartra et Vilarrasa⁸⁶.

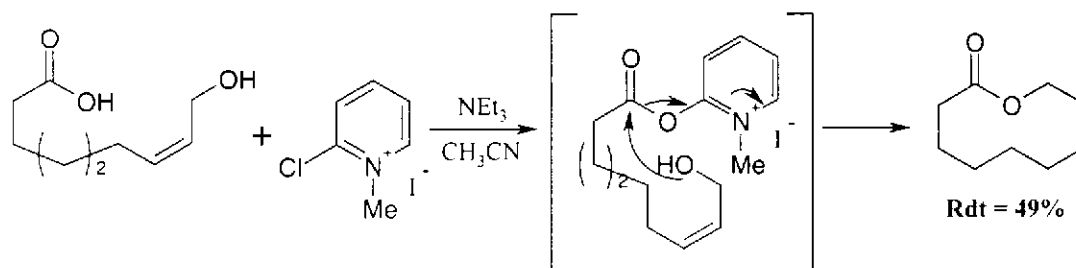


Schéma 8

Enfin, parmi les méthodes de cyclisation procédant également par activation de l'acide, la méthode de Corey-Nicolaou¹⁰⁸, modifiée par Gerlach¹⁰⁹, a été utilisée dans plusieurs synthèses^{13, 16, 47, 48, 67, 74, 82, 89}. Le succès de cette stratégie réside, selon le mécanisme donné, dans une double activation. La formation préalable du thioester active l'acide et augmente la nucléophilie de l'alcool en facilitant l'arrachement du proton. La cyclisation procède donc par un mécanisme biomimétique, analogue à la macrolactonisation à partir de l'acétylcoenzyme-A. Toutefois, la contre-étude menée par Bartra et Vilarrasa⁸⁶ (Schéma 9) montre la formation de dimère en quantité non négligeable, ce qui diminue le rendement en lactone de façon significative.

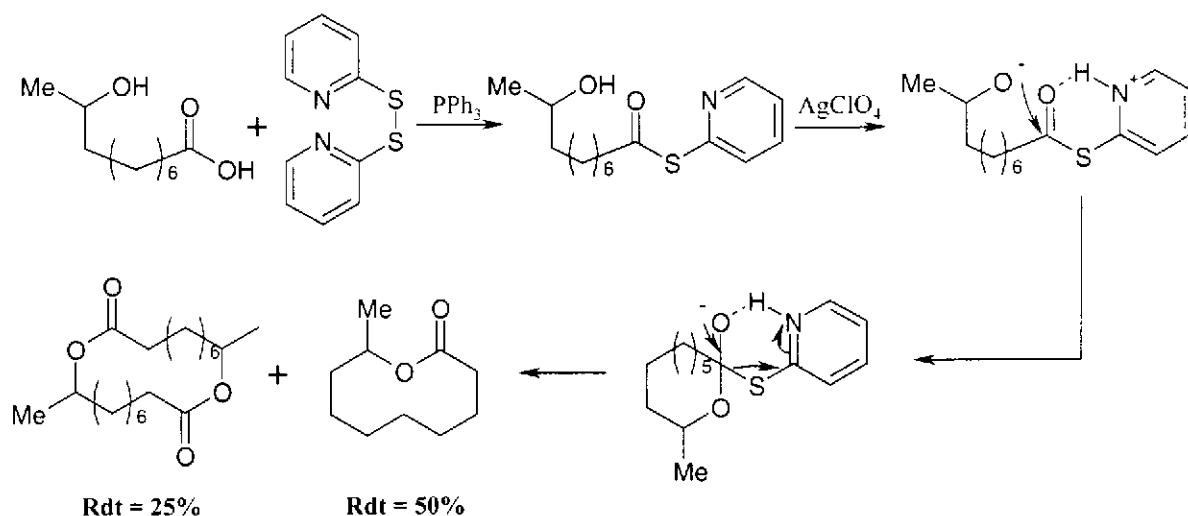
¹⁰⁵ H. H. Wasserman, R. W. DeSimone, W.-B. Ho, K. E. McCarthy, K. S. Prowse, A. S. Spada, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7207-7210.

¹⁰⁶ T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49.

¹⁰⁷ R. L. Funk, M. M. Abelman, J. D. Munger Jr., *Tetrahedron* **1986**, 42, 2831-2846.

¹⁰⁸ E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614.

¹⁰⁹ H. Gerlach, A. Thalman, *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 2661.



(ii) *Par substitution nucléophile par le carboxylate*

Hunsdicker et Erlbach¹¹⁰ ont montré qu'un ω-bromoacide peut être un très bon précurseur de macrolactones. Ces travaux ont été repris par Illuminati et coll.¹¹¹ qui ont étudié la cinétique de cette réaction qui présente un minimum d'efficacité pour les cycles à 8, 9 et 10 chaînons. Cette réaction conduit à des rendements corrects en lactone et la formation de dimère reste généralement mineure, mais ce type de lactonisation n'est pas applicable à tout type de substrat ; on dénombre ainsi peu d'applications. L'emploi de Cs₂CO₃ comme agent alcalin a été proposé^{72, 112}, mais n'apporte pas d'amélioration du rendement par rapport aux résultats précédemment décrits.

Si les ω-bromoacides ont donné d'assez bons résultats, la cyclisation de l'hydroxyacide correspondant par activation de Mitsunobu¹¹³ ne conduit qu'à de très faibles rendements⁸⁶. La cyclisation du mésylate proposée par Barbier¹¹⁴ a conduit à la lactone attendue avec un rendement de 45%, mais avec également formation de dimère et trimère. Outre les limitations liées au substrat de ce type d'activation, la variation sur le nucléofuge est également limitée. En outre, des réactions secondaires de β-élimination peuvent affecter le rendement de la substitution.

(iii) *A partir d'acides déc-9-énoïques*

Deux équipes ont décrit ce type de cyclisation ; Nicolaou et coll.¹¹⁵ ont obtenu la lactone sélénié correspondant par action de phénylsélenophthalimide ou de

¹¹⁰ H. Hunsdiecker, H. Erlbach, *Chem. Ber.* **1947**, *80*, 129-137.

¹¹¹ a) C. Galli, G. Illuminati, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8374. b) C. Galli, G. Illuminati, L. Mandolini, P. Tamborra, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2591.

¹¹² W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5183-5189.

¹¹³ T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *28*, 2455-2458.

¹¹⁴ M. Barbier, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1982**, 668-669.

¹¹⁵ K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, W. E. Barnette, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 3704-3706.

phénylsélénosuccinimide, Rousseau et Homs¹¹⁶ ont obtenu les lactones iodées à partir des acides (Schéma 10). Toutefois, ce type de réaction conduit à des rendements assez faibles (environ 20%) et à des mélanges de lactones de tailles différentes.

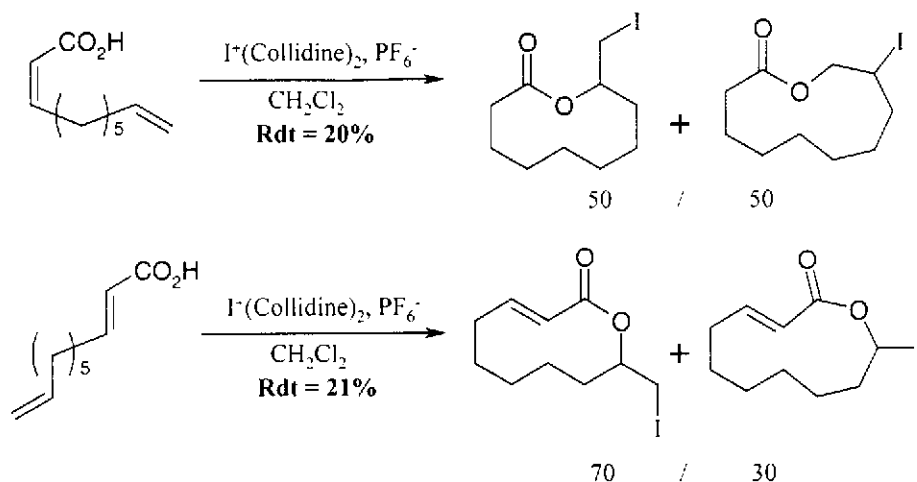


Schéma 10

(iv) Double activation

Mukaiyama et coll. ont décrit en 1997 une méthode procédant par véritable double activation¹¹⁷ (Schéma 11). L'intermédiaire de synthèse étant un cycle disilylé de plus grande taille que la lactone attendue, celle-ci peut être obtenue avec de bons rendements, la formation de dimère étant très minoritaire.

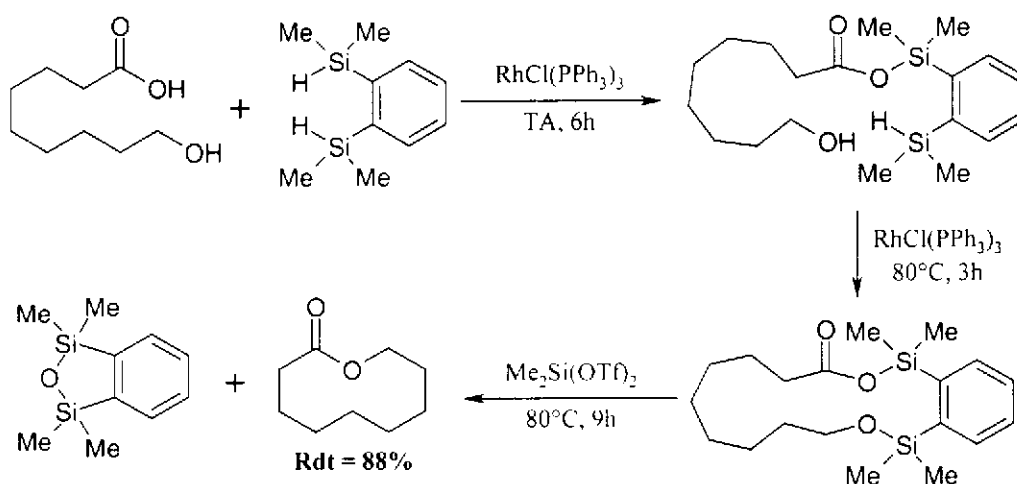


Schéma 11

¹¹⁶ F. Homs, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5255-5258.

¹¹⁷ T. Mukaiyama, J. Izumi, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1997**, 187-188.

b) Cyclisation par formation d'une simple ou double liaison carbone-carbone.

Dans cette approche, la création de chélation très fortes entre les sites réactifs peut assurer de bons rendements, toutefois, on reste confronté aux mêmes problèmes que dans la macrolactonisation. Les facteurs enthalpique et entropique sont défavorables pour les raisons évoquées précédemment, conduisant à la formation de dimères et trimères. Comme dans la macrolactonisation, le succès de ce type de cyclisation semble très lié à des effets conformationnels comme le montrent les résultats de Pirrung et coll.¹¹⁸ ; l'introduction d'une double liaison dans le cycle a permis de réaliser la réaction (Schéma 12). Verlhac et coll.¹¹⁹ ont récemment réexaminé cette réaction et montré l'influence du ligand. Cette étude témoigne du nombre important de paramètres à ajuster rendant cette stratégie de cyclisation difficile à mettre en œuvre lors de la synthèse de lactones de structures complexes.

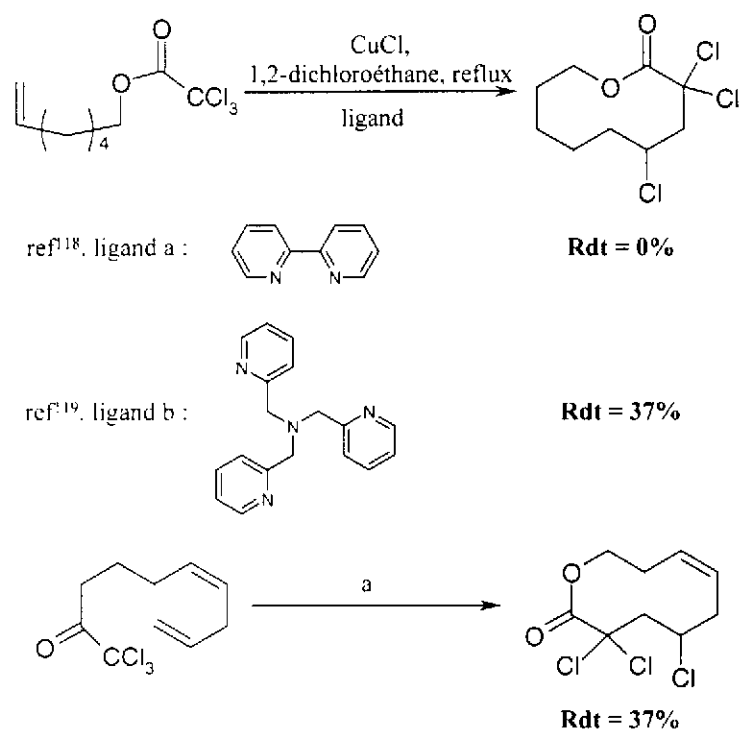


Schéma 12

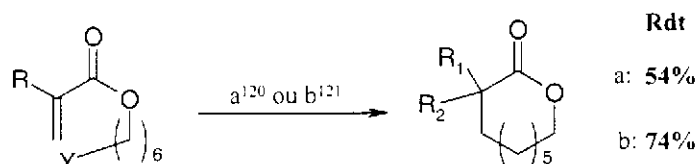
D'autres cyclisations de dérivés éthyléniques ont également été proposées :

- par voie radicalaire, par Baldwin et coll.¹²⁰ (Schéma 13).
- sous irradiation, par Kurata et coll.¹²¹ (Schéma 13).

¹¹⁸ F. O. H. Pirrung, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, H. E. Schoemaker, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12415-12442.

¹¹⁹ a) F. de Campo, D. Lastécouères, J.-B. Verlhac, *Chem. Commun.* **1998**, 2117-2118. b) F. de Campo, D. Lastécouères, J.-B. Verlhac, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1* **2000**, 575-580.

¹²⁰ a) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, M. B. Mitchell, J. Robertson, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 1574-1575. b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, M. B. Mitchell, J. Robertson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5901-5918. c) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, S. H. Ramcharitar, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3413-3428.



a: R=CH₂SnBu₃, Y=SePh, R₁, R₂=(·CH₂). AIBN, Bu₃SnH(cat.), benzène, reflux, 48h.
b: R=H, Y=I, R₁=R₂=H. NaBH₃CN, MeOH, hv, 3h.

Schéma 13

- par voie radicalaire, en présence de monoxyde de carbone, permettant l'obtention d'une 4-oxolactone, décrite par Sonoda et coll.¹²² (Schéma 14).

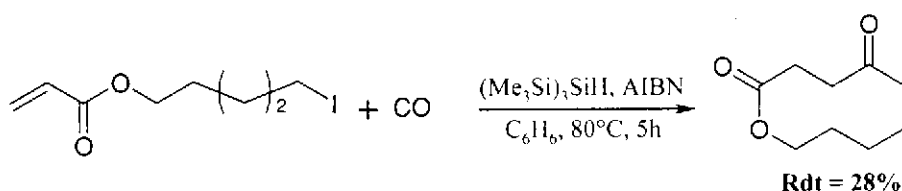


Schéma 14

Akiba et coll.¹²³ ont également réalisé la cyclisation d'un composé éthylénique (Schéma 15). Cette fois la réaction est catalysée par un acide de Lewis, et fait intervenir un allylsilane particulier.

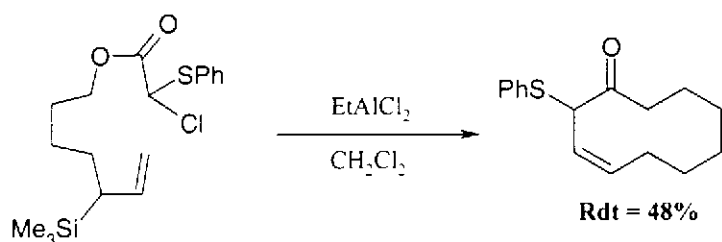


Schéma 15

Aucune de ces méthodes n'a été employée pour la synthèse de produits naturels. En revanche, d'autres cyclisations basées sur une réaction organométallique intramoléculaire l'ont été, comme la réaction de Reformatsky intramoléculaire employée par Tsuji et Mandai¹⁴ (Schéma 16), ainsi qu'une variante utilisant SmI₂ proposée par Inanaga et coll.¹²⁴

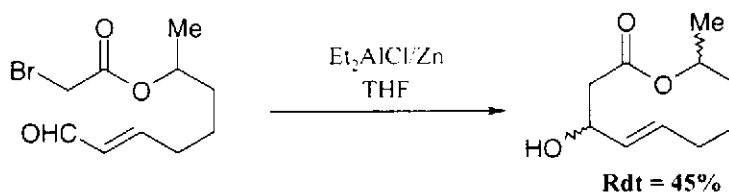


Schéma 16

¹²¹ M. Abe, T. Hayashikoshi, T. Kurata, *Chem. Lett.* **1994**, 1789-1792.

¹²² I. Ryu, K. Nagahara, H. Yamazaki, S. Tsunoi, N. Sonoda, *Synlett* **1994**, 643-645.

¹²³ M. Wada, T. Shigehisa, K.-y. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5191-5194.

¹²⁴ T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3889-3890.

Plus récemment, la réaction de couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi¹²⁵, faisant intervenir un complexe organométallique formé à partir d'un iodure vinylique conduit à l'hydroxylactone, intermédiaire dans la synthèse de l'aspinolide B³² (Schéma 17).

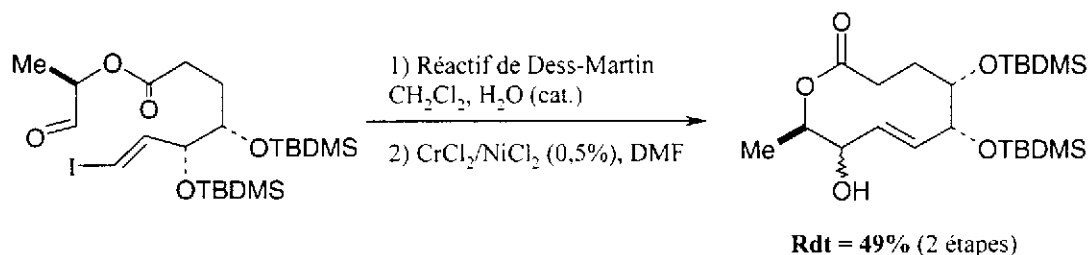


Schéma 17

Trost et Verhoeven^{69, 126} sont à l'origine d'une cyclisation en milieu basique nécessitant une activation en position α de l'ester pour faciliter la formation de l'énolate. L'espèce nucléophile ainsi formée réagit ensuite sur un complexe π -allylpalladium pour conduire à la macrolactone (Schéma 18). Des variantes par action de l'énolate sur un halogénure ont également été proposées^{127, 68}.

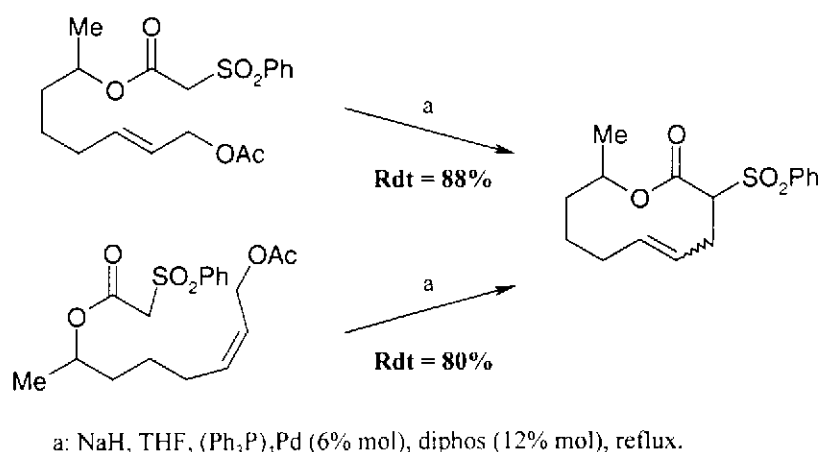


Schéma 18

Baldwin et coll.¹²⁸ ont proposé une cyclisation particulière d'un chlorure d'acide également catalysée par un complexe au palladium (Schéma 19). Malheureusement, de faibles rendements ont été obtenus.

¹²⁵ P. Cintas, *Synthesis* **1992**, 248. Y. Kishi, *Pure & Appl. Chem.* **1992**, 64, 343.

¹²⁶ B.M. Trost, P.-Y. Michellys, V. J. Gerusz, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, 36, 1750-1753.

¹²⁷ B. Lygo, N. O'Connor, *Synlett* **1990**, 282.

¹²⁸ J. E. Baldwin, R. M. Adlington, S. H. Ramcharitar, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2957-2976.

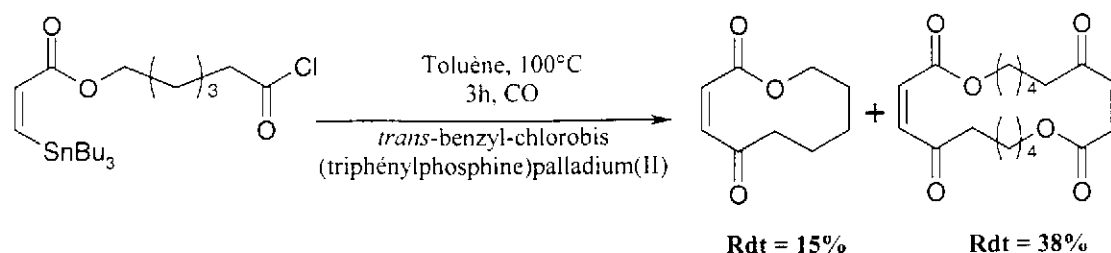


Schéma 19

En dehors des travaux de Trost et coll., d'autres réactions en milieu basique ont été développées, comme cette cyclisation originale d'Ireland et Brown¹⁷ (Schéma 20) qui a été utilisée pour la synthèse du diploidalide A.

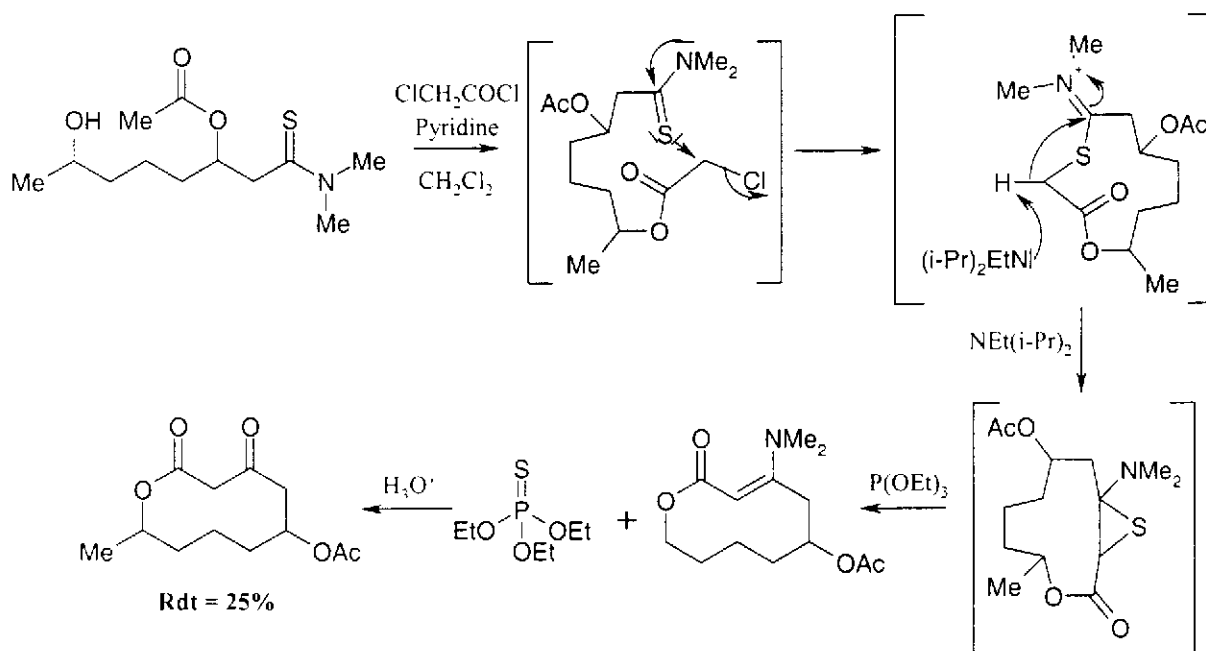


Schéma 20

La réaction de Wittig conduisant à la lactone α,β -éthylénique a également été étudiée¹²⁹. Malheureusement ces résultats n'ont conduit qu'à de faibles rendements et à la formation majoritaire du dimère.

Enfin, dans ces méthodes faisant intervenir la formation d'une double liaison, la voie la plus prometteuse et qui connaît un intérêt grandissant, est la cyclisation par métathèse. Deux équipes se sont intéressées à cette stratégie pour l'obtention de lactones à dix chaînons, et ont montré qu'elle était adaptée à ce type de cible et à des structures élaborées. Fürstner et coll. l'ont employé avec succès lors de la synthèse de la jasmine cétolactone⁴⁹ et très récemment

¹²⁹ a) F. Yvergnaux, Y. Le Floch, R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7393-7396. b) Y. Le Floch, F. Yvergnaux, L. Toupet, R. Grée, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 128, 742-759.

dans la synthèse de l'herbarumine I³⁷. Cette méthode a été employée par Kalesse et coll. lors de la préparation d'un intermédiaire dans la synthèse d'épothylones¹³⁰ (Schéma 21).

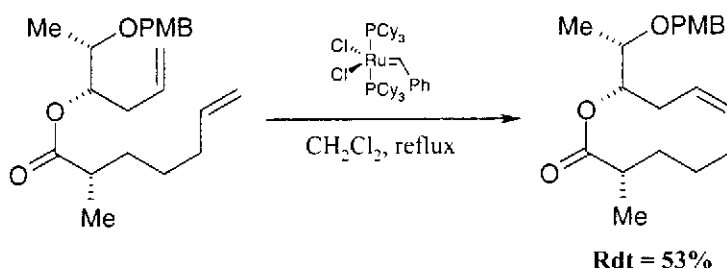


Schéma 21

c) Formation de la lactone par transposition

La réaction de Baeyer-Williger a été employée plusieurs fois pour la synthèse de lactones de tailles moyennes et de produits naturels^{27,91}. La synthèse de la (R)-(-)-phoracantholide I, décrite par Enders et coll.⁹⁰, est probablement le meilleur exemple d'utilisation de cette stratégie et montre son efficacité (Schéma 22).

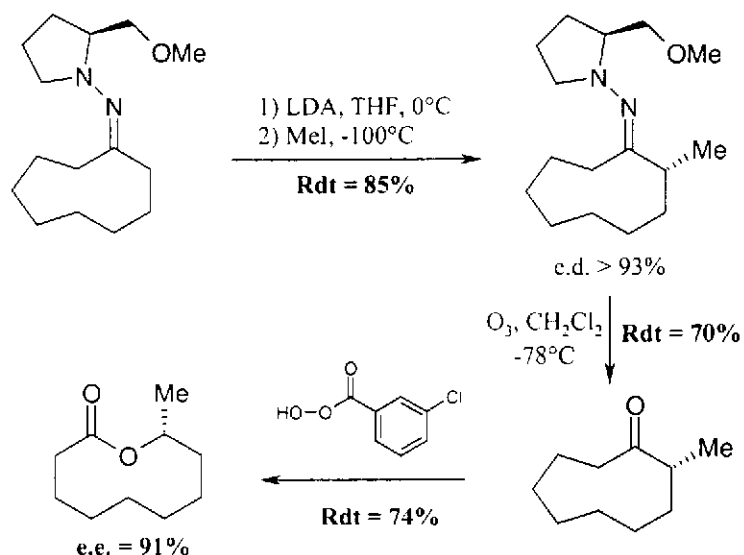


Schéma 22

D'autres transpositions plus originales ont été utilisées mais sont limitées à des structures particulières. Par exemple, la transposition sigmatropique proposée par Sakai et coll. (Schéma 23) a été appliquée à la synthèse de la phoracantholide⁸⁷.

¹³⁰ K. Gerlach, M. Quitschalle, M. Kalesse, *Synlett* **1998**, 1108-1110.

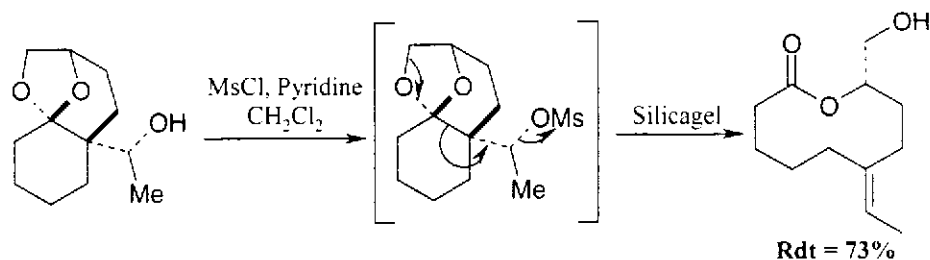


Schéma 23

La transposition de Claisen fut également étudiée et utilisée pour la synthèse de l'ascidiatriénolide A⁴² ou de la phoracantholide J⁶⁵ (Schéma 24).

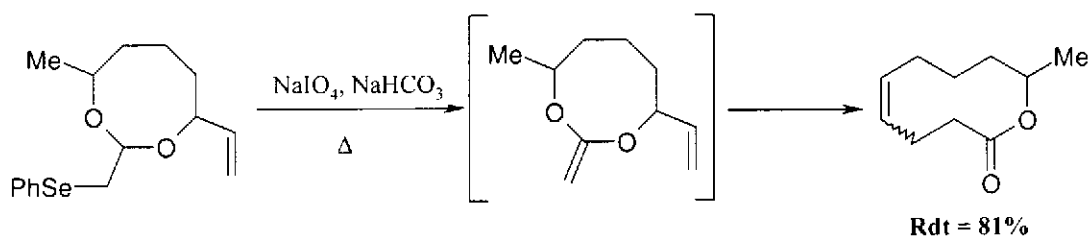


Schéma 24

Bellus et Malherbe sont à l'origine d'une variante de cette réaction utilisant le dichlorocétène^{66, 131} (Schéma 25). Cette stratégie par agrandissement de cycle, permet l'obtention de la lactone à partir d'un tétrahydropyrane.

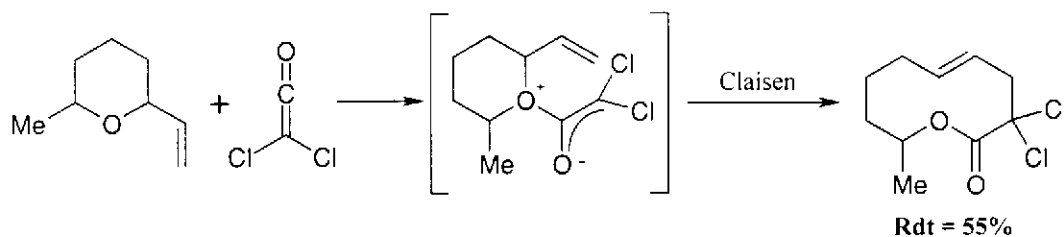


Schéma 25

Vedejs et coll. ont employé cette transposition pour l'obtention d'une thiadécane-2-one¹³². Ces travaux font suite à ceux montrant la possibilité de conversion de la thiolactone en lactone⁷³ (Schéma 26).

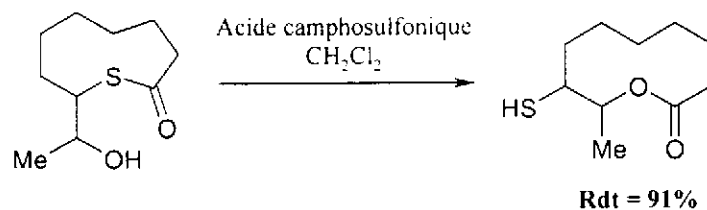


Schéma 26

La conversion de lactame en lactone a également été décrite¹³³ (Schéma 27).

¹³¹ R. Malherbe, G. Rist, D. Belluš, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 860-869.

¹³² E. Vedejs, R. A. Buchanan, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1840-1841.

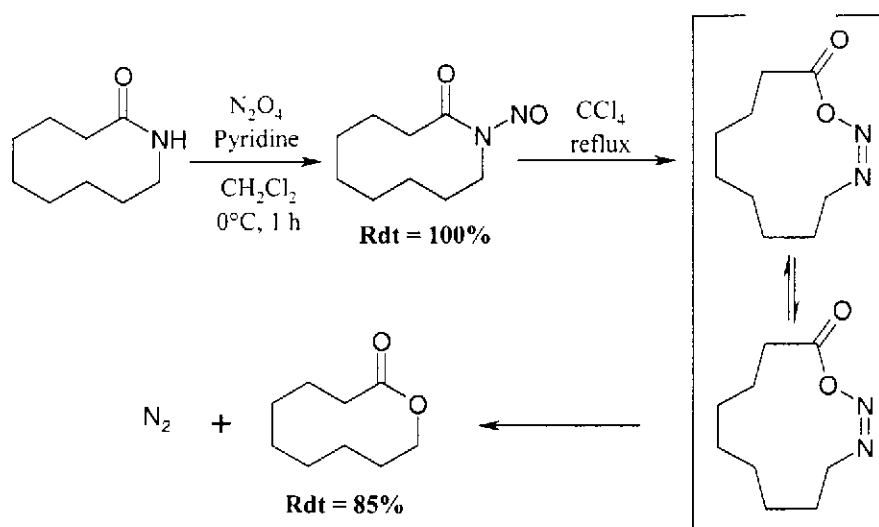


Schéma 27

Enfin Rousseau et coll. ont réalisé un agrandissement de cycle pour transformer une lactone à n chaînons en lactone α,β -éthylénique à $n+1$ chaînons^{85,134} (Schéma 28). Toutefois, dans le cas de décanolides, cette stratégie n'est pas favorable puisque le précurseur est une autre lactone à 9 sommets au moins aussi difficile à synthétiser.

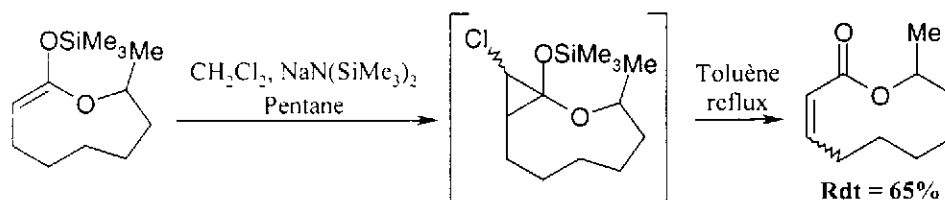


Schéma 28

d) Formation de la lactone par oxydation de la double liaison centrale d'un système hexahydrochromène.

L'oxydation d'une double liaison permettant d'obtenir la lactone carbonylée (Schéma 29), est à la fois une des plus anciennes et des plus efficaces méthodes d'obtention de lactones de taille moyenne.

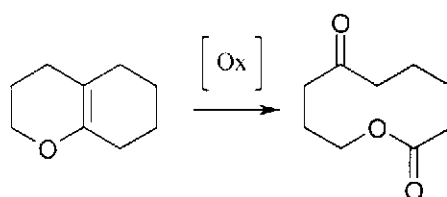


Schéma 29

¹³³ N. Torra, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 863-868.

¹³⁴ E. Fouque, G. Rousseau, J. Seyden-Penne, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4807-4817.

Falbe et Korte¹³⁵ sont les premiers à avoir utilisé l'oxydation d'une double liaison pour obtenir une lactone à dix chaînons (Schéma 30). Ces travaux ont montré que si le dichromate de potassium peut être utilisé, l'ozonolyse conduit à un rendement nettement supérieur.

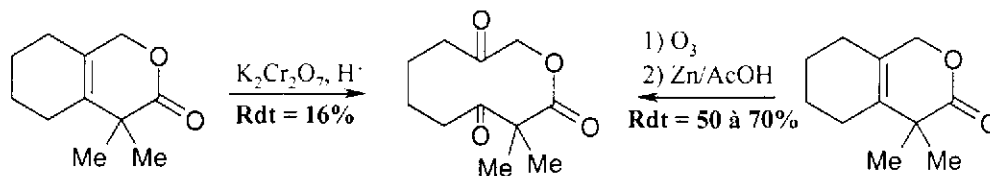


Schéma 30

L'ozonolyse a été utilisée par Borowitz et Rapp sur un tétrahydrochromane¹³⁶ (Schéma 31).

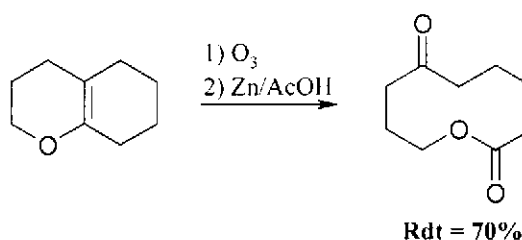


Schéma 31

D'autres équipes ont utilisées cette stratégie^{137, 138}. Borowitz et coll.¹³⁹ ont proposé l'oxydation de la double liaison par l'acide *m*-chloroperbenzoïque (Schéma 32). Cette technique a été employée avec succès, particulièrement dans le cas de benzolactones¹⁴⁰⁻¹⁴².

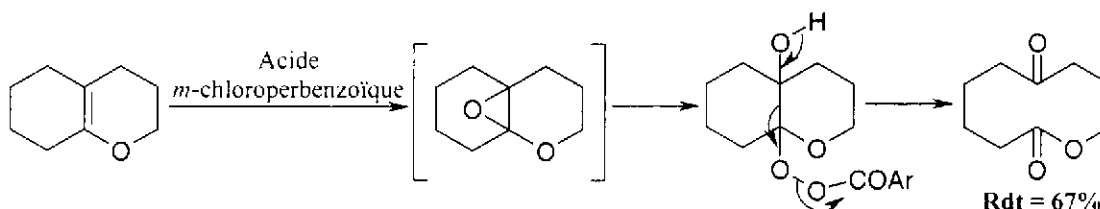


Schéma 32

D'autres réactifs oxydants ont été utilisés comme le chlorochromate de pyridinium¹⁴³ ou le tétroxyde de ruthénium¹⁴⁴ (Schéma 33).

¹³⁵ J. Falbe, F. Korte, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 919-923.

¹³⁶ I. J. Borowitz, R. D. Rapp, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1370-1373.

¹³⁷ K. Ishihara, N. Hanaki, H. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 1117-1118.

¹³⁸ J. R. Mahajan, H. C. Araújo, *Synthesis* **1975**, 54-55.

¹³⁹ I. J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, R. D. Rapp, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2013-2020.

¹⁴⁰ J. R. Mahajan, H. C. Araújo, *Synthesis* **1976**, 111-112.

¹⁴¹ J. R. Mahajan, H. C. Araújo, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3261-3267.

¹⁴² H. Immer, J. F. Bagli, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2457-2462.

¹⁴³ S. Baskaran, I. Islam, M. Raghavan, S. Chandrasekaran, *Chem. Lett.* **1987**, 1175-1178.

¹⁴⁴ S. Torii, T. Inokuchi, K. Kondo, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4980-4982.

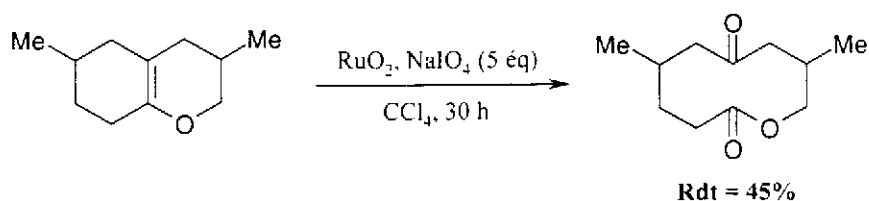


Schéma 33

Le processus multiétape, proposé par Mahajan et coll.^{71,145}, fait intervenir une oxydation ménagée (Schéma 34) autorisant la présence de groupements sensibles aux oxydants précédents.

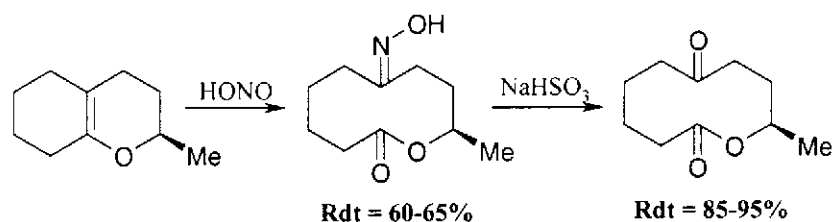


Schéma 34

L'alternative la plus récente proposée par le même groupe conduit à une lactone acétylénique⁸⁸ (Schéma 35).

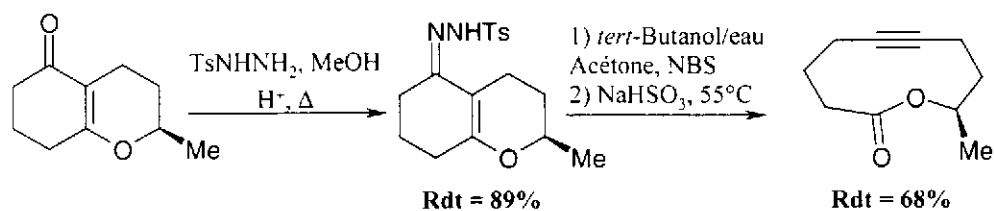


Schéma 35

Enfin, la même publication présente également une autre stratégie partant d'un hémicétal bicyclique par rétroaldolisation, qui est décrite ci-dessous (Schéma 36).

e) Formation de la lactone par coupure de la liaison centrale d'un hémicétal bicyclique.

Ce type de stratégie nous concerne particulièrement compte tenu de notre projet de synthèse. La transformation de ce type d'intermédiaire en macrolactone a été réalisée suivant deux modes différents. Le premier, en milieu basique, fait intervenir une réaction de rétroaldolisation comme cela est décrit par Mahajan et coll.⁸⁸ (Schéma 36).

¹⁴⁵ J. R. Mahajan, G. A. L. Ferreira, H. C. Araújo, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1972**, 1078.

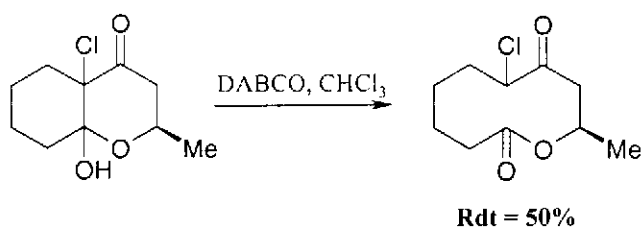


Schéma 36

Cette méthode d'accès à la macrolactone avait déjà été utilisée, sur des substrats du même type, par la même équipe, au début des années 80¹⁴⁶ (Schéma 37).

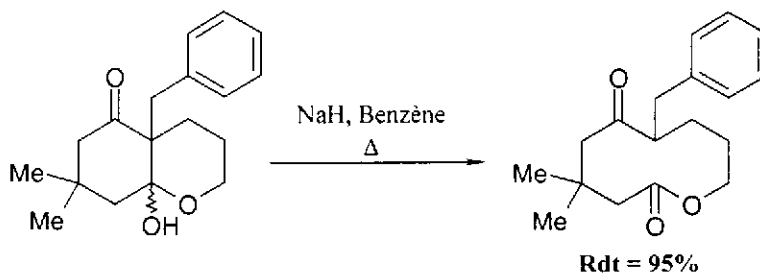


Schéma 37

Un dérivé nitré a également été utilisé comme groupement attracteur permettant l'ouverture en lactone. Après avoir tenté une activation par un groupement phénylsulfonyl¹⁴⁷, Cookson et coll. ont proposé le groupement nitro permettant l'utilisation de conditions basiques plus douces¹⁴⁸ (Schéma 38).

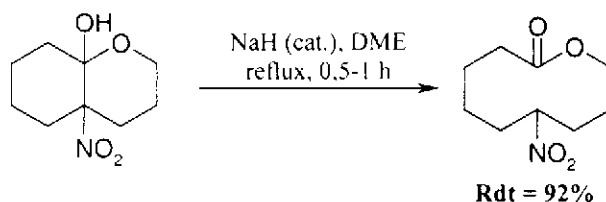


Schéma 38

Cette méthode a été employée à plusieurs reprises lors de la synthèse de la phoracantholide^{75, 76}.

L'autre méthode repose sur l'oxydation de la liaison centrale du bicyclic. L'hémiacétal peut conduire par différentes réactions à un radical alkoxy qui évolue vers une lactone portant un radical alkyl secondaire (Schéma 39).

¹⁴⁶ J. R. Mahajan, I. S. Resck, *Synthesis* **1980**, 998-999.

¹⁴⁷ V. Bhat, R. C. Cookson, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, 1123.

¹⁴⁸ R. C. Cookson, P. S. Ray, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3521-3524.

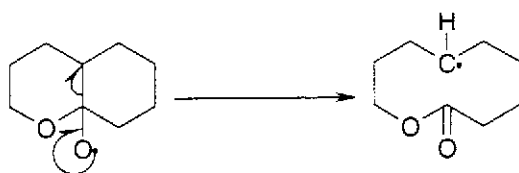


Schéma 39

Ce type d'oxydation a tout d'abord été réalisé par Wakamatsu et coll. en utilisant le tétracétate de plomb pour conduire à une céto lactone¹⁵ (Schéma 40).

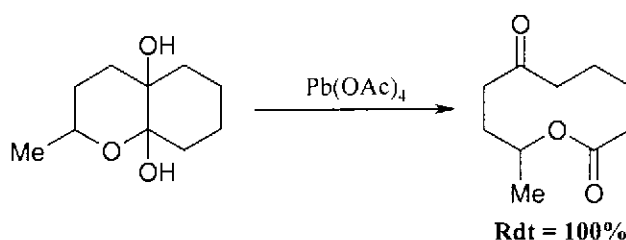


Schéma 40

Ces conditions ont également été employées lors de la synthèse du (+)-pyrénolide B²⁶. Posner et coll. ont proposé une oxydation en présence de tétracétate de plomb permettant l'obtention de la lactone éthylénique avec de bons rendements et le contrôle de la position de la double liaison par l'intermédiaire d'un dérivé tributylstannique⁸³ (Schéma 41).

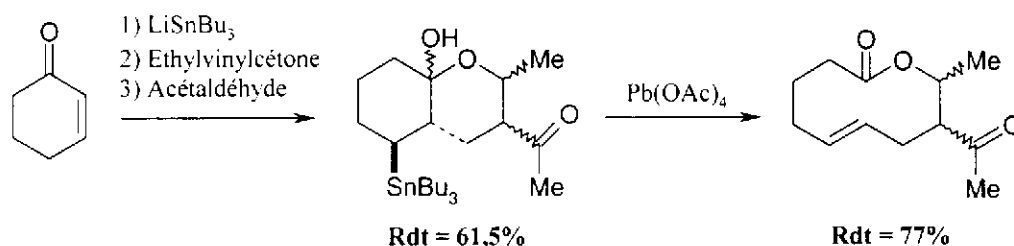


Schéma 41

Une étude menée plus récemment par Zhao et coll. a montré que cette stratégie est applicable à des cycles différemment substitués et de taille variable¹⁴⁹. En revanche, des travaux très récents montrent, qu'en l'absence du groupement tributylstannyle, les rendements chutent de façon significative et conduisent à des mélanges de produits¹⁵⁰ (Schéma 42).

¹⁴⁹ T. Wang, J. Chen, D. W. Landrey, K. Zhao, *Synlett* **1995**, 543-544.

¹⁵⁰ J. H. Rigby, A. Payen, N. Warshakoon, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2047-2049.

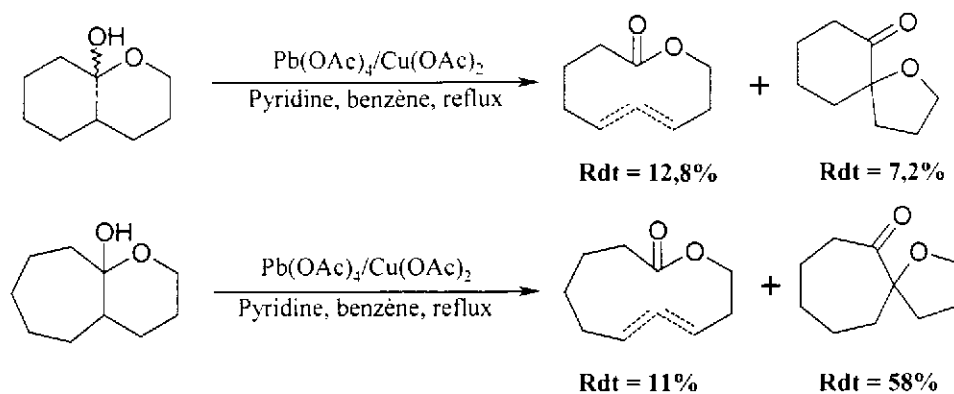


Schéma 42

Un perhémiacétal bicyclique, formé en présence de peroxyde d'hydrogène, peut s'avérer être un bon intermédiaire de synthèse pour l'obtention d'une lactone éthylénique (Schéma 43). Schreiber et coll.¹⁵¹ ont décrit cette étape en présence de sulfate de fer et d'acétate de cuivre.

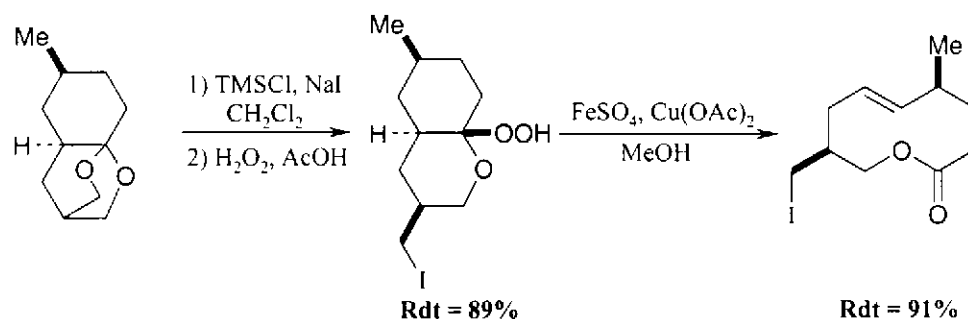


Schéma 43

Enfin, ce type d'oxydation radicalaire a été réalisé dans des conditions particulièrement douces par Suginome et Yamada⁷⁷. Les auteurs ont montré que le traitement par l'oxyde mercurique en présence d'iode conduit à la formation d'un hypoiodite qui évolue vers le radical RO[•] précurseur de la lactone (Schéma 44). Le radical formé est alors piégé par l'iode pour obtenir la lactone iodée. Une étude complète de cette réaction a été effectuée sur des lactones de différentes tailles et les sous-produits formés ont été étudiés.

¹⁵¹ a) S. L. Schreiber, B. Hulin, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4561-4564. b) S. L. Schreiber, B. Hulin, W.-F. Liew, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2945-2950. S. L. Schreiber, T. Sammakia, B. Hulin, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2106-2108.

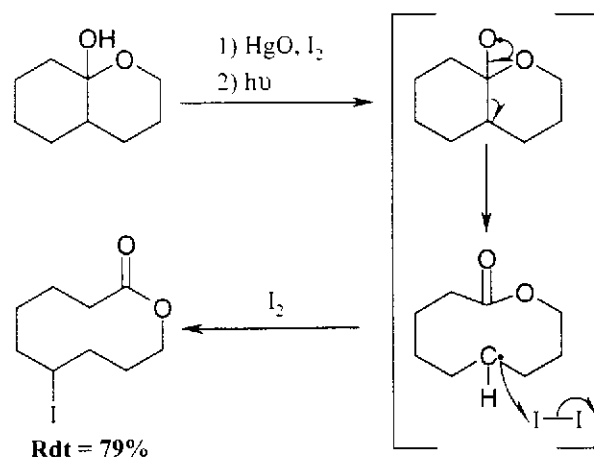


Schéma 44

Cette méthode également employée par Posner et Crouch¹⁵², connaît une variante développée par Suarez et coll.¹⁵³ (Schéma 45) dans laquelle l'oxyde mercurique est remplacé avantageusement par un composé moins nocif, le diacétate d'iodosobenzène.

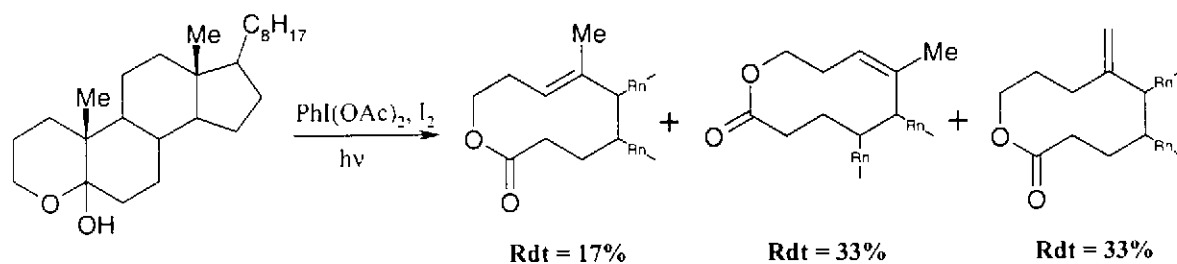


Schéma 45

Cette réaction a été reprise par Yamamoto et coll.¹⁵⁴ pour former des cycles de différentes tailles avec des rendements allant de 68 à plus de 95% (Schéma 46).

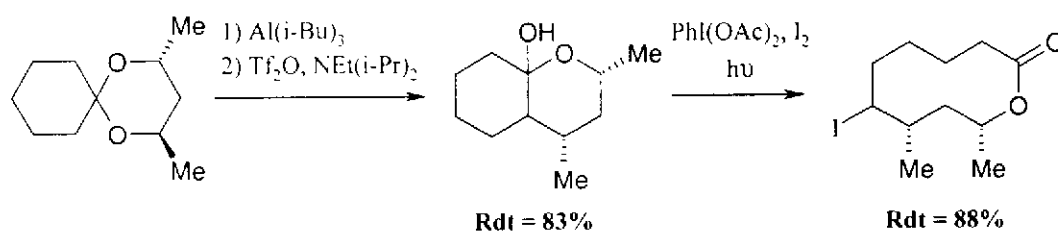


Schéma 46

Nagao et coll.¹⁵⁵ ont par ailleurs montré que l'utilisation du diacétate d'iodosobenzène constitue une alternative efficace à l'emploi du tétracétate de plomb pour l'ouverture oxydante de tributylstannanes bicycliques (Schéma 47).

¹⁵² G. H. Posner, R. D. Crouch, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7509-7530.

¹⁵³ a) R. Freire, J. J. Marrero, M. S. Rodriguez, E. Suarez, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 383-386. b) M. T. Arencibia, R. Freire, A. Perales, M. S. Rodriguez, E. Suarez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3349-3360.

¹⁵⁴ M. Kaino, Y. Naruse, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5814-5815.

¹⁵⁵ M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, Y. Nagao, *Chem. Lett.* **1987**, 133-136.

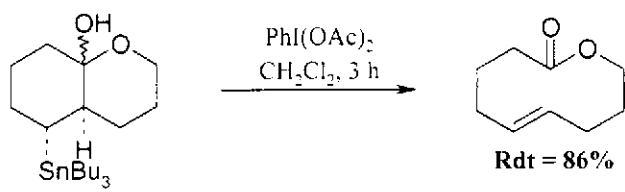


Schéma 47

II. Les décarestrictines

1. Présentation

Cette famille de composés a été isolée de deux souches de *Penicillium*¹⁵⁶ :

- *Penicillium simplicissimum* dont deux espèces (FH-A 6090 et FH-A 6099) ont été isolées à Bryce Canyon dans l'Utah (U.S.A) et une souche (FH-A 6530) a été isolée à Oak Grek Canyon dans l'Arizona (U.S.A).

- *Penicillium corylophilum* dont l'espèce cultivée (FH-A 6360) a été isolée au Portugal.

Les décarestrictines sont des métabolites secondaires extraits de ces souches de champignons en quantité variable selon les conditions de cultures.

Les structures des 4 principaux métabolites (décarestrictines A à D)¹⁵⁷ puis des métabolites minoritaires (décarestrictines E à M)¹⁵⁸ ont été élucidées (Figure 19), faisant apparaître une structure de décanolide excepté pour les décarestrictines L et M. La décarestrictine la plus abondante dans les cultures est la décarestrictine B suivie de la D.

La même année, la décarestrictine D a également été isolée des sclérotés d'un champignon sous-terrain, *Polyporus tuberaster* Jacquin ex Fr (Polypores). Cette espèce canadienne de truffe de virginie (Canadian Tuckahoe en anglais) était appelée "médecine de base" par les amérindiens et utilisée comme cataplasme ou pour le traitement des rhumatismes. En raison du nom anglais du champignon dont ce décanolide a été extrait par Clardy et coll.¹⁵⁹, cette équipe a nommé ce composé, clairement identifié par analyse RX, tuckolide.

Nous nous sommes tout particulièrement intéressés aux décarestrictines J et H qui sont des cibles de synthèse intéressantes et encore peu étudiées.

¹⁵⁶ S. Grabley, E. Granzer, K. Hütter, D. Ludwig, M. Mayer, R. Thiericke, G. Till, J. Wink, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 56-65.

¹⁵⁷ A. Göhrt, A. Zeeck, K. Hütter, R. Kirsch, H. Kluge, R. Thiericke, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 66-73.

¹⁵⁸ S. Grabley, P. Hammann, K. Hütter, R. Kirsch, H. Kluge, R. Thiericke, M. Mayer, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1176-1181.

¹⁵⁹ W. A. Ayer, M. Sun, L. M. Browne, L. S. Brinen, J. Clardy, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 649-653.

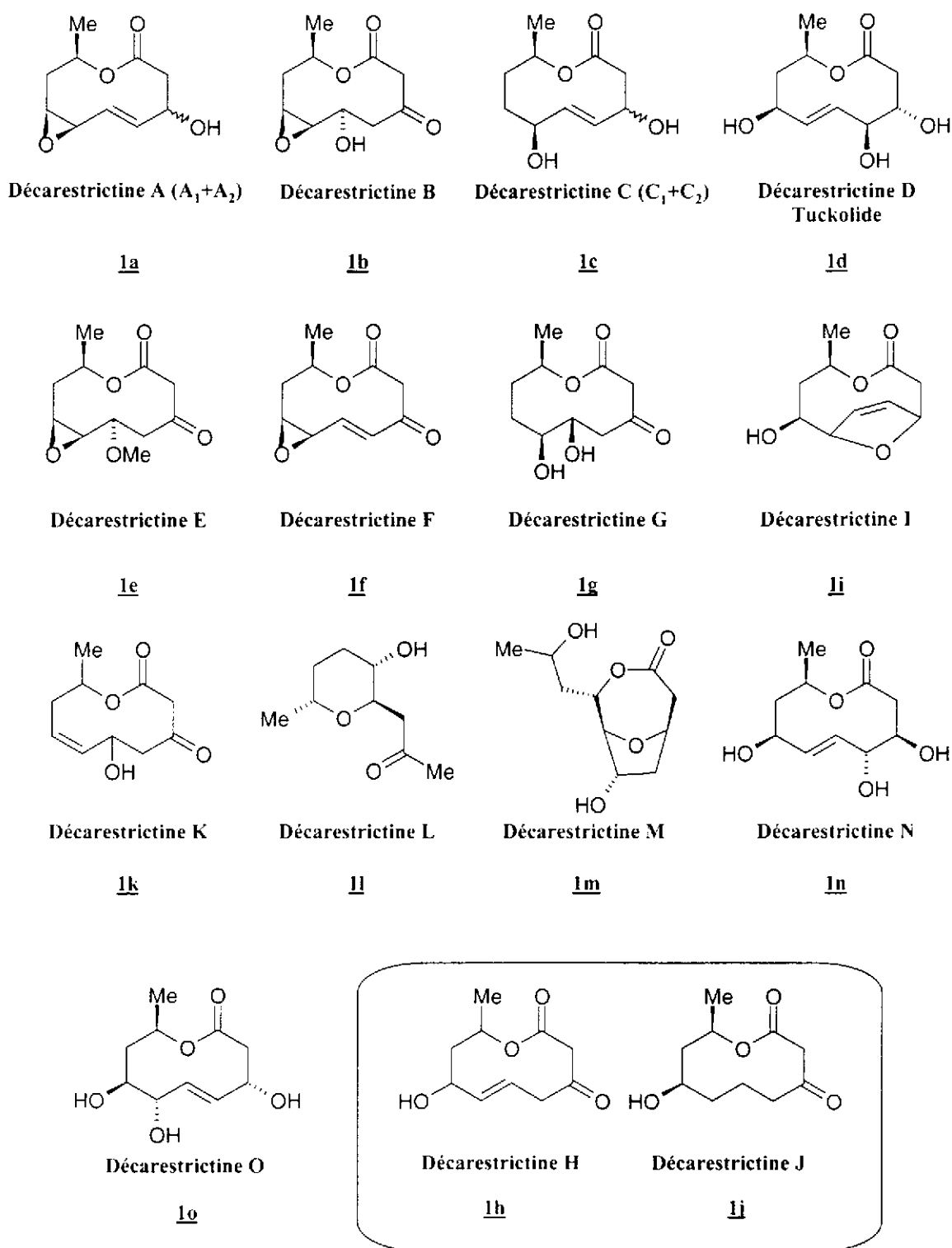


Figure 19

La biosynthèse de ces décarestrictines a fait l'objet d'une étude menée par Thiericke et Mayer¹⁶⁰. Partant du postulat que les décarestrictines, comme l'achaétolide A, sont issues de la voie de synthèse des "polyketides" (procédant par condensation de l'acétylcoenzyme A, puis condensations successives d'acétate ou de propionate, pour conduire à des composés faisant

¹⁶⁰ M. Mayer, R. Thiericke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 495-500.

apparaître alternativement des méthylènes et des carbonyles sur la chaîne), la biosynthèse des décarestrictines a été menée en fournissant à la culture un acétate et un malonate enrichi en ^{13}C , ainsi que de l'oxygène enrichi en ^{18}O (Schéma 48). L'utilisation d'acétates enrichis alternativement en position 1 ou 2 a permis d'élucider les mécanismes de la biosynthèse des décarestrictines par l'analyse de **1b** et **1d**. Ces résultats font apparaître que seuls les oxygènes du carboxylate lactonique et l'oxygène en position 3 de la lactone proviennent de la condensation des acétates. Menée en présence d'acétate et de malonate enrichis, cette étude a également montré que le carbone 10 de la lactone provenait d'un acétate, initiateur de la polycondensation conduisant au "pentaketide" **2** (Schéma 49), lui-même précurseur supposé des décarestrictines.

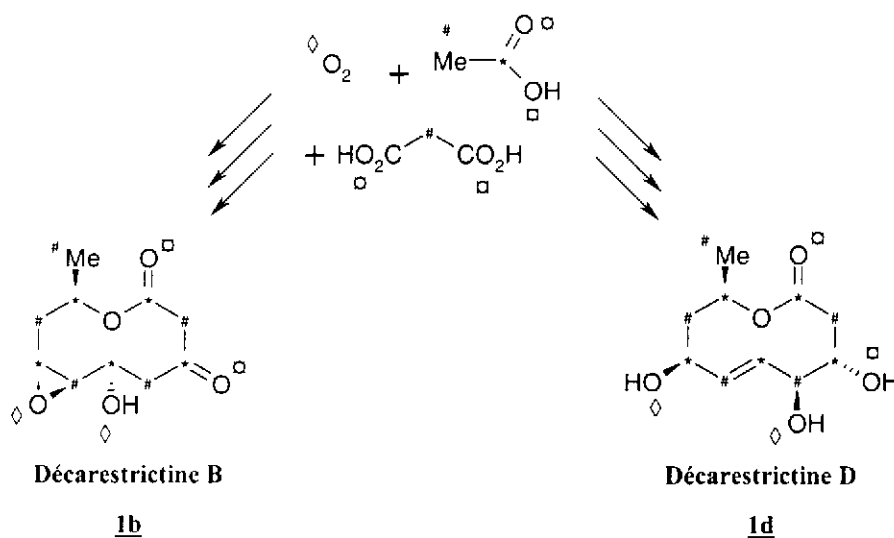


Schéma 48

Le précurseur hypothétique **2** (Schéma 49), dont Mayer et Thiericke ont fait l'hypothèse, conduirait aux décarestrictines par des réactions de réduction, oxydation ou hydrolyse enzymatiques. Par exemple, la décarestrictine A, voit ses deux formes A₁ et A₂ (dans un rapport respectif 3/1) évoluer respectivement vers les décarestrictines D et N. **1n** étant semble t'il moins stable que **1d** dans les conditions de culture, cette décarestrictine évolue ensuite vers d'autres produits de fermentation expliquant qu'elle soit difficilement isolée.

Ces travaux présentent un intérêt tout particulier dans la compréhension de la biosynthèse des 9-décanolides, puisque assez peu d'entre eux ont jusqu'à présent fait l'objet d'une étude aussi approfondie.

Mais surtout, ces recherches ont permis de contrôler la production de la décarestrictine D dont les propriétés biologiques ont suscité tout l'intérêt pour cette famille de lactones. En effet **1d**, comme les autres décarestrictines, a fait l'objet d'un brevet, déposé par la société Hoechst, pour son potentiel dans la régulation du taux de cholestérol sanguin¹⁶¹. Seules les

¹⁶¹ E. Granzer, P. Hammann, J. Wink, S. Grabler, *Eur. Pat. Appl.* EP 477.552 (Hoechst A.-G.), 1992.

décarestrictines G et K n'ont pas montré ce type de propriété. En revanche, si toutes les décarestrictines sont efficaces dans ce type de traitement, toutes n'ont pas le potentiel de **1d**, tête de liste de cette nouvelle classe d'hypocholestérolémiants. Les modes d'actions de ce principe actif, ainsi que quelques rappels sur le rôle du cholestérol dans les maladies cardiovasculaires, seront exposés dans le chapitre suivant.

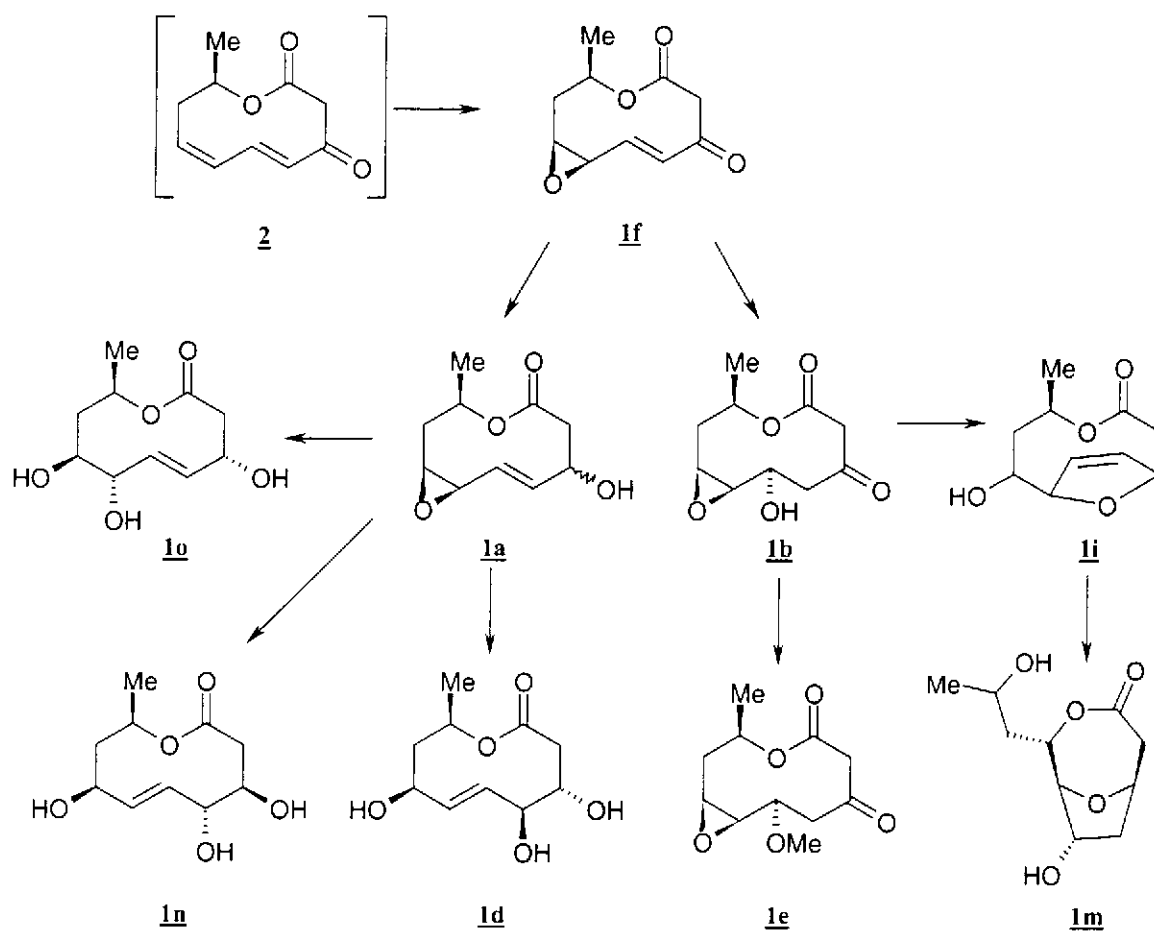


Schéma 49

Les macrolides issus de cultures de moisissure, comme la méthymicine ou l'érythromycine, présentent un fragment glycosidique et sont surtout connus pour leur activité antibiotique. C'est probablement ce qui a amené Kirschning et coll.¹⁶² à effectuer des glycosylations sur les décarestrictines B et D afin de découvrir de nouvelles propriétés biologiques. D'autres modifications fonctionnelles sur les décarestrictines ont également été effectuées par une équipe du groupe Hoechst et ont fait l'objet d'un brevet¹⁶³.

¹⁶² G. Dräger, A. Garming, C. Maul, M. Noltemeyer, R. Thiericke, M. Zerlin, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1324-1333.

¹⁶³ E. Granzer, P. Hammann, R. Kirsch, *Eur. Pat. Appl.* EP 516.015 (Hoechst A.-G.), **1992**.

2. Rappels sur le rôle du cholestérol dans les maladies cardiovasculaires et mécanismes d'action des décarestrictines dans sa régulation.

Pour bien comprendre le rôle joué par le cholestérol dans les maladies cardiovasculaires, il faut d'abord comprendre ses mécanismes de transport dans le plasma ainsi que son traitement ou stockage dans les différentes parties du corps.

Le cholestérol, comme les lipides, en raison de sa faible polarité est insoluble dans le plasma et est rendu soluble par liaison à une fraction protéique que l'on appelle apolipoprotéine. La réunion de cette fraction protéique avec la fraction lipidique (cholestérol compris) constitue la lipoprotéine (Figure 20).

Schéma structurel des lipoprotéines

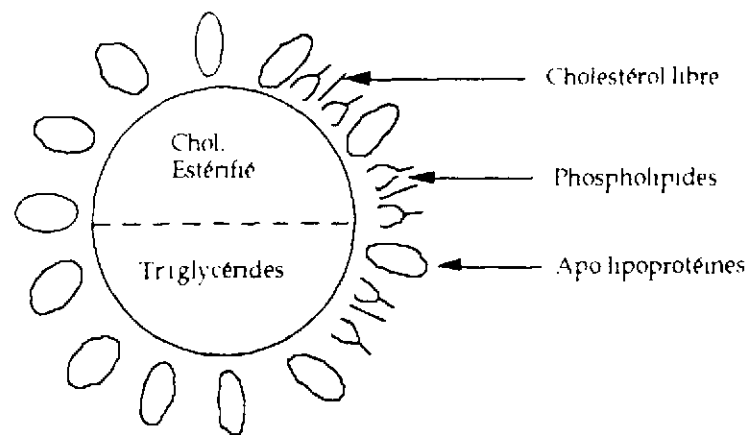


Figure 20

Le noyau central est formé de cholestérol estérifié et de triglycérides, alors que la couronne périphérique est constituée d'un assemblage d'apolipoprotéines, de phospholipides et de cholestérol libre. Cette enveloppe mono-couche assure la solubilité de la lipoprotéine dans le plasma et donc le transport du cholestérol et des lipides dans le corps. Le cholestérol, élément essentiel du fonctionnement cellulaire, peut ainsi être transporté vers les cellules qui en ont besoin (pour la fabrication de vitamine D, d'hormones par les glandes surrénales, de bile) ou pour être stocké vers les cellules périphériques (Schéma 50).

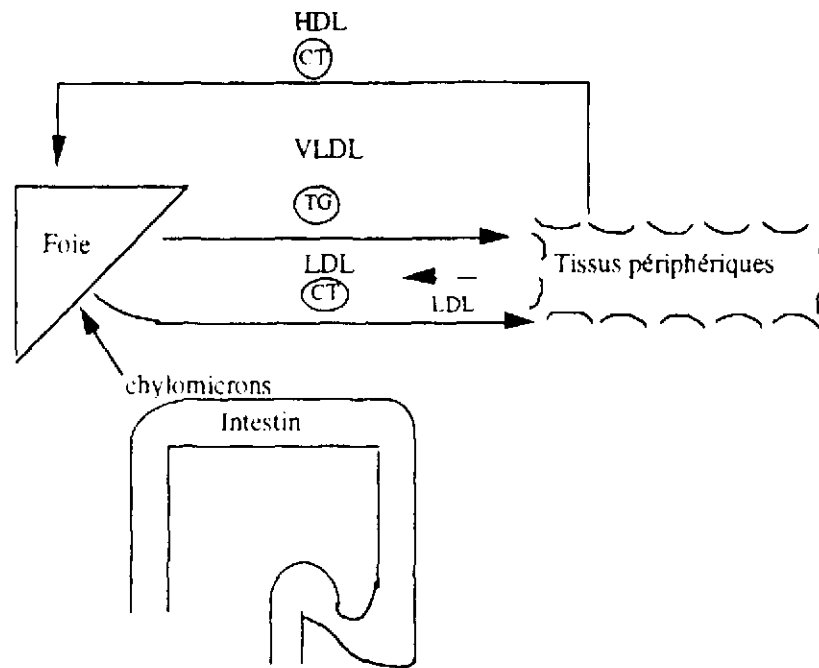


Schéma 50

Il existe cinq types de lipoprotéines, qui contiennent toutes une portion lipidique et une portion protéique, mais qui diffèrent suivant le contenu lipidique et le type d'apolipoprotéine : les chylomicrons, les VLDL (very low density lipoproteins), les IDL (intermediary density lipoproteins), les LDL (low density lipoproteins) et les HDL (high density lipoproteins). Ainsi l'apolipoprotéine A-I est présente surtout dans les HDL, alors que l'apolipoprotéine B est présente surtout dans les LDL.

Les trois premières lipoprotéines sont très riches en triglycérides et ne sont retrouvées qu'après un repas. Les LDL et HDL se retrouvent à jeun et sont très riches en cholestérol. Ainsi, chez un sujet normal, 80% des triglycérides transportés sont dans les VLDL et 75% du cholestérol transporté dans les LDL.

Les LDL servent principalement au transport du cholestérol vers les tissus périphériques. Il existe alors, à la surface de la membrane plasmique des cellules, des récepteurs spécifiques des apolipoprotéines B et E (qui sont les apolipoprotéines principales dans les LDL), sur lesquels se fixent les LDL qui sont internalisés avec les récepteurs (Schéma 51). Ceci aboutit au dépôt intracellulaire du cholestérol libre et au recyclage des récepteurs. Le cholestérol étant un inhibiteur de sa propre biosynthèse, le cholestérol ainsi libéré au sein de la cellule va en réguler la synthèse dans la cellule et limiter la production de récepteurs LDL (Schéma 51).

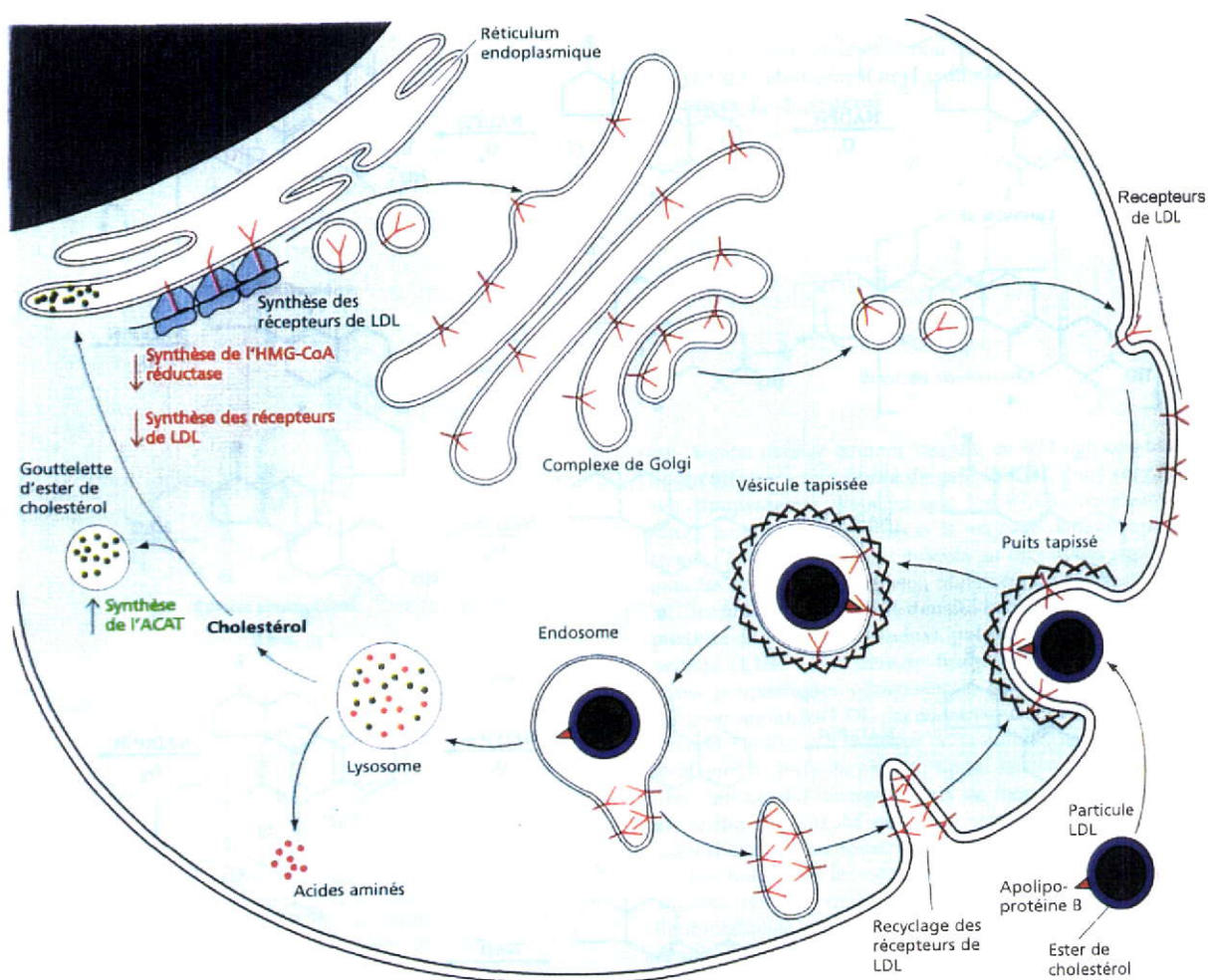


Schéma 51

Les HDL, pour leur part, sont essentiellement synthétisées par le foie. Elles vont capter le cholestérol libre au niveau de la membrane plasmique des cellules périphériques et le ramènent vers le foie où il sera catabolisé en acide biliaire et éliminé par voie intestinale.

Chez un sujet normal, la synthèse et le transport du cholestérol sont donc parfaitement régulés. En revanche, dans le cas "d'hypercholestérolémie familiale", des problèmes génétiques entraînent une trop faible quantité de récepteurs LDL ou une mauvaise qualité de ceux-ci. Un régime trop riche en cholestérol peut également entraîner une diminution de la production de récepteurs LDL (régulés par la quantité de cholestérol intracellulaire). Cette diminution de la quantité ou de la qualité des récepteurs LDL a pour effet d'augmenter considérablement le temps de demi-vie des LDL dans le plasma sanguin et donc de déséquilibrer le cycle du cholestérol. Les LDL en concentration anormale dans le plasma sanguin sont oxydées par les radicaux libres et alors reconnus par un autre récepteur (dit "scavenger" ou "éboueur") au niveau de la membrane des macrophages. Les LDL oxydées pénètrent ainsi dans le macrophage et subissent une suite de réactions aboutissant au dépôt intracellulaire du cholestérol estérifié et finalement à une cytotoxicité du macrophage envers les cellules environnantes. La mobilité de cette cellule se trouve diminuée entraînant la formation d'une strie lipidique au niveau de la partie la plus interne d'une artère. Le

macrophage secrète ensuite des facteurs de croissance qui attirent les cellules musculaires lisses qui sont à l'origine du phénomène de sclérose artérielle. Cette pathologie, appelée athérosclérose (affection des artères), conduit aux nombreux problèmes circulatoires ou cardiaques bien connus.

Une alimentation trop riche pouvant être la cause de l'excès de cholestérol sanguin, ce type d'affection touche principalement les pays industrialisés, pour lesquels les problèmes cardiaques et coronariens sont une des principales causes de décès. L'importance économique de ce marché a conduit à de nombreuses recherches sur des traitements permettant de diminuer la concentration des LDL (également appelées "mauvais cholestérol") dans le plasma sanguin. Différentes classes de principes actifs, résines, fibrates et statines ont déjà été mises sur le marché.

Les statines déjà sur le marché (lovastatine, mévastatine, simvastatine, pravastatine...), comme les décarestrictines (mises à part les décarestrictines G et K), ont une action inhibitrice dans la biosynthèse du cholestérol. Cette classe d'inhibiteurs a une action inhibitrice spécifique sur l'HMG-CoA réductase, une enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol. Cette enzyme assure la réduction de l'HMG-CoA (β -hydroxy- β -méthylglutarylcoenzyme A) en acide mévalonique qui va conduire au cholestérol selon le schéma suivant (Schéma 52).

Toutefois, l'étude menée par Chapleur et Coll.¹⁶⁴ a montré que contrairement aux statines la forme biologiquement active du tuckolide **1d** est bien la lactone et non l'hydroxyacide. En effet, la forme ouverte de la lactone **1d** a pu être synthétisée à partir de D-glucono-1,5-lactone et d'acide (R)-3-hydroxybutyrique. Le sel de sodium ainsi obtenu n'a montré quasiment aucune activité d'inhibition dans la biosynthèse du cholestérol.

Les décarestrictines ont non seulement démontré leur intérêt dans le contrôle du cholestérol, mais également une importante spécificité, puisqu'elles n'ont présenté aucune activité antibactérienne, antifongique ou antivirale. Ainsi la décarestrictine D a montré une activité équivalente au chlofibrate à des concentrations dix fois plus faibles.

¹⁶⁴ S. Colle, C. Taillefumier, Y. Chapleur, R. Liebl, A. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1049-1057.

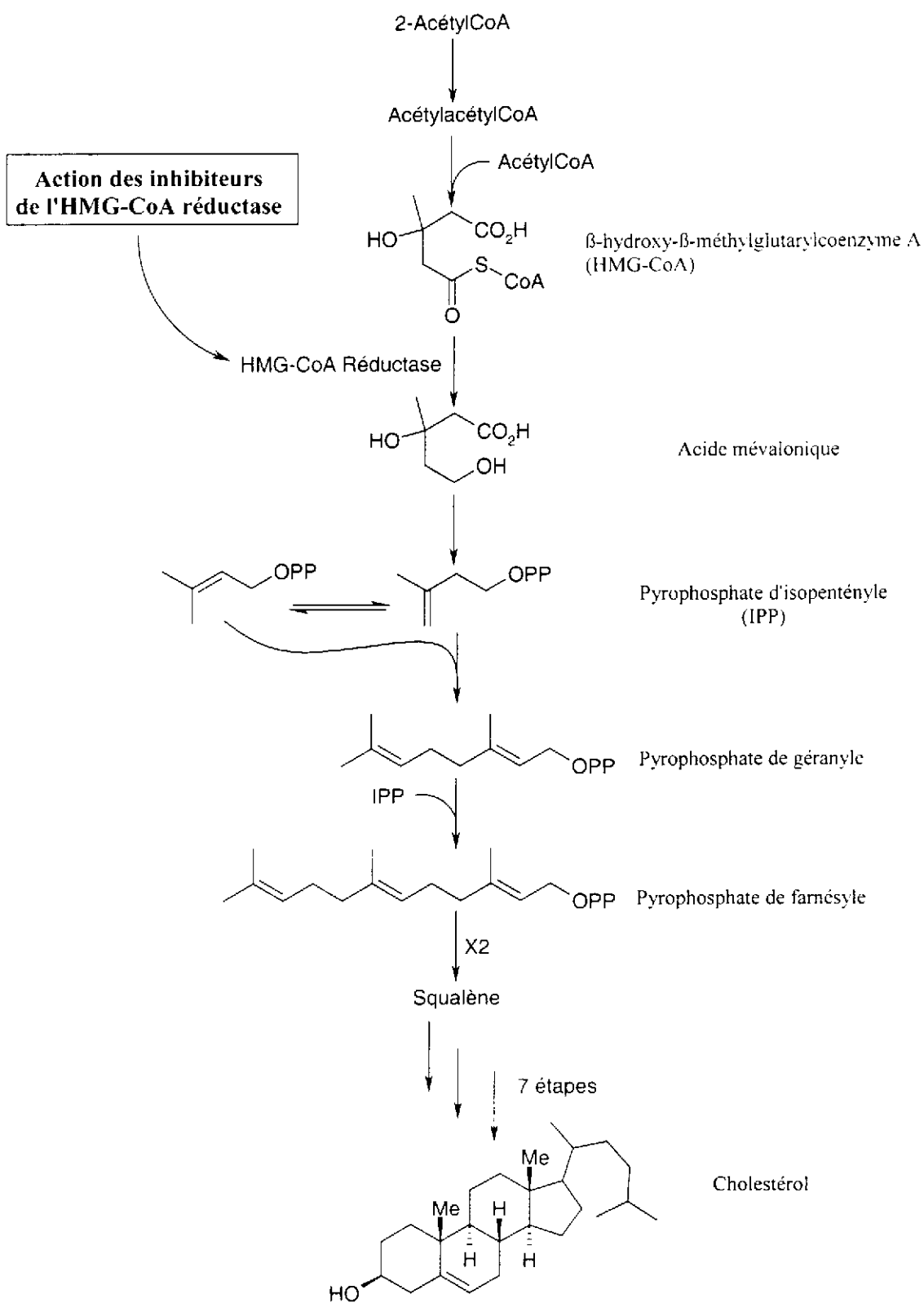
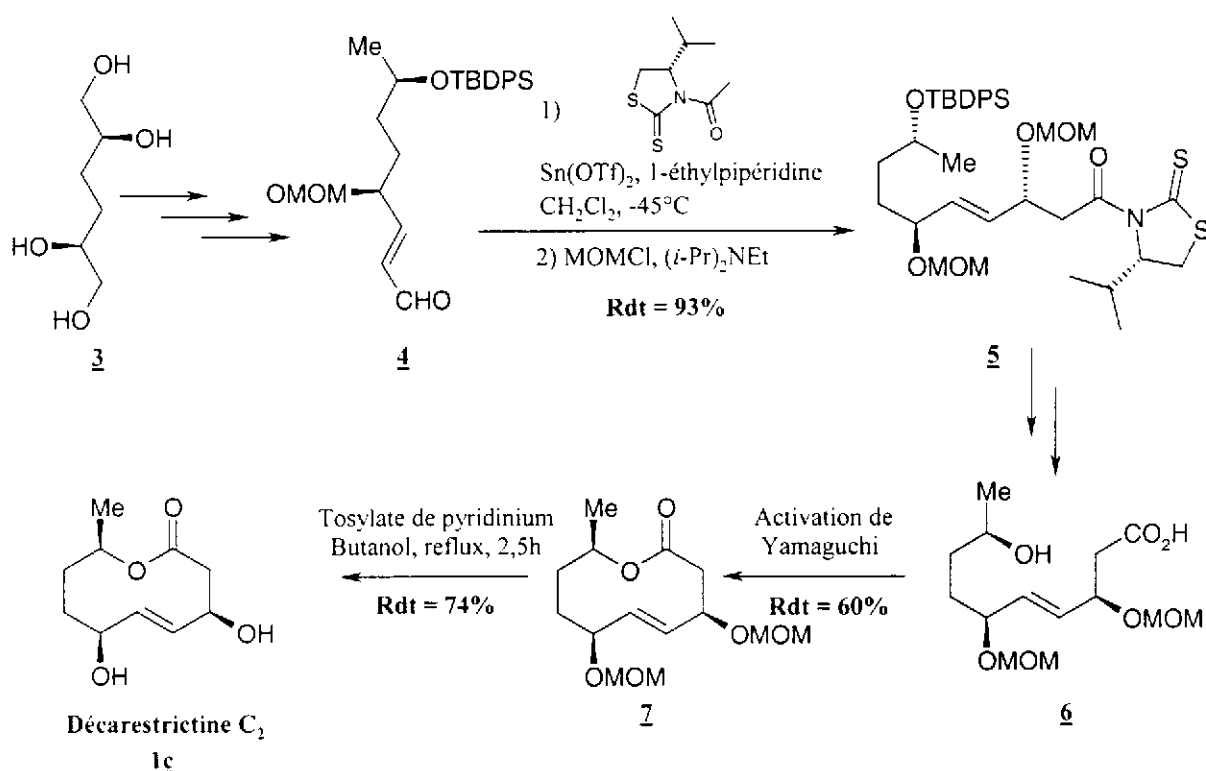


Schéma 52

3. Les synthèses décrites

Parmi les décarestrictines découvertes, seules les décarestrictines C₂, D, L et J ont jusqu'à présent fait l'objet d'une synthèse totale. Quatre synthèses de **II** ont déjà été décrites¹⁶⁵⁻¹⁶⁸, allant de 7¹⁶⁶ à 19¹⁶⁷ étapes. Toutefois, n'ayant pas une structure de 9-décanolide, nous ne nous attarderons pas plus sur les synthèses de cette décarestrictine.

Les synthèses de décarestrictines décrites jusqu'à présent, comme la plupart des synthèses de 9-décanolides, procèdent toutes par formation du macrocycle dans les dernières étapes. C'est par exemple le cas de la synthèse de la décarestrictine C₂, en 17 étapes, qui fait intervenir une activation de Yamaguchi¹⁰¹ pour réaliser la macrolactonisation avec un rendement très correct¹⁶⁹ (Schéma 53).



Les principaux centres chiraux de la décarestrictine sont dans ce cas obtenus par construction autour du tétrol **3**, lui-même dérivant du D-mannitol. La configuration du futur centre C-3 de la lactone a pu être contrôlée par une réaction d'aldolisation asymétrique catalysée au triflate d'étain (II). Une variante dans la construction de ce centre a été effectuée en réalisant une cyclisation de type Reformatsky sur un dérivé de l'aldéhyde **4**¹⁶⁹. Cette

¹⁶⁵ N. Machinaga, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5739-5742.

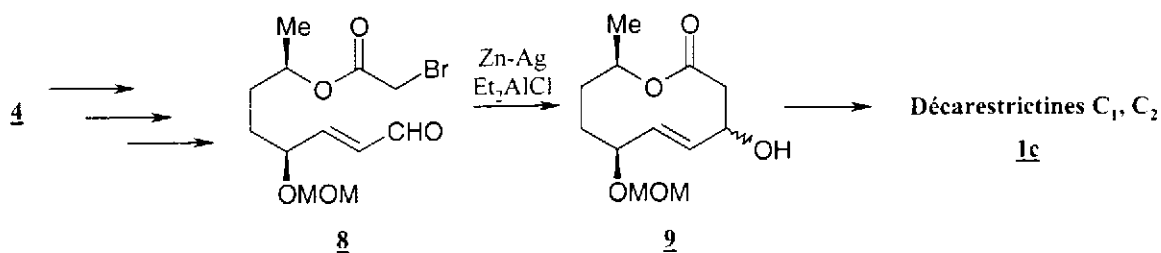
¹⁶⁶ J. Nokami, T. Taniguchi, Y. Ogawa, *Chem. Lett.* **1995**, 43-44.

¹⁶⁷ G. Solladié, E. Arce, C. Bauder, M. C. Carreño, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2332-2337.

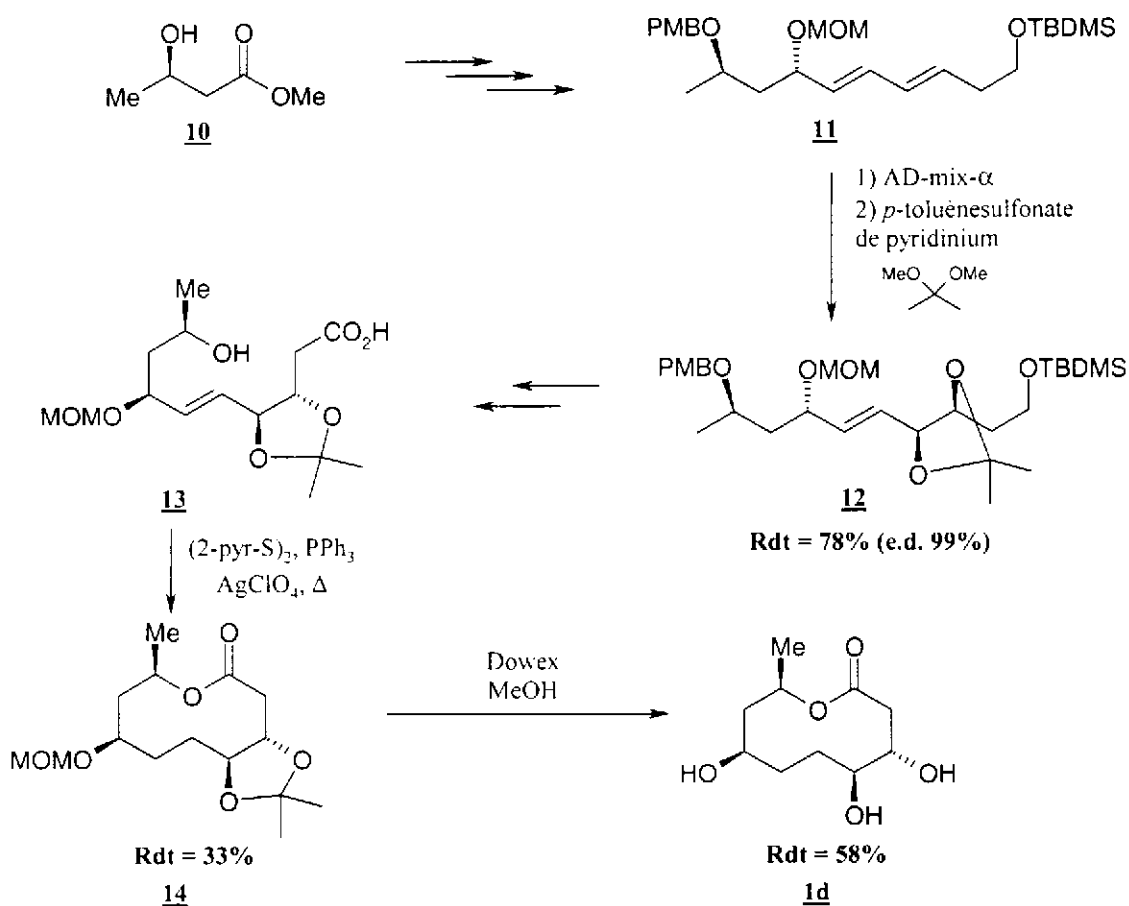
¹⁶⁸ T. Esumi, R. Kimura, M. Mori, Y. Iwabuchi, H. Irie, S. Hatakeyama, *Heterocycles* **2000**, *52*, 525-528.

¹⁶⁹ M. Arai, N. Morita, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1199-1203.

réaction, dont le rendement n'est malheureusement pas indiqué conduit à un mélange 1:1 des deux décarestrictines C₁ et C₂ (Schéma 54).

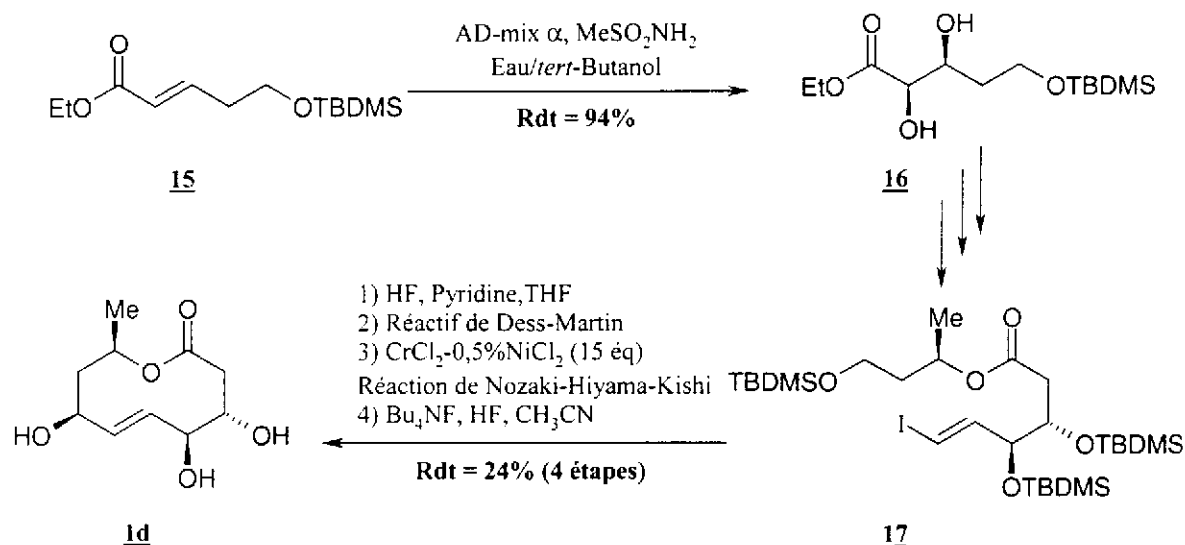


Deux synthèses de la décarestrictine D ont été proposées. La première¹⁷⁰, comportant 17 étapes, utilise une macrolactonisation de Corey-Nicolaou¹⁰⁸. Cette synthèse, faisant intervenir une ingénieuse dihydroxylation par l'AD-mix- α pour obtenir le bon stéréocontrôle des futurs centres C-3 et C-4 de la lactone, souffre d'un rendement très modeste lors de l'étape de macrolactonisation (Schéma 55).

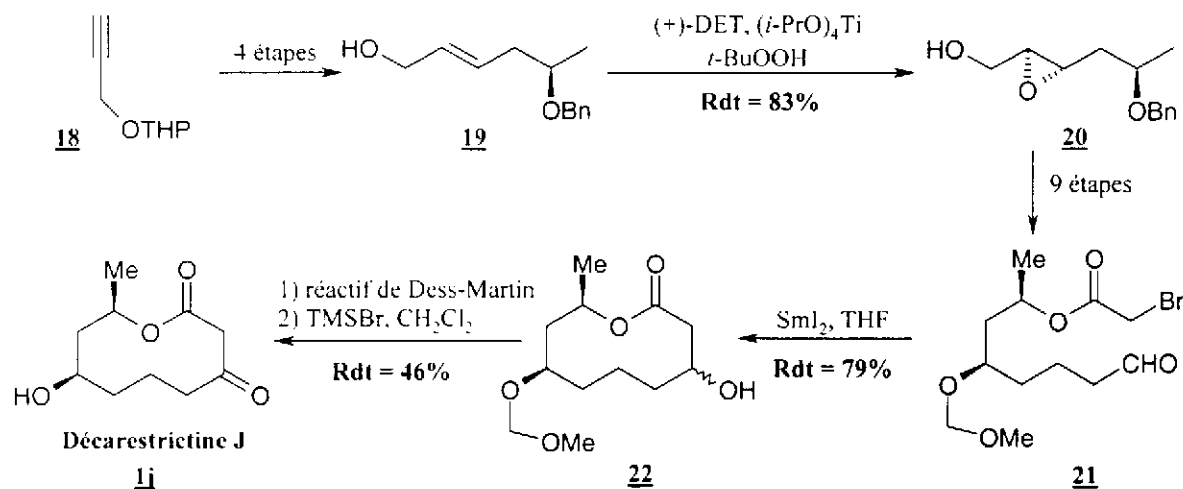


¹⁷⁰ M. B. Andrus, T.-L. Shih, *J. Org. Chem.* **1996**, *51*, 8780-8785.

La seconde synthèse¹⁷¹, en 13 étapes, utilise un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi pour l'étape de cyclisation. Cette stratégie permet non seulement de réaliser la cyclisation avec un rendement correct, mais également de créer de façon stéréochimiquement contrôlée le centre C-7 de la lactone (Schéma 56). Dans cette stratégie comme dans la précédente, les deux fonctions hydroxyles en position 4 et 5 sont obtenues, avec la stéréochimie voulue, par dihydroxylation d'une double liaison par l'AD-mix- α .



Enfin, une synthèse totale de la décastrictine J, à laquelle nous nous sommes également intéressés, a été proposée par Yamada et coll.¹⁷². La cyclisation a dans ce cas été assurée par une réaction de type Reformatsky catalysée par SmI_2 avec un bon rendement de 79%. La configuration voulue sur les centres C-7 et C-9 a pu être obtenue, par réaction d'alkylation entre le dérivé de l'alcool propargylique **18** et le (R)-oxyde de propylène, et par oxydation de Sharpless de l'alcool allylique **20**.



¹⁷¹ R. A. Pili, M. M. Victor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4421-4424.

¹⁷² S. Yamada, A. Tanaka, T. Oritani, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, 9, 1657-1660.

4. Notre approche rétrosynthétique

Dans notre stratégie d'accès aux 9-décanolides cibles **1j** et **1h** (Schéma 58), nous avons envisagé d'utiliser les méthodes décrites par Suarez et coll.¹⁵³ ou Sugimoto et coll.⁷⁷ pour parvenir à la lactone iodée **24**, précurseur de la lactone éthylénique **23**. Cette méthode devrait permettre d'éviter une macrocyclisation aux rendements aléatoires dans les dernières étapes de la synthèse.

Le contrôle des futurs centres C-7 et C-9 de la lactone doit pouvoir être assuré par des étapes de cycloaddition puis de réduction de la double liaison du dihydropyranne intermédiaire formé. Notons que nous ne nous sommes pas intéressés au contrôle absolu des centres C-7 et C-9, mais uniquement à leur contrôle relatif. Une version asymétrique de la réaction de Diels-Alder pourra donc faire l'objet d'une étude ultérieure pour obtenir la décastrictine J sous une forme énantiopure.

Notons également que cette stratégie offre de nombreuses possibilités de fonctionnalisation sur la lactone ; soit par aménagement fonctionnel sur le cycloadduit formé, soit par aménagement fonctionnel sur l'éther d'énol cyclique précurseur. Ainsi, la synthèse de la décastrictine D pourrait également être envisagée suivant le même schéma de synthèse en partant simplement de l'éther d'énol approprié.

De plus, l'ester méthylique, essentiel dans l'étape de cycloaddition et qui est ici transformé en méthyle, pourrait également conduire à une chaîne latérale plus longue, et donc permettre l'accès à des lactones comme les herbarumines et les pinolidoxines.

Enfin, le dernier point fort de cette stratégie est le nombre limité d'étapes, une douzaine environ, et cela grâce à un nombre de protections fonctionnelles très limité.

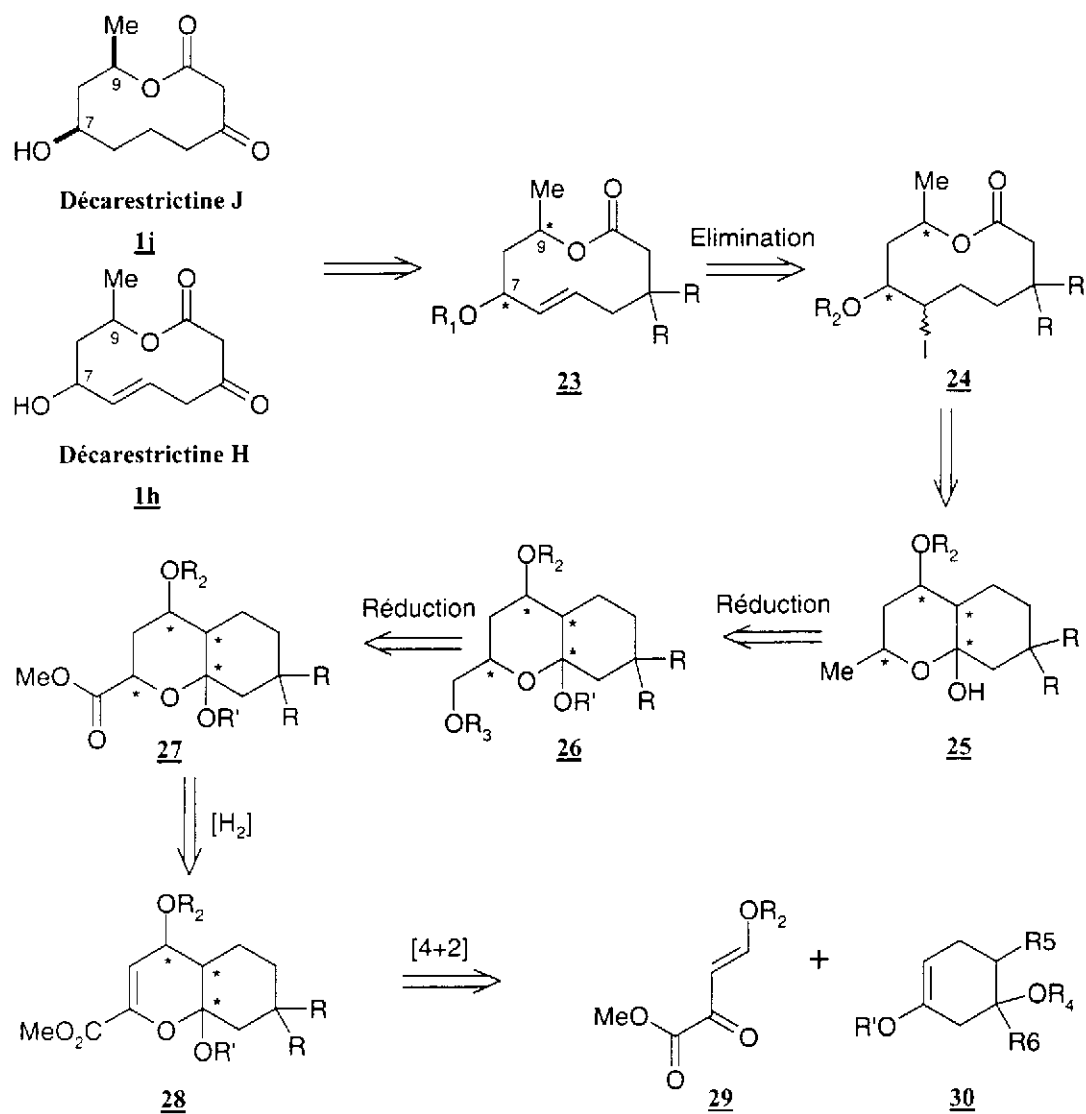


Schéma 58

Chapitre 2 - Etude de la réaction de Diels-Alder entre un 1-oxabutadiène et un éther d'énol de cétone cyclique.

I. Introduction

La réaction de Diels-Alder a été déclinée sous ses différentes formes et a déjà fait l'objet de différentes études. Après l'homo Diels-Alder, par création simultanée de deux liaisons C-C des nombreuses réactions d'hétéro Diels-Alder (HDA) ont fait leur apparition. On distingue deux types d'hétérocycloaddition : à demande normale ou à demande inverse.

Ainsi, on parle de réaction d'hétéro Diels-Alder à demande électronique normale dans le cas où le diène est porteur de groupement donneur, élevant le niveau d'énergie de la HO de celui-ci, et le diénophile est porteur de groupement attracteur, abaissant le niveau d'énergie de la BV de celui-ci. Au contraire, dans le cas d'HDA à demande électronique inverse, le diène est porteur de groupement attracteur (généralement un ester ou un aldéhyde), alors que le diénophile est porteur de groupement donneur (éther d'énol, énamine, phosphonate, sulfoxyde, sulfone). Ceci a pour effet d'abaisser le niveau d'énergie de la BV du diène et d'augmenter le niveau d'énergie de la HO du diénophile. Il en résulte une diminution de l'écart énergétique entre ces orbitales frontières facilitant leur recouvrement et conduit donc à une diminution considérable de l'énergie d'activation de la réaction de Diels-Alder (cet effet est modélisé Schéma 59 dans le cas du diène de Danishefsky vis-à-vis d'un glyoxylate et dans le cas d'un 1-oxabutadiène activé en position 2 vis-à-vis d'un éther d'énol).

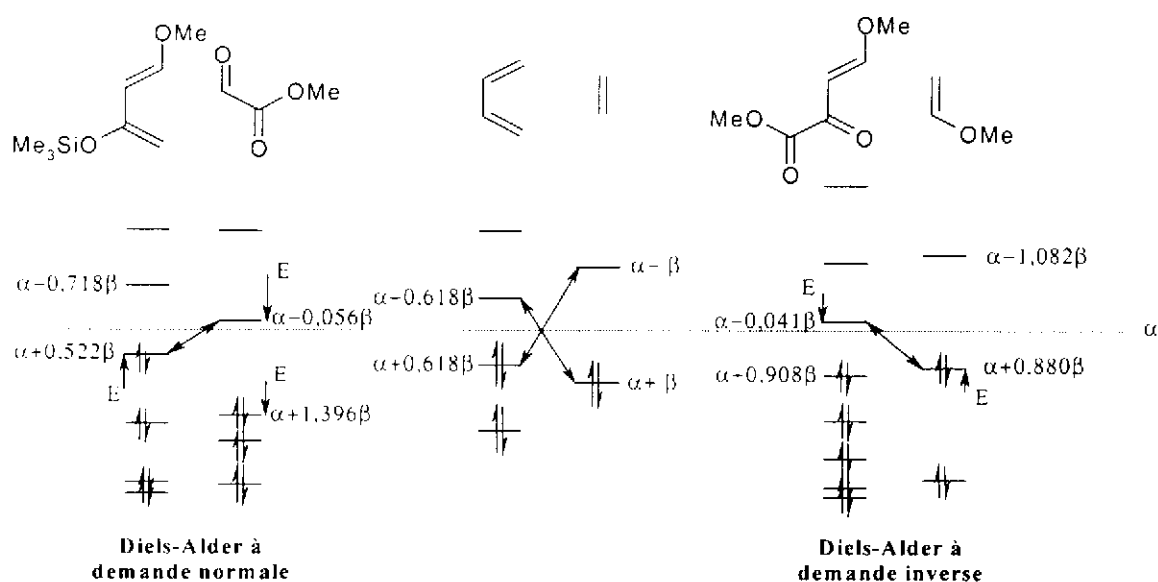


Schéma 59

Ce second type de cycloaddition a été décliné sous différentes formes conduisant à des sélectivités d'approche très variables selon la position du groupement attracteur. Rappelons

que cette hétérocycloaddition doit conduire à la formation concertée de deux liaisons de façon la plus stéréocontrôlée possible. La configuration relative des trois centres stéréogènes du dihydropyrane est liée à la sélectivité d'approche *endo* ou *exo* (Schéma 60) et à une éventuelle épimérisation sur le centre acétalique (les dénominations *endo* ou *exo* indiquent la position de l'hétérosubstituant du diénophile dans l'état de transition, en l'occurrence le groupement alkoxy de l'éther d'énol).

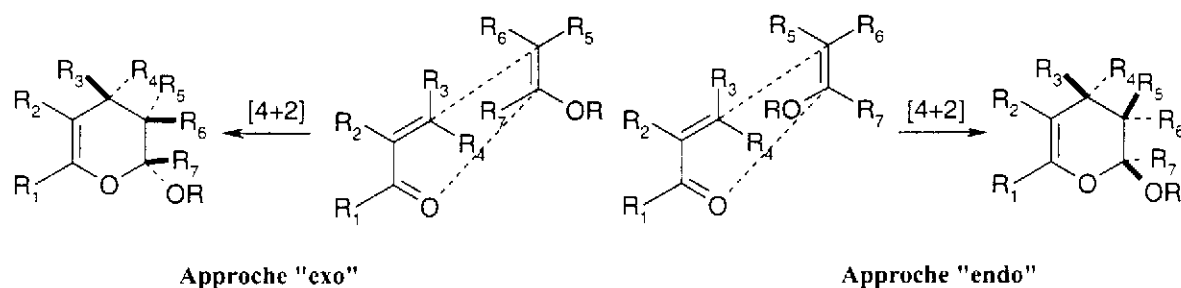


Schéma 60

Des progrès méthodologiques récents pour ce type de cycloaddition ont été consécutifs à l'utilisation d'1-oxabutadiènes activés en position 2 par un groupement électroattracteur. Nous avons acquis au sein de l'équipe une expérience importante dans ce domaine de la cycloaddition d' α -cétoesters éthyléniques. L'utilisation d'éthers d'énols de cétones cycliques comme diénophiles, très peu étudiée d'après la littérature a constitué une nouvelle phase de cette étude. Cette réaction clé dans notre stratégie méritait donc une attention particulière et une étude approfondie, afin d'en optimiser les différents paramètres.

II. Bibliographie

1. La cycloaddition d'1-oxabutadiènes activés en position 2 par un groupement électroattracteur.

Nous avons acquis au sein de notre équipe une certaine expérience dans la cycloaddition d'1-oxabutadiènes porteurs d'un groupement électroattracteur en position 2 et d'éthers d'énols, catalysée par les sels de lanthanides. C'est à Danishefski et coll. que l'on doit les premières utilisations de sels de lanthanides comme catalyseurs de réactions d'hétéro Diels-Alder à demande normale et inverse¹⁷³ (Schéma 61).

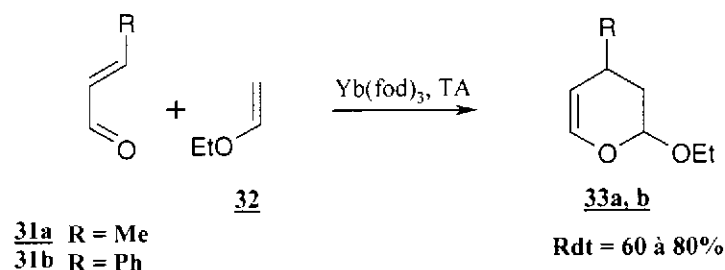


Schéma 61

De nombreux exemples de cycloadditions [4+2] de dérivés de l'acroléine ou de la méthylvinylcétone ont ainsi été décrits, dans des conditions thermiques poussées en tube scellé, avec des diénophiles porteurs de groupements donneurs ou attracteurs^{174, 175}. Scheeren et coll.¹⁷⁶ ont alors montré que cette réaction pouvait être conduite dans des conditions beaucoup plus douces avec des diénophiles électroniquement enrichis (acétals de cétènes) et en présence d'acide de Lewis (ZnCl_2) en quantité catalytique. Ces résultats ont vite fait apparaître que les 1-oxabutadiènes conduisaient plus facilement aux cycloadduits attendus en HDA (Hétéro Diels-Alder) à demande inverse. L'activation de l'oxabutadiène¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ par des groupements électroattracteurs en position 3 et 4 a permis des conditions de cycloaddition beaucoup moins rigoureuses, éventuellement grâce à une catalyse adaptée¹⁸⁰. Boger et Robarge ont démontré le potentiel synthétique d'hétérodiènes activés en position 2 par une fonction ester dans la synthèse de sucres ou de désoxysucres¹⁸¹. Des conditions de très hautes

¹⁷³ S. Danishefski, M. Bednarski, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 721-724.

¹⁷⁴ D. L. Boger, S. N. Weinreb, "Hetero Diels-Alder methodology in organic synthesis" *Organic Chemistry vol.47* **1987**, Academic Press New York, Chap. 7, 167-213. D. L. Boger, "Heterodienes additions" *Comprehensive organic synthesis vol. 5*, Pergamon Press, Chap. 4.3, 451-512.

¹⁷⁵ G. Desmoni, G. Tacconi, *Chem. Rev.* **1975**, 75, 651-692.

¹⁷⁶ C. G. Bakker, J. W. Scheeren, R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1981**, 100, 13-20

¹⁷⁷ a) L.-F. Tietze, K.-H. Glusenkamp, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 887. b) L.-F. Tietze, K.-H. Glusenkamp, K. Harms, G. Remberg, G. M. Sheldrick, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1147-1150.

¹⁷⁸ H. K. Hall Jr., H. A. A. Rasoul, M. Gillard, M. Abdelkader, P. Nogues, R. C. Sentmann, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 603. H. K. Hall Jr., M. Abdelkader, *J. Org. Chem.* **1983**, 46, 2948. H. K. Hall Jr., A. B. Padias, S. T. Hedrick, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3787.

¹⁷⁹ R. R. Schmidt, M. Maier, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2065-2068.

¹⁸⁰ D. B. Gorman, I. A. Tomlinson, *Chem. Comm.* **1998**, 25-26.

¹⁸¹ D. L. Boger, K. D. Robarge, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5796-5798.

pression, ou de catalyse par des acides de Lewis comme EtAlCl_2 ou TiCl_4 , ont alors été employées conduisant à des sélectivités *endo/exo* limitées¹⁸² (Schéma 62).

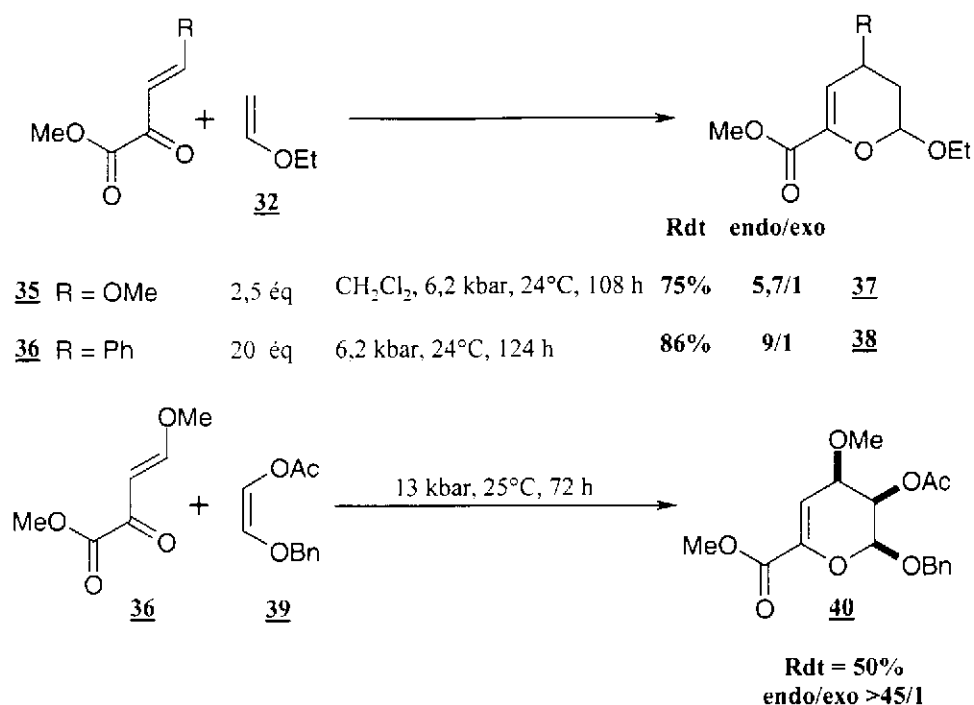


Schéma 62

Cependant, le premier exemple de cycloaddition avec des oxabutadiènes porteurs d'une fonction ester en position 2, a été fourni par Schmidt et coll.¹⁸³ (Schéma 63). L'hétérodiène utilisé dans ce cas bénéficie alors d'une double activation par l'ester et par le thiophényle. Comme nous pourrions le montrer un peu plus loin, le principal avantage de ce type d'hétérodiène est la facilité de régénération la fonction hydroxyle en position 4 à partir de l'ester, et qui est une étape cruciale dans la synthèse de produits naturels.

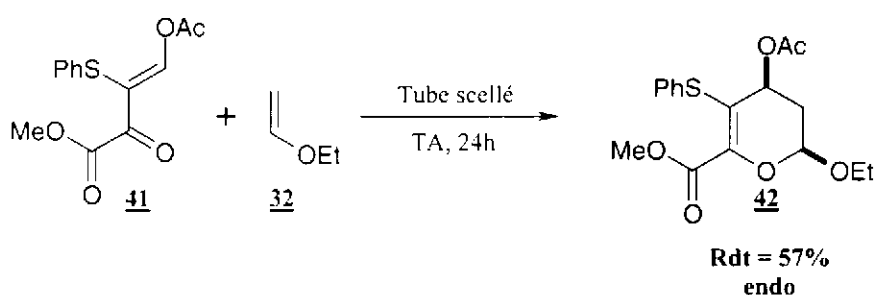


Schéma 63

Peu après ces travaux, Tietze et coll.¹⁸⁴ ont décrit la cycloaddition d'énaminocétones activées par différents groupements attracteurs en position 2 de l'oxabutadiène (Schéma 64).

¹⁸² D. L. Boger, K. D. Robarge, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3373-3377.

¹⁸³ S. Apparao, M. E. Maier, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1987**, 900-904.

¹⁸⁴ a) L. F. Tietze, T. Hübsch, E. Voß, M. Buback, W. Tost, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 4065. b) M. Buback, W. Tost, T. Hübsch, E. Voß, L. F. Tietze, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1179-1186.

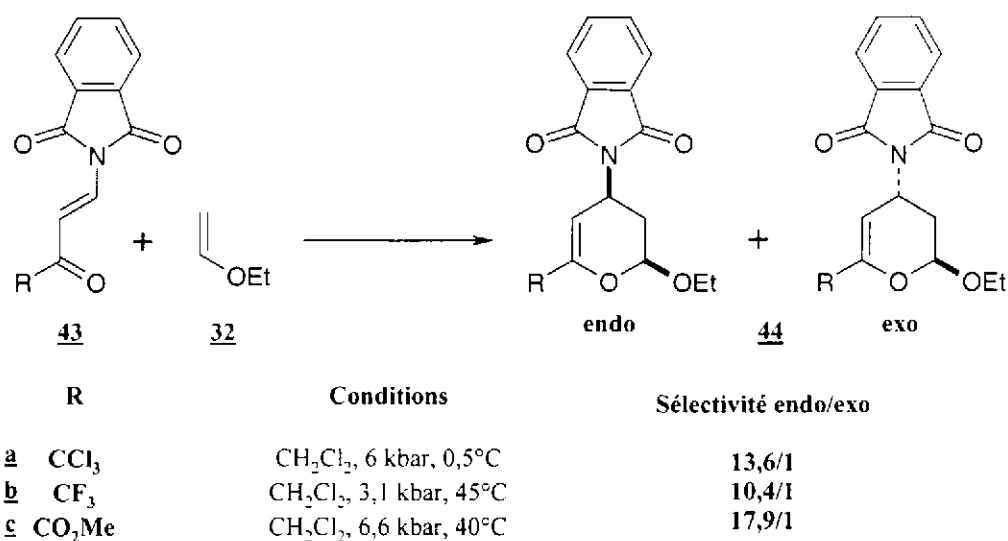


Schéma 64

Les travaux de Boger et Robarge sur les arylméthylènes pyruvates d'alkyle et alcoxyméthylène pyruvates d'alkyle ont ouvert la voie à d'autres études comme celles de Sera et coll.¹⁸⁵ sur des diénophiles moins riches (Schéma 65). Ils ont ainsi réalisé la cycloaddition d'oléfines et de styrènes, catalysée par SnCl₄.

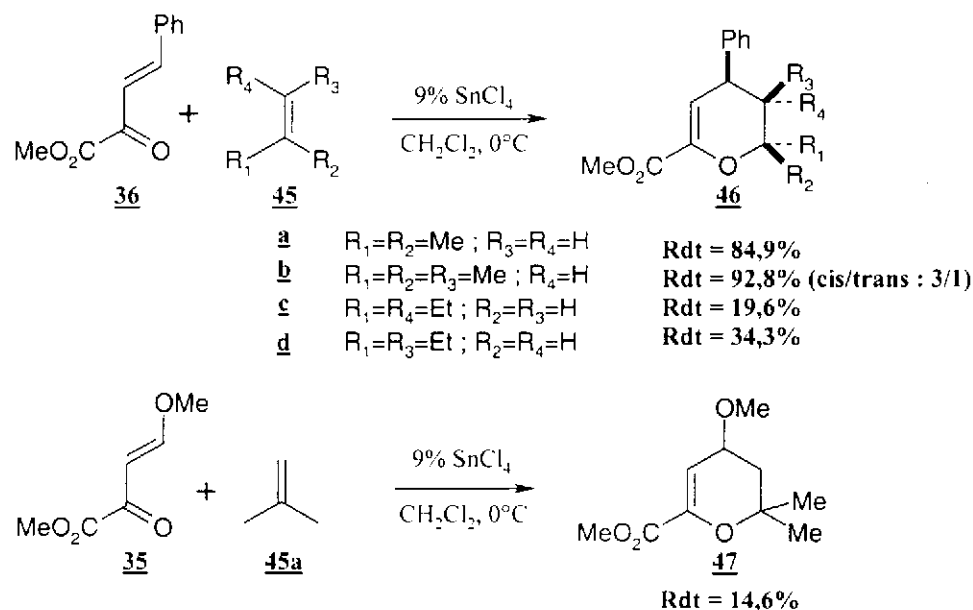


Schéma 65

Des modifications au niveau du diénophile ont également été envisagées au sein de notre équipe. Les travaux réalisés par Samira Molato¹⁸⁶ ont conduit à de bonnes diastéréosélectivités pour la cycloaddition, catalysée par l'Eu(fod)₃, d'éthers d'énols chiraux, (Schéma 66).

¹⁸⁵ a) A. Sera, M. Ohara, H. Yamada, E. Egashira, N. Ueda, J.-i. Setsune, *Chem. Lett.* **1990**, 2043. b) A. Sera, M. Ohara, H. Yamada, E. Egashira, N. Ueda, J.-i. Setsune, *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1994**, 67, 1912-1917. c) A. Sera, N. Ueda, K. Itoh, H. Yamada, *Heterocycles* **1996**, 43, 2205-2214.

¹⁸⁶ G. Dujardin, S. Molato, E. Brown, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, 4, 193-196.

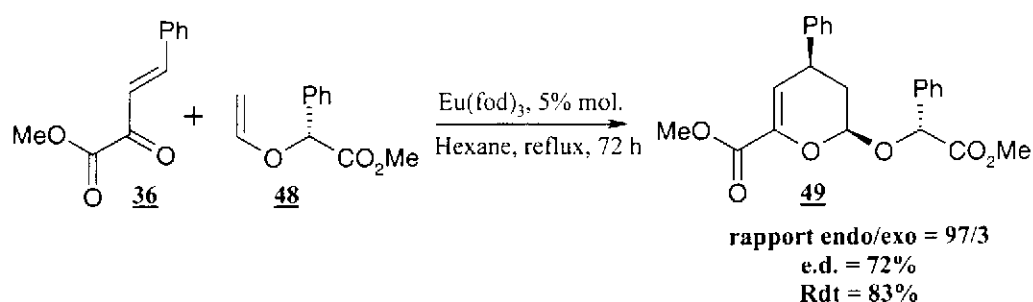


Schéma 66

La cycloaddition diastéréosélective de composés styréniques a ensuite conduit à faire porter l'auxiliaire chiral par l'hétérodiène. Ce sont les travaux réalisés par Mickaël Maudet¹⁸⁷ lors de la synthèse du (-)-O-diméthylsugiresinol¹⁸⁸ (Schéma 67).

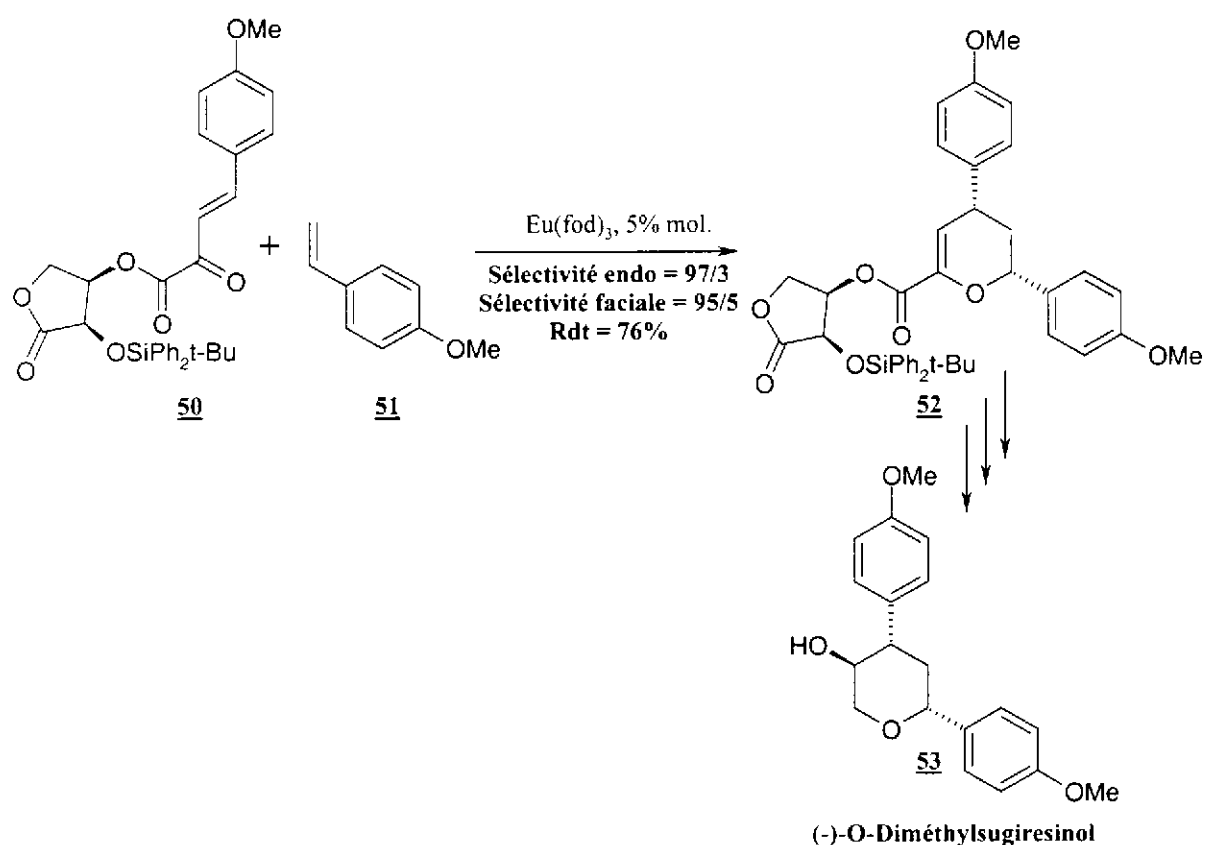


Schéma 67

Ce type d'induction asymétrique, par un auxiliaire chiral porté en position 2 de l'hétérodiène, a été également envisagé par Tietze et coll. à l'aide d'une oxazolidinone chirale¹⁸⁹ (Schéma 68). Une étude préalable¹⁹⁰, sur une oxazolidinone plus simple, a permis de déterminer le catalyseur le plus adapté.

¹⁸⁷ G. Dujardin, M. Maudet, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8619-8622.

¹⁸⁸ E. Brown, G. Dujardin, M. Maudet, *Tetrahedron* **1997**, 53, 9679-9694.

¹⁸⁹ L. F. Tietze, C. Schneider, A. Grote, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 139-148.

¹⁹⁰ L. F. Tietze, C. Schneider, *Synlett* **1992**, 755-756.

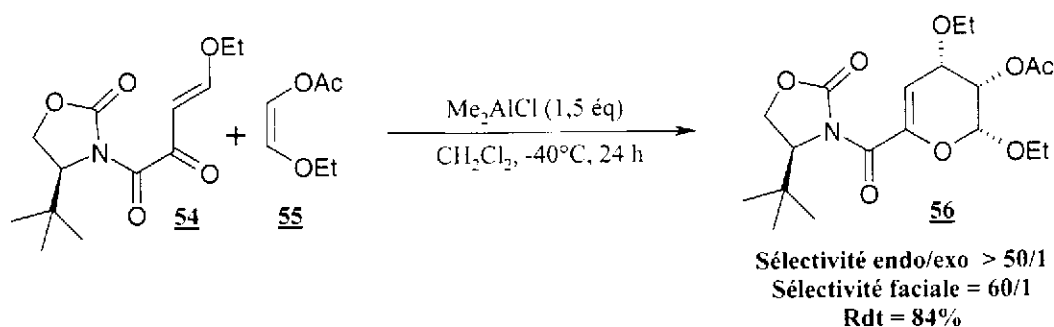


Schéma 68

La volonté de notre équipe d'exploiter cette réaction d'HDA à demande inverse dans la synthèse de produits naturels, a conduit Sandrine Rossignol¹⁹¹ à développer de nouveaux hétérodiènes (Schéma 69). Ces derniers sont porteurs de fonction alkoxy en position 4, de façon à pouvoir libérer la fonction hydroxyle dans cette position après aménagement fonctionnel sur le cycloadduit.

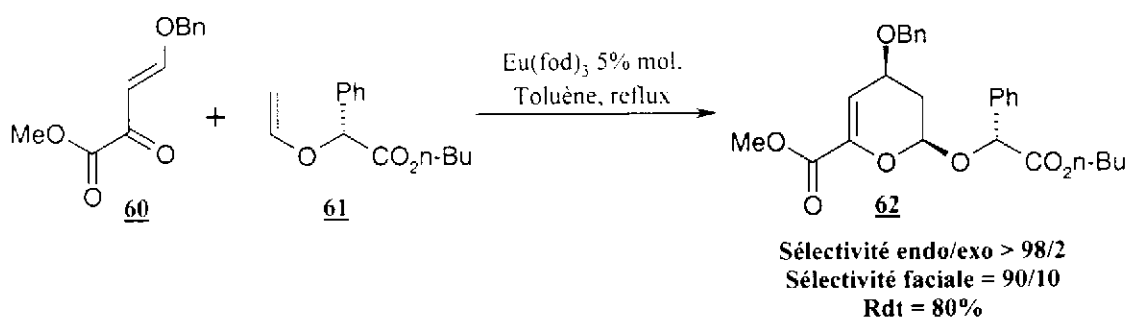
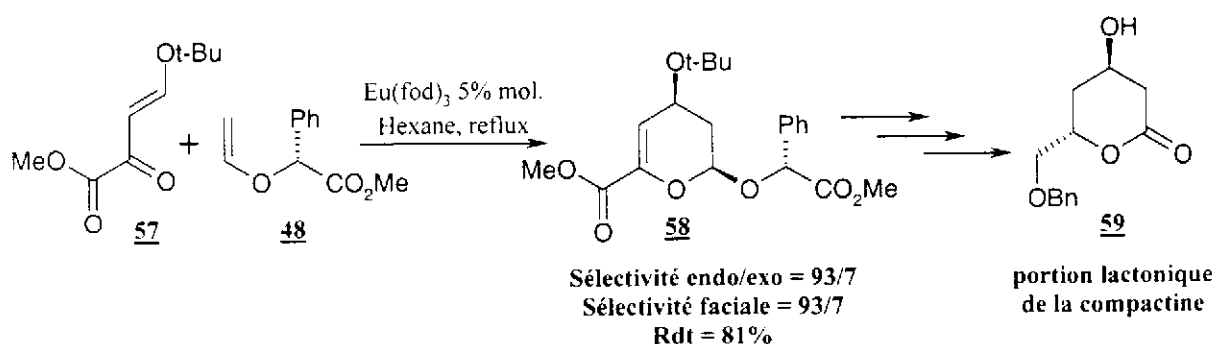


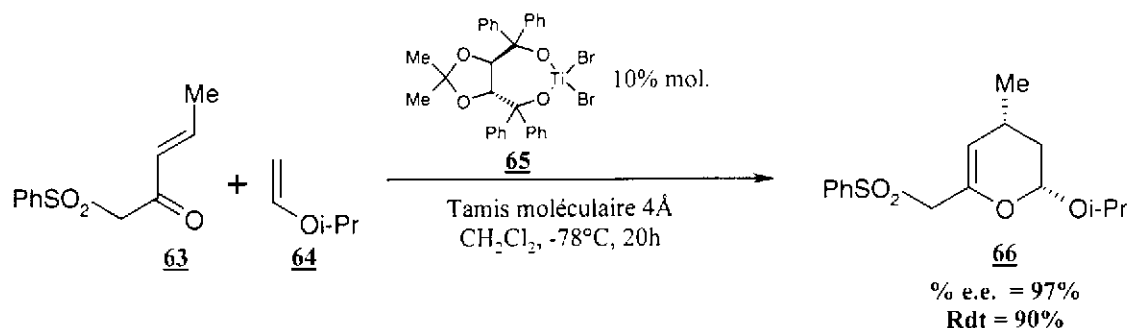
Schéma 69

Une évolution majeure de cette réaction d'hétérocycloaddition asymétrique, et respectant le principe d'économie d'atomes, a été offerte par la catalyse asymétrique, qui a connu un développement important ces dernières années. Les premiers travaux dans ce domaine sont dus à Wada et coll. sur des phénylsulfonylcétones α,β -insaturées. Après l'étude de la cycloaddition de ces nouveaux hétérodiènes, en présence de différents catalyseurs¹⁹² [dont l'Eu(fod)₃], une version asymétrique a été proposée en utilisant un sel de titane

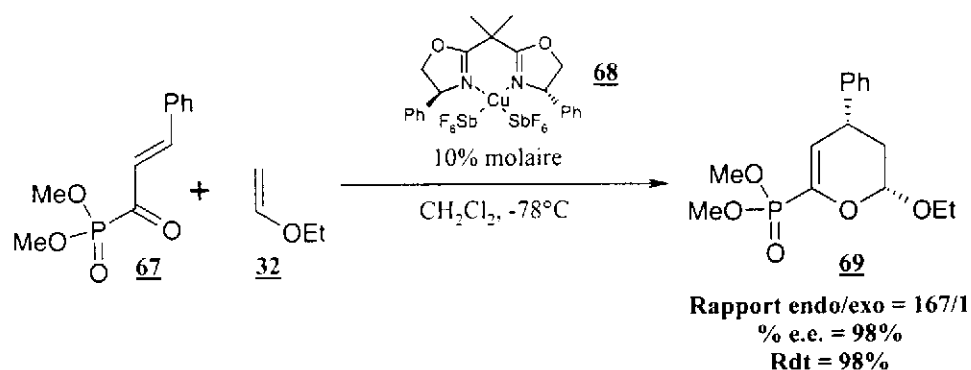
¹⁹¹ a) G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4007-4010. b) G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Synthesis* **1998**, 763-770.

¹⁹² a) E. Wada, H. Yasuoka, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1994**, 145-148. b) E. Wada, W. Pei, H. Yasuoka, U. Chin, S. Kanemasa, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1205-1220.

complexé par le (4R,5R)-TADDOL (tétraphényl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol)¹⁹³.



Mais c'est surtout très récemment, avec les travaux des équipes d'Evans¹⁹⁴ (Schéma 71) et de Jørgensen^{195,196} (Schéma 72) sur les bisoxazolines chirales, que la catalyse asymétrique de ce type d'hétérocycloaddition a réalisé une importante avancée. Ces deux équipes ont travaillé sur des catalyseurs à base de sels de cuivre (II), qui complexent de façon très favorable les systèmes pyruviques (Schéma 72) et les cétophosphonates (Schéma 71), pour conduire à des adduits avec de très bons rendements, excès diastéréomériques et excès énantiomériques. Un article de Jørgensen, est paru récemment et fait le point sur la catalyse asymétrique en hétéro Diels-Alder¹⁹⁷.



¹⁹³ E. Wada, H. Yasuoka, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1994**, 1637-1640.

¹⁹⁴ a) D. A. Evans, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4895-4896. b) D. A. Evans, E. J. Olhava, J. S. Johnson, J. M. Janey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3372-3375. c) D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635-1649.

¹⁹⁵ J. Thorhauge, M. Johansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2404-2406.

¹⁹⁶ W. Zhuang, J. Thorhauge, K. A. Jørgensen, *Chem. Comm.* **2000**, 459-460.

¹⁹⁷ K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588.

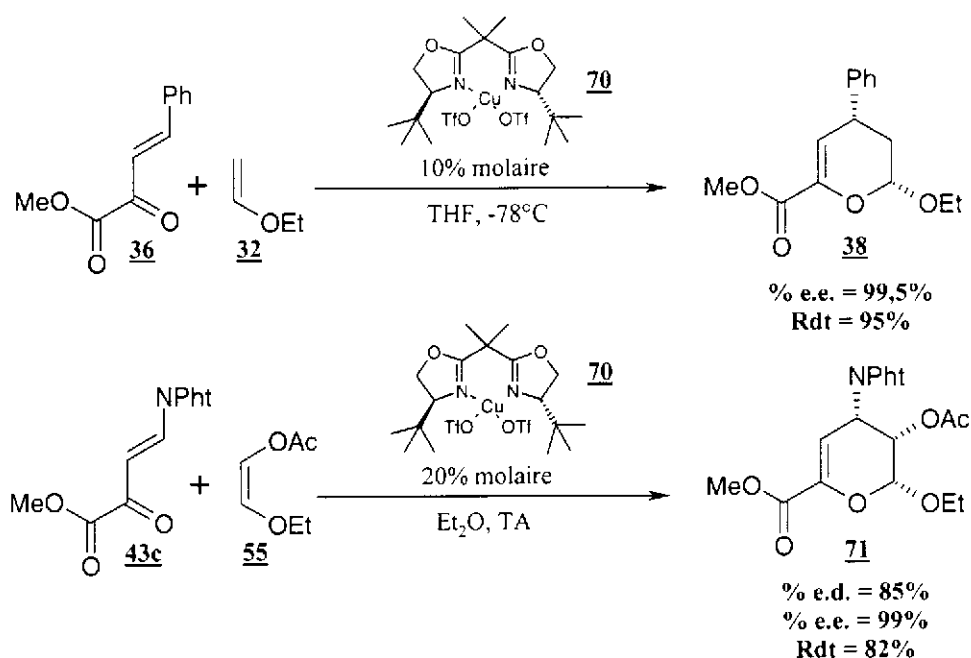


Schéma 72

Enfin, les travaux de Stéphane Leconte¹⁹⁸ (Schéma 73) développés au sein de notre équipe constituent l'évolution la plus récente de ce type d'hétérocycloaddition. La réaction de Diels-Alder sur support solide proposée, conduit à des sélectivités d'approches équivalentes à celles obtenues en solution ainsi qu'à une amélioration sensible du rendement. Le principal point fort de cette méthode est de supprimer les étapes de purification par chromatographie sur gel de silice, généralement nécessaires après cycloaddition. De simples lavages de la résine permettent d'éliminer les sous-produits de réaction.

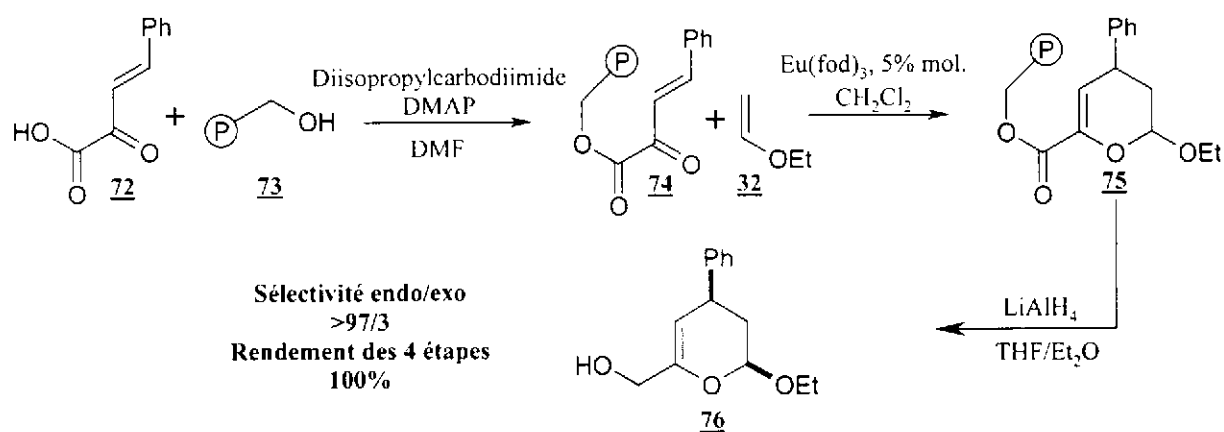


Schéma 73

¹⁹⁸ S. Leconte, G. Dujardin, E. Brown, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 639-643.

2. Diénophiles cycliques et éthers d'énols de cétones

Si l'HDA à demande inverse a déjà été bien étudiée comme cela a été montré précédemment, en revanche la cycloaddition d'éthers d'énols cycliques et d'éthers d'énols de cétones a été jusqu'à présent peu étudiée.

On compte quelques exemples d'utilisation de dihydrofurane et de dihydropyrane comme diénophile, fournis tout d'abord par Tietze et coll.^{177a, b} puis en version asymétrique par les équipes d'Evans¹⁹⁴ (Schéma 74) et de Jørgensen^{195, 196} (Schéma 75) avec de bons rendements et sélectivités d'approche *endo* et faciale.

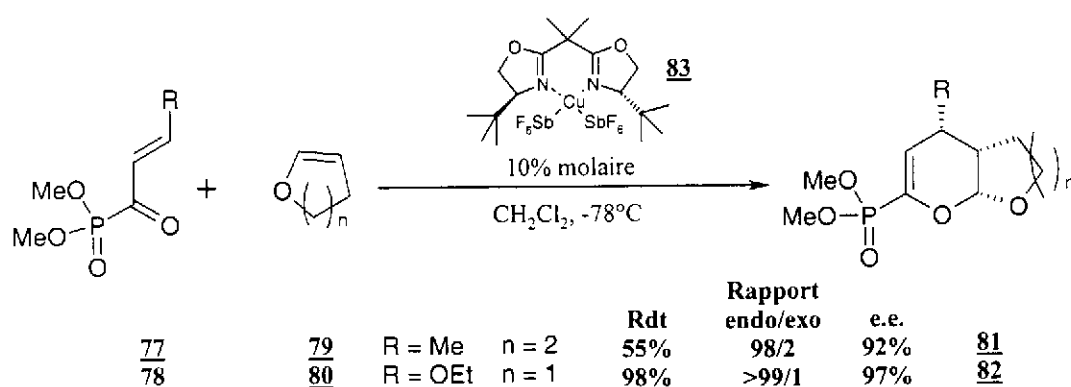


Schéma 74

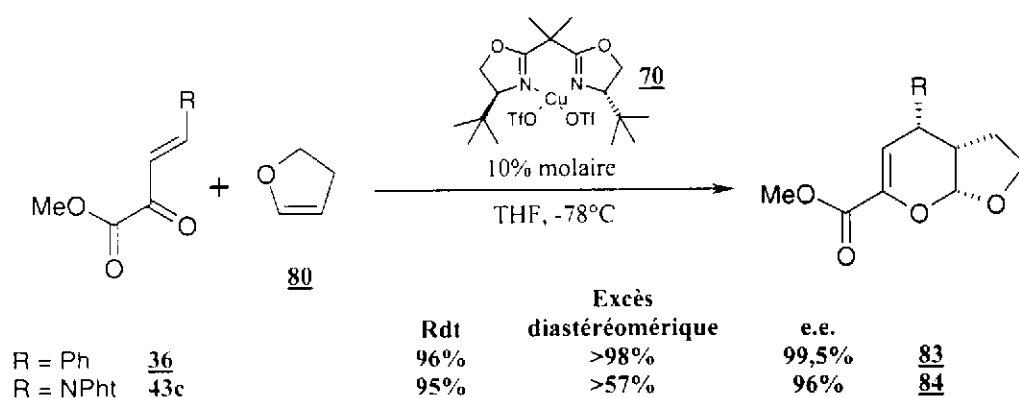


Schéma 75

Ces bons résultats sont toutefois tempérés dans le cas d'éthers d'énols de cétones^{194c} (Schéma 76).

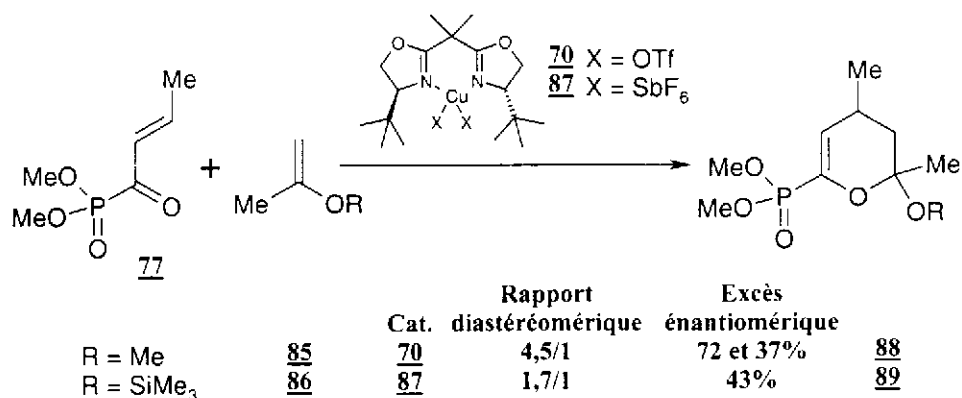


Schéma 76

Sera et coll. ont également obtenu des composés bicycliques en réalisant la cycloaddition avec le cyclohexène^{185a} (Schéma 77). Le rendement de la réaction est affaibli par la formation d'un sous-produit caractéristique d'un cours non concerté de la réaction.

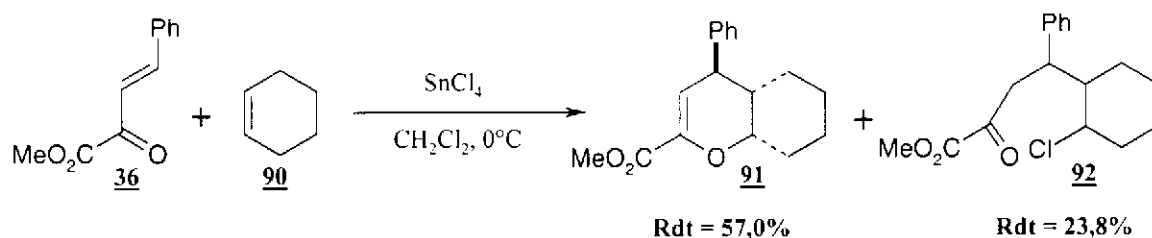


Schéma 77

Eiden et coll. ont décrit la cycloaddition d'énamines de cétones cycliques¹⁹⁹. La réaction de Diels-Alder réalisée par activation thermique conduit au produit *endo* unique par cristallisation (Schéma 78).

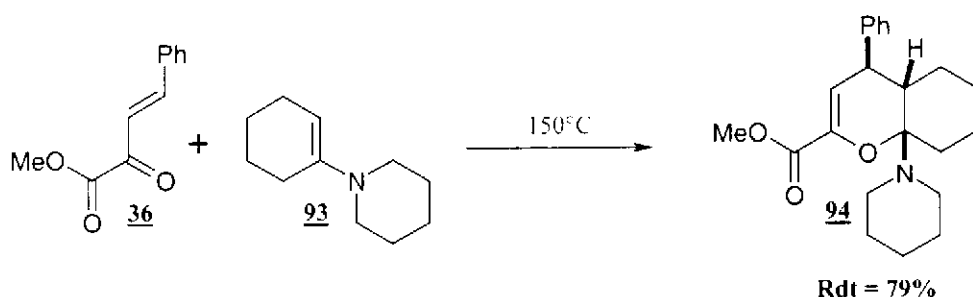


Schéma 78

On retrouve des adduits bicycliques (Figure 21) obtenus par cycloaddition d'un éther d'énol de la cyclohexanone dans quelques publications d'origine russe²⁰⁰⁻²⁰². Malheureusement, la synthèse de ces composés n'est pas décrite.

¹⁹⁹ a) F. Eiden, W. Winkler, K. T. Wanner, A. Markhauser, *Arch. Pharm.* **1985**, 648-655. b) F. Eiden, B. Wünsch, J. Schünemann, *Arch. Pharm.* **1990**, 481-486.

²⁰⁰ I. Y. Evtushenko, S. K. Klimenko, V. G. Kharchenko, *Zh. Org. Khim.* **1976**, 12, 1807-1811.

²⁰¹ T. V. Moskovkina, V. I. Vysotskii, M. N. Tilichenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, 21, 142-147.

²⁰² S. K. Klimenko, T. I. Tyrina, N. N. Sorokin, L. V. Vlasova, A. A. Sherbakov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, 22, 23-28.

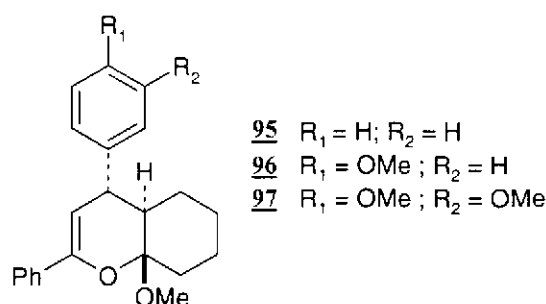


Figure 21

Parmi les essais les plus proches de notre projet, les travaux de Tietze^{177, 203} (Schéma 79) et Endo²⁰⁴ (Schéma 80) ont conduit à des structures hexahydrochroméniques à partir d'hétérodiènes activés en position 3. Toutefois, des sélectivités d'approches modestes ont été obtenues lors de ces réactions de Diels-Alder. On voit également apparaître les premières utilisations d'éthers d'énols silylés comme diénophiles.

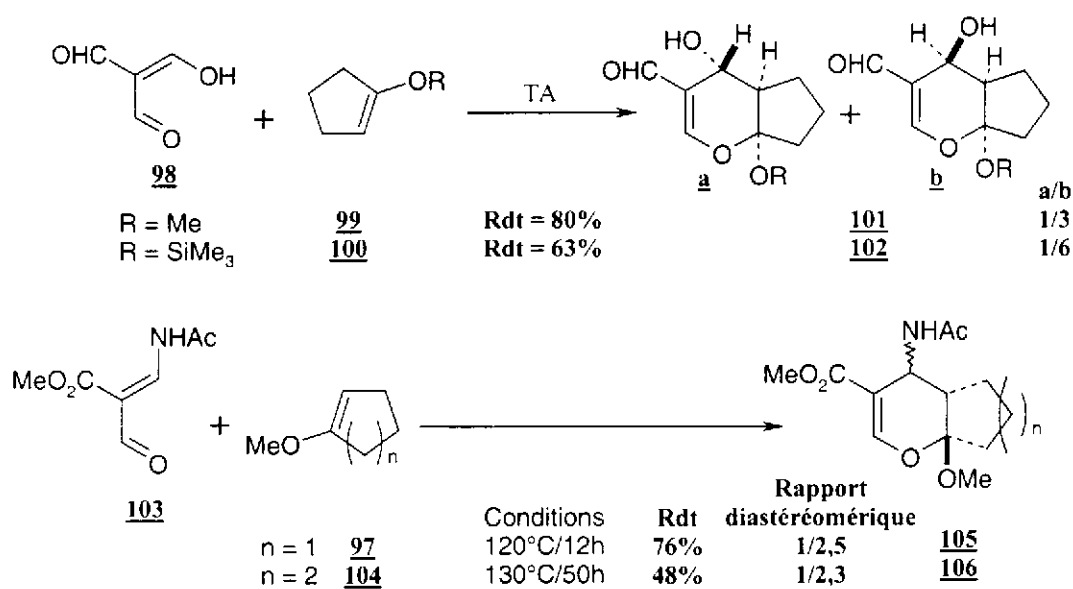


Schéma 79

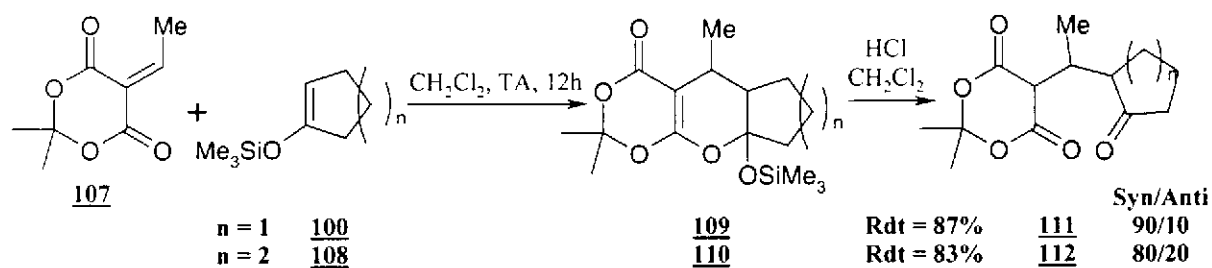


Schéma 80

Dans le cas décrit par Endo et coll.²⁰⁴ le produit bicyclique intermédiaire n'est pas véritablement isolé et est hydrolysé en dicétone. C'est également le cas de la réaction, décrite

²⁰³ L. F. Tietze, E. Voß, K. Harms, G. M. Sheldrick, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5273-5276.

²⁰⁴ S. Mizukami, N. Kihara, T. Endo, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7437-7440.

par Santelli et coll.²⁰⁵, sur les cyanures d'acyles α,β -éthyléniques (Schéma 81). Toutefois dans cet exemple les conditions opératoires sont suffisamment dures pour conduire à l'élimination complète du groupement silylé. Ceci représente donc un cours un peu particulier de la réaction puisqu'elle conduit aux tétrahydrochromènes **115** et **116**.

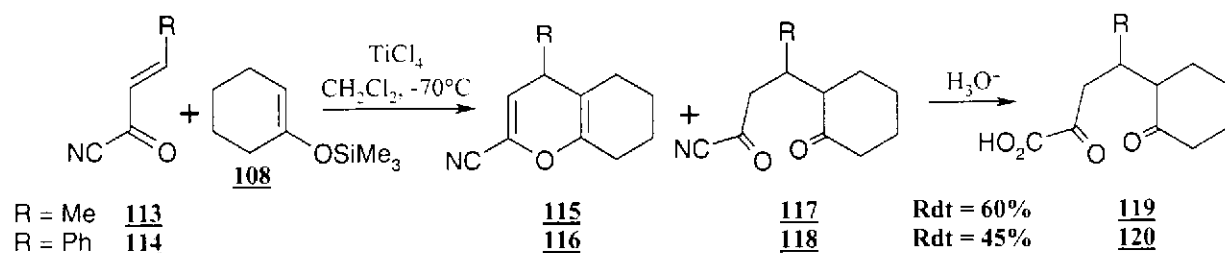


Schéma 81

Nous noterons enfin deux exemples de cycloaddition thermique. Le premier, réalisé par Maitte et coll.²⁰⁶, présente la cycloaddition de la méthylvinylcétone avec l'1-éthoxycyclohex-1-ène **122** (Schéma 82).

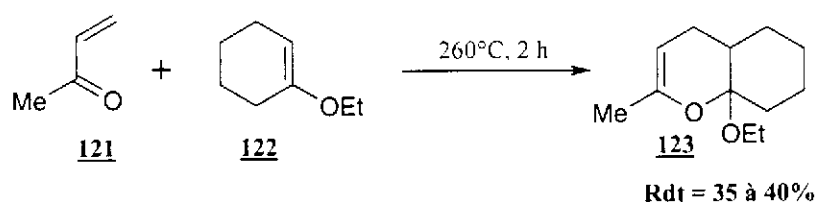


Schéma 82

Le second, proposé par Sano et coll.²⁰⁷, fait intervenir un hétérodiène généré *in situ* et thermiquement. Différents types d'éthers d'énols cycliques (dont **108**, Schéma 83) ont alors été testés conduisant à des rendements très modestes.

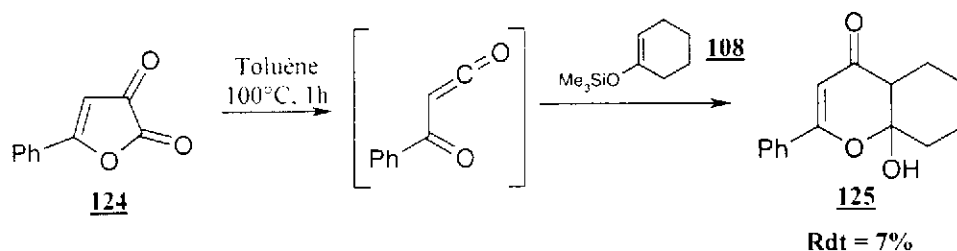


Schéma 83

Enfin, nous noterons un exemple particulier de cyclisation paru très récemment²⁰⁸. Il s'agit, dans ce cas d'une tentative d'HDA à demande inverse intramoléculaire. Cette cycloaddition ne conduit pas à la formation de la macrolactone **126**, mais à la formation du dimère **127** (Schéma 84). Cette étude confirme les difficultés de formation de lactones à dix

²⁰⁵ a) D. El-Abed, A. Jellal, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 4503-4504. b) M. Santelli, D. El-Abed, A. Jellal, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1199-1206.

²⁰⁶ V. M. Thuy, P. Maitte, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 497-499.

²⁰⁷ T. Saithoh, T. Oyama, Y. Horiguchi, J. Toda, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1298-1304.

²⁰⁸ B. R. Bear, K. J. Shea, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 723-726.

chaînon, et représente un exemple original de notre point de vue, puisqu'elle conjugue une réaction d'hétéro Diels-Alder avec la formation d'une macrolactone.

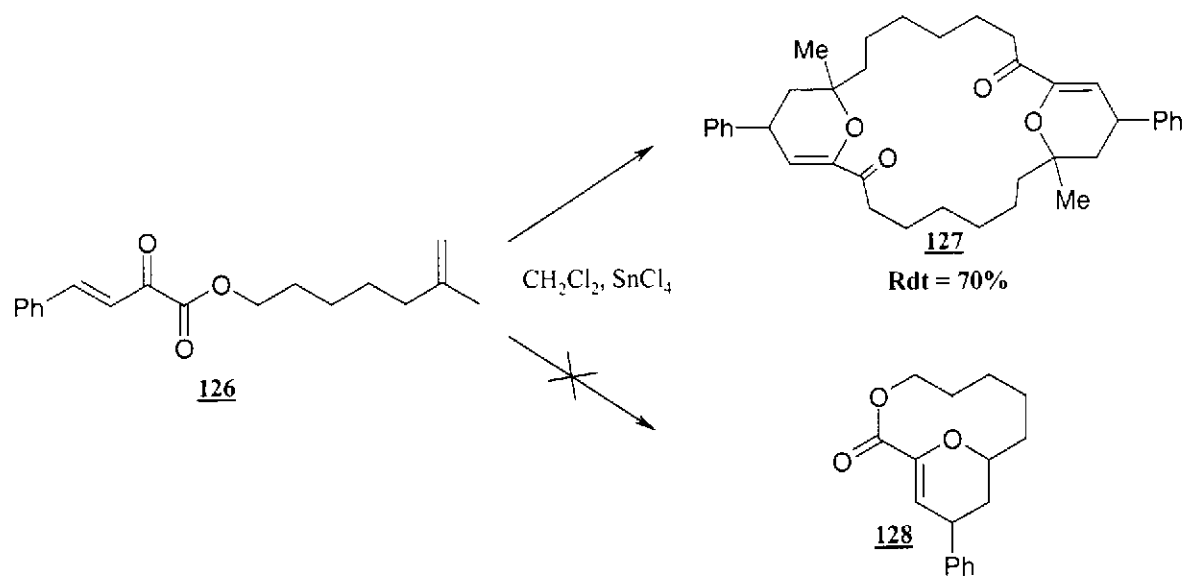


Schéma 84

III. Nos travaux

1. Cycloadditions catalysées par l'Eu(fod)₃

a) Variation sur le diénophile

C'est durant mon DEA²⁰⁹ qu'ont commencé nos premiers essais de cycloaddition d'un éther d'énol de cétone cyclique : le 1-méthoxycyclohexène. Ce dernier a été préparé à partir du diméthylacétal de la cyclohexanone suivant deux méthodes. Ainsi, parmi les nombreuses méthodes décrites de transformation d'acétals en éthers d'énols²¹⁰ nous avons retenu celles de Wohl²¹¹ et Gassmann²¹². La méthode de Wohl procède par décomposition thermique de l'acétal en milieu acide (Schéma 85).

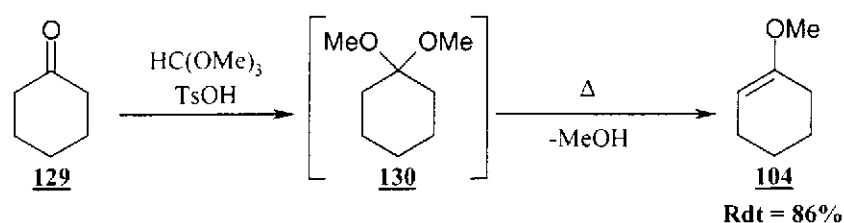


Schéma 85

Cette méthode présente l'avantage de permettre la préparation de l'éther d'énol directement à partir de la cétone, mais elle manque de reproductibilité en ce qui concerne le rendement et conduit à un mélange d'acétal **130** et d'éther d'énol **104**. L'acétal, qui peut interférer dans l'étape de cycloaddition, est éliminé par chromatographie sur gel de silice.

Compte tenu de ces inconvénients, la méthode décrite par Gassmann (Schéma 86) est une méthode de choix pour obtenir **104** de façon univoque, à partir du même acétal **130**.

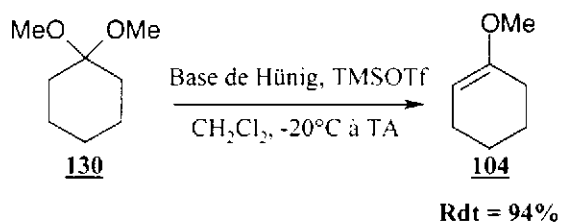


Schéma 86

Face à ce diénophile nous avons alors choisi d'utiliser des benzyldénépyruvates de méthyle comme hétérodiènes modèles. Ces derniers ont été préparés à partir de l'acide pyruvique selon la méthode décrite par Stecher et Ryder²¹³ (Schéma 87).

²⁰⁹ A. Martel, *DEA Chimie Fine Juin 1997*, Université du Maine.

²¹⁰ a) A. R. Katritzki, S. I. Bayyuk, S. Rachwal, *Synthesis* **1991**, 279-282. b) F. Barbot, P. Miginiac, *Helv. Chim. Act.* **1979**, *62*, 1451-1457. c) R. D. Miller, D. R. McKean, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 323-326.

²¹¹ R. A. Wohl, *Synthesis* **1974**, 38-40.

²¹² a) P. G. Gassman, S. J. Burns, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5574-5576. b) P. G. Gassman, S. J. Burns, K. B. Pfister, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449-1457.

²¹³ E. D. Stecher, H. F. Ryder, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4392-4395.

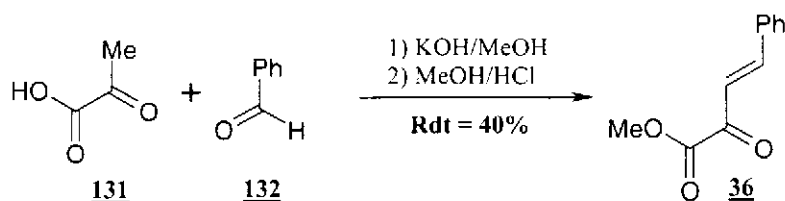


Schéma 87

Cependant, une nouvelle méthode de synthèse, en une seule étape, de ces hétérodiènes a été décrite récemment au sein de notre équipe²¹⁴ (Schéma 88).

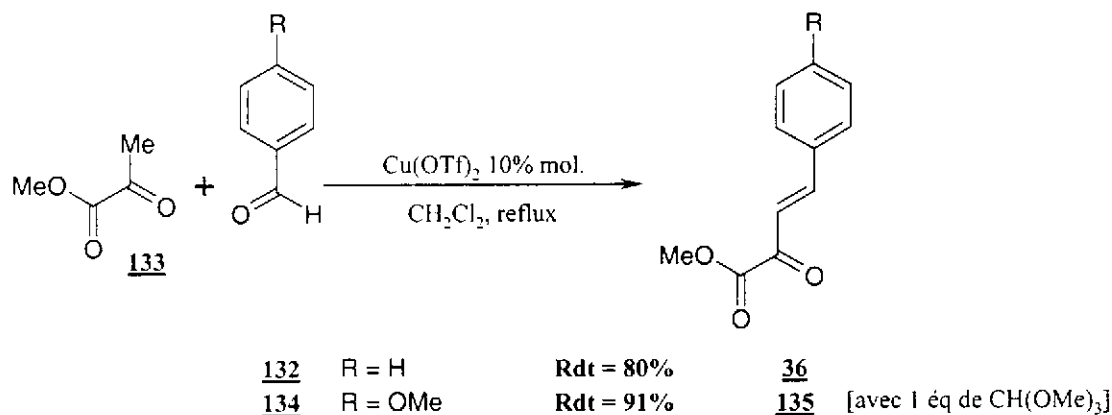


Schéma 88

Pour plus de clarté dans la suite de ce chapitre, la convention de numérotation des cycloadduits représentée Figure 22 a été choisie. Chaque type de diastéréomère est par conséquent reconnu par une lettre **a**, **b**, **c** ou **d**.

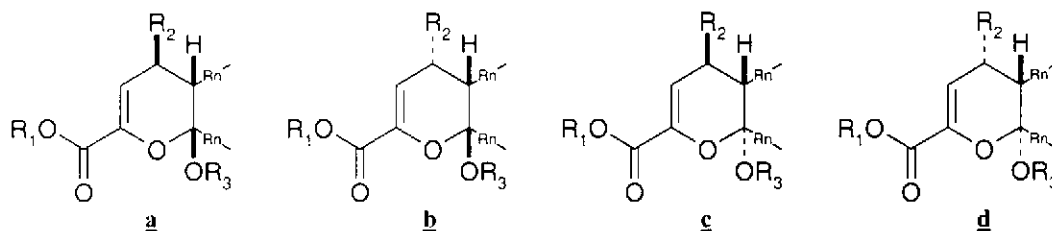


Figure 22

La cycloaddition des hétérodiènes **36** et **135** avec le méthoxycyclohexène **104** a été menée à reflux de l'éther de pétrole, en présence d'une quantité catalytique d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (Schéma 89).

²¹⁴ G. Dujardin, S. Leconte, A. Bénard, E. Brown, *Synlett* **2001**, 1, 147-149.

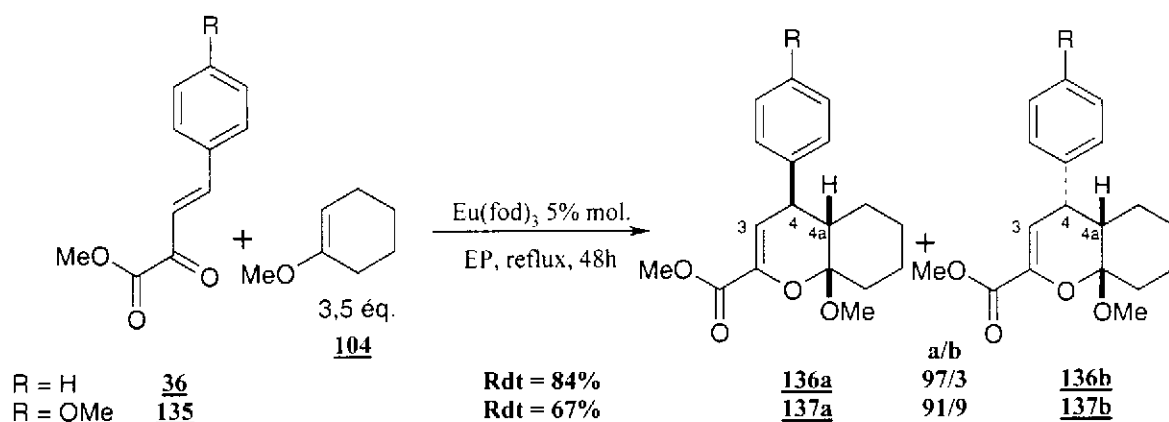


Schéma 89

Les adduits majoritaires résultent d'une approche *endo*, et sont obtenus avec une bonne sélectivité et des rendements corrects.

La configuration des adduits **136a** et **136b** a été déterminée par corrélation des effets NOE et des constantes de couplages observées. La stéréochimie des adduits **137** a été ensuite déduite par analogie des spectres RMN ^1H .

La détermination de la configuration des adduits nous a amené à étudier les différentes conformations que peuvent adopter les deux diastéréomères formés. Toute la difficulté de l'analyse réside dans le nombre important de conformères qui peuvent être obtenus avec des adduits bicycliques à jonction de cycle *cis* de ce type. En effet, si l'on considère que l'un des cycles peut adopter une conformation bateau, le nombre de conformères possibles devient très important. Par chance, seules des conformations chaises ou demi-chaises des cycles à six centres ont été observées, réduisant le nombre de conformères possibles à deux (Type I ou II) par diastéréomère (Figure 23). Dans le cas de l'adduit *endo*, la conformation de type I respecte l'effet anomère, mais place l'alkoxy acétalique et le groupement en position 4 de l'adduit en position pseudo-axiale sur le cycle dihydropyranique. On s'attend donc à observer la conformation de type II dans le cas de groupements encombrants. En revanche, dans le cas de l'adduit résultant d'une approche *exo*, on s'attend à observer la conformation de type I qui respecte l'effet anomère et place les groupements encombrants en position pseudo-équatoriale.

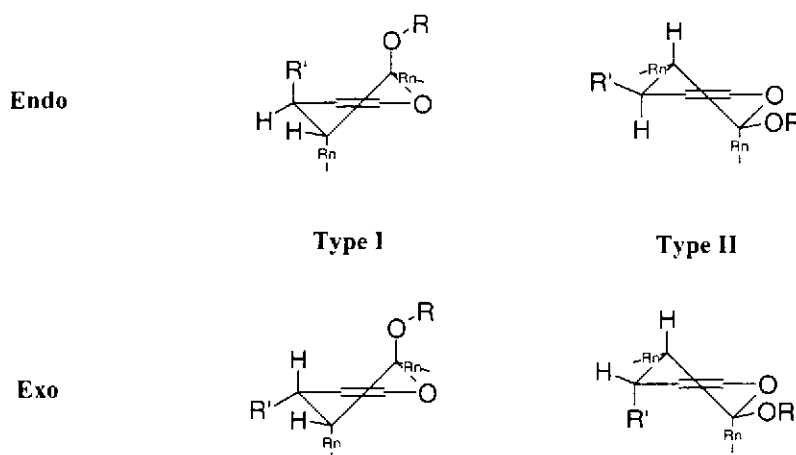


Figure 23

Ainsi, **136a** (comme **137a**) adopte une conformation de type I plaçant le méthoxy acétalique et le phényle en position pseudo-axiale confirmée, par l'effet NOE (certes faible, mais présent) entre ces deux groupements (Figure 24). L'hypothèse dans laquelle le proton H_{4a} serait en position *trans*-diaxiale avec le méthoxy acétalique et le phényle est invalidée, par l'effet NOE de 6% entre le proton H_{4a} et le phényle, et les constantes de couplage entre les protons H_3 , H_4 et H_{4a} qui traduisent une position pseudo-axiale de ces deux derniers protons (Figure 24). L'approche *endo* majoritaire est donc établie, confirmant les résultats obtenus jusqu'à présent par catalyse à l'euprium.

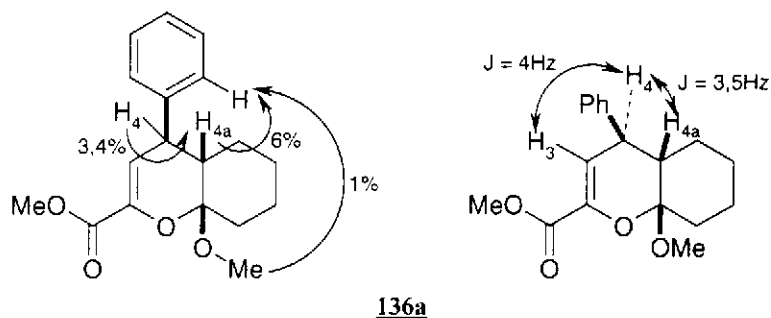
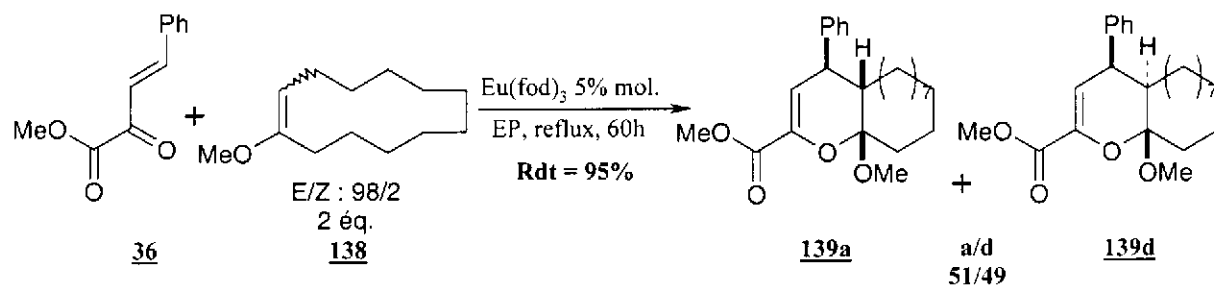


Figure 24

En revanche, la stéréochimie des adduits **136b** et **137b** a pu être confirmée par simple analyse des constantes de couplage. On remarque une constante de couplage 4J de 1,5 Hz entre H_3 et H_{4a} , caractéristique d'une position pseudo-équatoriale du proton H_{4a} . Par ailleurs, on observe une constante de couplage faible (2,5 Hz) entre les protons H_3 et H_4 , qui met en évidence une position pseudo-axiale du proton H_4 . Ceci confirme l'approche *exo* de ce produit minoritaire qui adopte une conformation de type II.

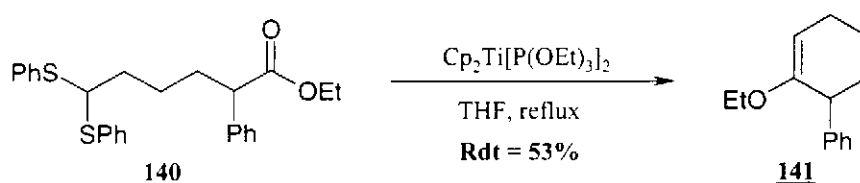
Nous avons alors tenté la cycloaddition sur un éther d'énol cyclique de plus grande taille, le 1-méthoxycyclododécène. La méthode décrite par Wohl²¹¹ a conduit à l'obtention d'un mélange de méthoxycyclododécènes E et Z dans un rapport respectif 98/2. Il semble que la cycloaddition s'effectue avec une totale sélectivité *endo* (Schéma 90). Cependant, la plus grande réactivité de l'isomère Z, formé *in situ* par isomérisation, par rapport à l'isomère E

conduit à un mélange d'adduits diastéréomères dans un rapport proche de 1/1. L'isomérisation de l'éther d'énol procède par un processus thermique en présence de l'acide de Lewis. C'est vraisemblablement ce phénomène qui est responsable du mélange de diastéréomères obtenus.



Ces résultats mettent en évidence le problème des cycles de grande taille, pour lesquels une bonne sélectivité d'approche n'est pas suffisante pour l'obtention d'un diastéréomère unique.

La maîtrise de la synthèse des éthers d'énols est un élément clé dans le contrôle de ce type de cycloaddition, surtout si l'on désire accéder à des adduits plus complexes. D'importantes avancées dans ce domaine ont été effectuées par l'équipe de Takai²¹⁵, qui a proposé une nouvelle méthode apparentée à la réaction de Mc Murry pour la formation d'éthers d'énols et de dérivés éthyléniques à partir respectivement de 1,1-dibromoesters, ou de 1,1-dibromocétones. Une variante de cette réaction a été proposée très récemment par Takeda et coll.²¹⁶ dans laquelle le dérivé dibromé est remplacé par un dithiane et le mélange Zn-TiCl₄ par un titanocène (Schéma 91). Ces travaux sont particulièrement intéressants puisqu'ils permettent d'envisager des extensions de notre stratégie de synthèse vers des diénophiles plus complexes, et qui seraient inaccessibles par les voies de synthèse traditionnelles.



Toutefois, malgré leur bonne réactivité et ces nouvelles possibilités de synthèse, l'utilisation de méthoxycycloalcènes présente une limitation. Pour mener à bien la réaction de Diels-Alder, il faut employer plusieurs équivalents de diénophile, car celui-ci se dégrade partiellement dans les conditions de la cycloaddition. L'éther d'énol s'oligomérisé partiellement entraînant généralement la libération de méthanol dans le milieu réactionnel qui peut interférer dans la réaction de Diels-Alder.

²¹⁵ a) T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4412-4414. b) K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670.

²¹⁶ M. D. Rahim, H. Sasaki, J. Saito, T. Fujiwara, T. Takeda, *Chem. Comm.* **2001**, 625-626.

Il nous a donc paru intéressant de tenter l'utilisation d'éthers d'énol silylés comme diénophiles potentiellement plus stables et ne conduisant pas à la formation de produits d'oligomérisation. Pour cela, nous avons mené une étude visant à déterminer quel groupement silylé serait le plus adapté pour ce type de réaction et conduirait aux meilleures sélectivités d'approche.

Les éthers d'énols silylés ont été préparés selon la méthode décrite par Duboudin et coll.²¹⁷ (Schéma 92) avec une variante dans le cas de l'éther d'énol *tert*-butyldiphénylesilylé **143** pour lequel la synthèse a été menée au reflux de l'acétonitrile.

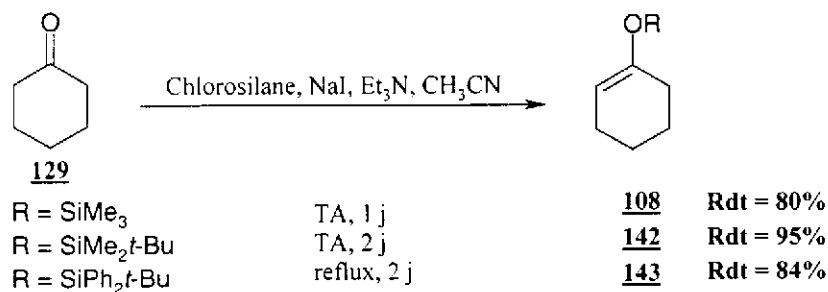


Schéma 92

La cycloaddition de ces trois éthers d'énols silylés a été menée dans différents solvants afin d'en déterminer l'influence. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 1 (Schéma 93).

	R	Adduit	Solvant	temps	T (°C)	Rendement	Sélectivité			
							a	b	c	d
1	SiMe ₃	144	EP + Toluène (1/1)	3 j	60°C	73%	69	8	16	7
2	SiMe ₃	144	EP + CHCl ₃ (6/1)	2,5 j	60°C	93%	86	6	5	3
3	SiMe ₂ <i>t</i> -Bu	145	EP	3 j	60°C	62%	97	3	0	0
4	SiMe ₂ <i>t</i> -Bu	145	EP + Toluène (1/1)	3 j	60°C	85%	84	12	4	0
5	SiMe ₂ <i>t</i> -Bu	145	EP + CHCl ₃ (6/1)	3 j	60°C	92%	93	3	4	0
6	SiPh ₂ <i>t</i> -Bu	146	EP + CHCl ₃ (6/1)	7 j	60°C	80%	98	0	2	0

Tableau 1

²¹⁷ a) P. Cazeau, F. Moulines, O. Laporte, F. J. Duboudin, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 201-204. b) P. Cazeau, F. Duboudin, F. Moulines, O. Babot, J. Dunogues, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2075-2088.

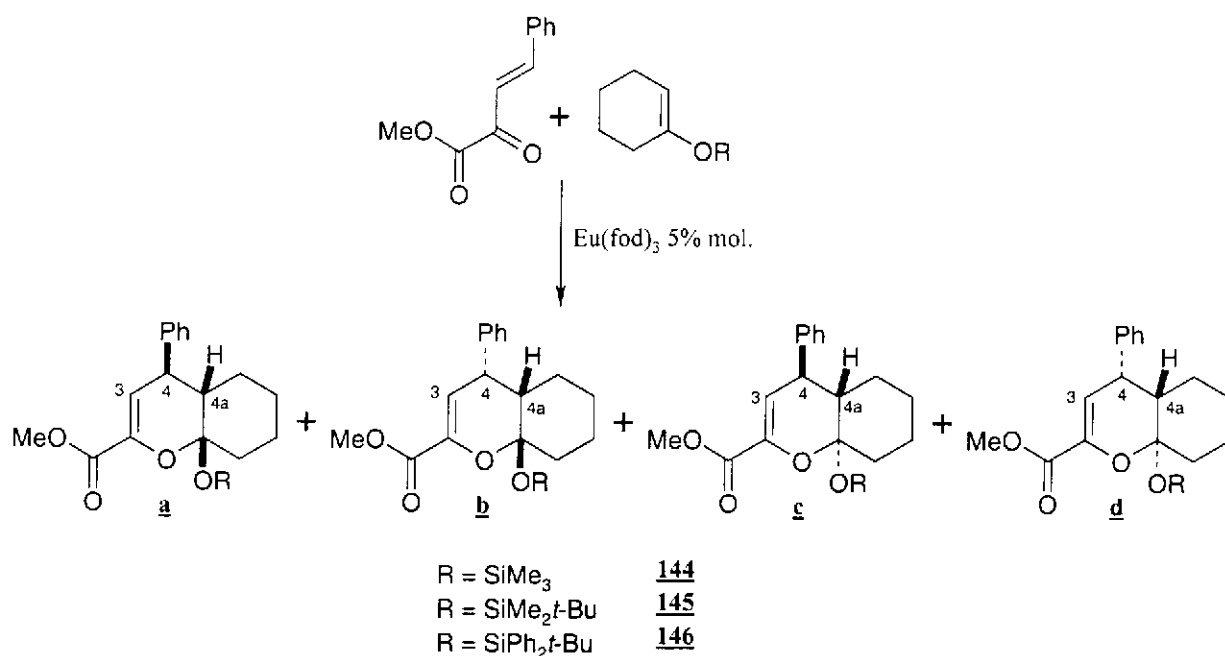


Schéma 93

La principale difficulté dans l'analyse de ces résultats a certainement été l'identification de ces différents diastéromères à partir des spectres RMN ^1H .

Le diastéromère le plus facile à identifier est l'*exo* **b**, qui adoptant toujours la conformation de type I (Figure 23) fait apparaître un couplage ^4J entre H_3 et H_{4a} . Le signal du proton H_3 a une forme caractéristique ressemblant à un triplet de constante de couplage $J=2$ Hz. En effet, le proton H_{4a} ayant une position pseudo-équatoriale et H_4 une position pseudo-axiale, les constantes de couplage $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4}$ et $^4\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_{4a}}$ sont toutes les deux proches de 2 Hz.

Dans le cas de la forme *endo* **a**, l'identification est un peu plus compliquée. En effet, ce diastéromère s'avère adopter une conformation de type I ou de type II (Figure 23) selon la nature du groupement silylé. Ainsi **144a** adopte une conformation de type I en raison de l'encombrement limité du groupement triméthylsilyloxy. Ce diastéromère fait donc apparaître des signaux RMN très proches, dans leur position et leur forme, des signaux de l'adduit **136a**. En revanche dans le cas de **145a** et **146a**, la taille du groupement silylé contraint ces adduits à adopter une conformation de type II (Figure 23). Cette conformation ne respecte pas l'effet anomère, mais permet d'éviter les interactions 1,3 diaxiales très fortes entre le phényle et les groupements portés par le silicium qui apparaîtraient dans le cas d'une conformation de type I. Cet effet complique l'identification de **145a** et **146a** dont les spectres RMN ^1H deviennent très proches de ceux de **145c** et **146c**. La ressemblance des spectres RMN ^1H des diastéromères **a** et **c** est liée aux positions *trans*-diaxiales des protons H_4 et H_{4a} dans les deux cas, entraînant une constante de couplage importante entre ces deux protons ($^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_{4a}}$ est proche de 10 Hz). La position relative des protons H_3 , H_4 et H_{4a} , et par conséquent les constantes de couplage observées, ne permettant pas l'identification des diastéromères obtenus, nous avons eu recours à d'autres techniques analytiques. Ayant obtenu **145a** sous une

forme cristalline par cristallisation dans le pentane, nous avons pu réaliser l'analyse RX de ce composé (Figure 25).

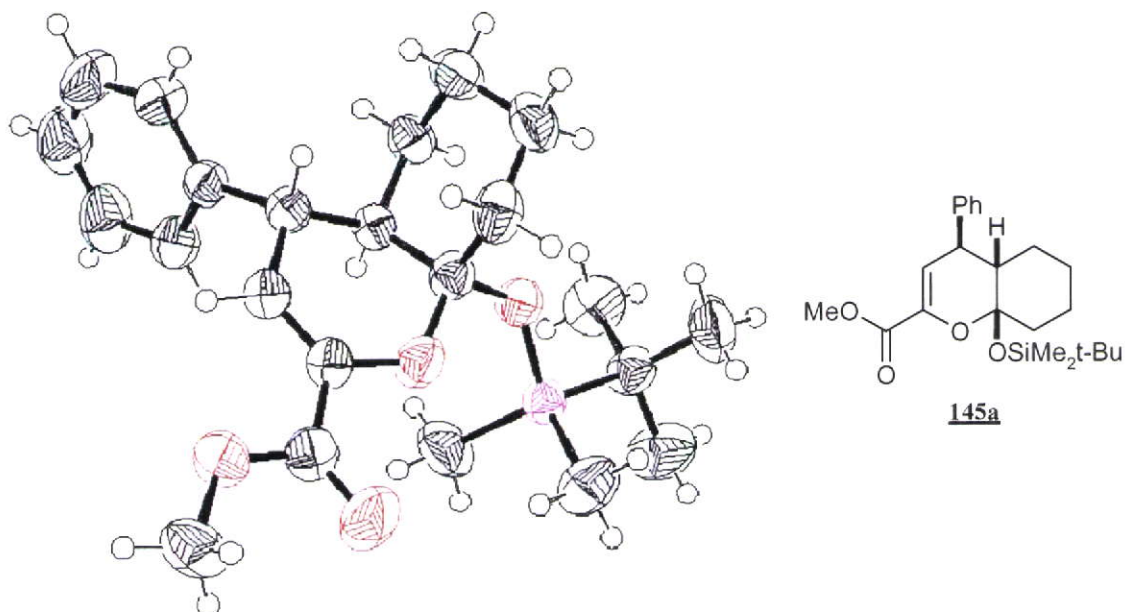


Figure 25

Des conditions de cycloaddition particulières décrites ultérieurement ont permis l'obtention de **145c** comme diastéréomère majoritaire. Ce composé a cristallisé dans le pentane, nous permettant d'en effectuer l'analyse RX (Figure 26).

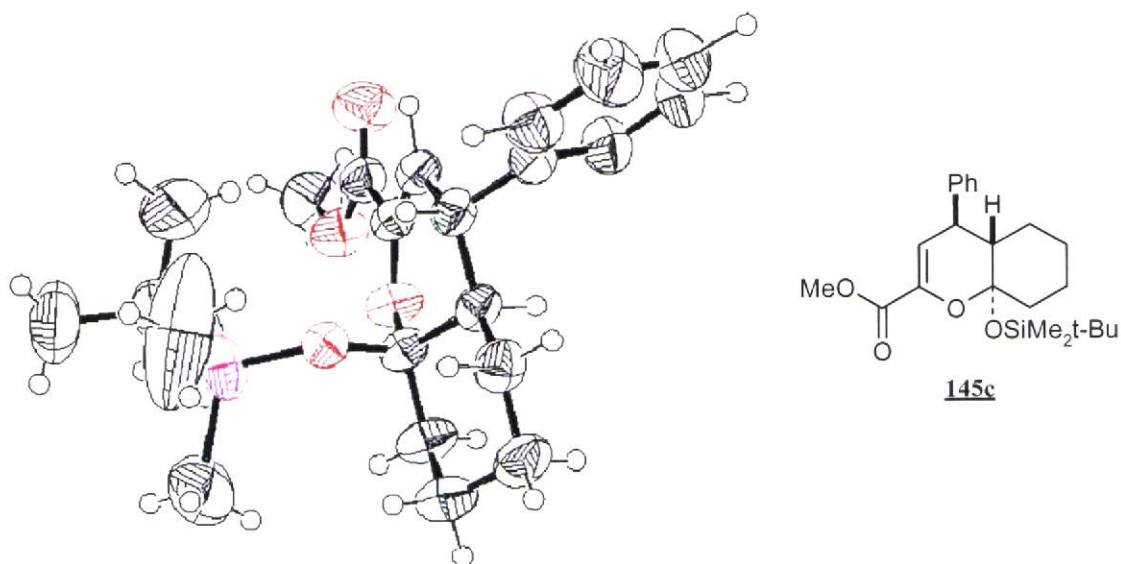


Figure 26

Suite à cette identification, un nouveau regard sur les spectres RMN ^1H obtenus fait apparaître une différence de déplacement chimique du proton H_4 entre **145a** et **145c**. Cette différence de déplacement chimique sera exploitée par la suite (dans d'autres cas de cycloaddition, sur d'autres diénophiles) pour identifier, par analogie, les formes **a** et **c**. Ainsi,

le proton H_4 du diastéréomère **c** (environ 3,2 ppm) est plus blindé que celui du diastéréomère **a** (environ 3,5 ppm). Si le blindage du proton H_4 , probablement dû à des interactions diaxiales avec l'oxygène acétalique, nous a permis d'identifier les diastéréomères dans tous les cas de cycloaddition décrits après, ce n'est pas le cas de **146c**, pour lequel un des phényles porté par le silicium a un effet déblindant sur le proton H_4 entraînant un déplacement chimique très proche de celui du proton H_4 de **146a**.

C'est pour cette raison que la mesure d'effets NOE a été nécessaire dans ce cas (Figure 27). Nous avons pu alors observer un effet Overhauser entre le proton H_4 et les protons H_6 et H_8 indiquant une jonction *cis* du bicyclic. D'autres part, aucun effet NOE entre le proton H_4 et les groupements portés par le silicium n'a été mesuré. Ce résultat confirme une relation *trans* entre le proton H_4 et le groupement silylé et que **146a** est le diastéréomère majoritairement formé lors de la cycloaddition.

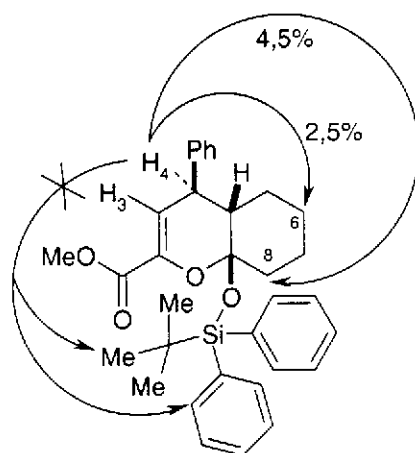


Figure 27

Le diastéréomère de type **d** (Figure 22) est la dernière forme possible de l'adduit et n'a pu être observé que pour l'adduit **144**. Ce diastéréomère est généralement absent pour deux raisons : cet adduit, provenant visiblement de l'épimérisation d'une forme **b**, résulte d'une approche qui n'est généralement pas favorisée. La seconde raison réside dans le fait que ce diastéréomère subit des interactions 1,3 diaxiales entre le groupement silyloxy et le phényle en position 4 de l'adduit. Par conséquent, même si l'épimérisation du centre acétalique est possible, la formation du diastéréomère **d** n'est généralement pas favorisée.

Le diastéréomère de type **d** est aisément reconnaissable par étude des signaux des protons H_3 et H_4 . Ainsi le spectre RMN 1H de **144d** fait apparaître le proton H_3 sous forme d'un doublet avec une constante de couplage relativement importante (5 Hz), et le proton H_4 sous forme d'un doublet de doublet à un déplacement chimique vers 3,5 ppm. Le spectre RMN 1H de **144d** paraît *a priori* semblable à celui de **144a**. Cependant ces deux diastéréomères se différencient par la constante de couplage H_4-H_{4a} qui passe de 8 Hz pour **144d** à 4,5 Hz pour **144a**. Le signal du proton H_4 apparaît donc sous forme d'un vrai doublet de doublet dans le cas de **144d** ($^3J_{H_3-H_4} = 5\text{Hz}$ et $^3J_{H_4-H_{4a}} = 8\text{Hz}$), alors qu'il ressemble à un triplet dans le cas de **144a** ($^3J_{H_3-H_4} = 4\text{Hz}$ et $^3J_{H_4-H_3} = 4,5\text{Hz}$).

Ces remarques sur l'identification des différents diastéréomères par analyse du spectre RMN ^1H de leur mélange, nous ont permis d'identifier, dans la plupart des cas, les différents diastéréomères obtenus lors des cycloadditions menées par la suite.

Après la détermination des produits obtenus, revenons sur l'analyse des résultats de cycloaddition.

Dans les cycloadditions présentées (Tableau 1), le diastéréomère *endo* **a** reste le diastéréomère majoritaire. Ce résultat est en accord avec les résultats obtenus jusqu'à présent en catalyse par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$.

La première surprise de ces cycloadditions vient en revanche de la présence des diastéréomères **c** et **d** qui ne peuvent résulter d'une simple réaction de Diels-Alder. Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer la formation de ces produits :

- La première suppose qu'il y a une épimérisation partielle sur le centre acétalique après cycloaddition.

- La seconde hypothèse suppose que la réaction de cycloaddition est partiellement non concertée. En effet, la réaction de Diels-Alder que nous engageons a un caractère très orienté. L'analyse des orbitales frontières, la BV de l'hétérodiène et la HO du diénophile, fait apparaître des différences importantes dans la taille des lobes orbitaux (Figure 28). Ceci implique, même dans l'hypothèse d'un mécanisme concerté, la formation non simultanée des deux liaisons. La liaison $\text{C}_4\text{-C}_{4a}$ se forme donc de façon plus précoce que la seconde liaison. Ce phénomène peut s'amplifier dans les solvants polaires jusqu'à conduire à la formation non concertée des deux liaisons. Le solvant polaire et la présence d'un acide de Lewis peuvent accentuer ce caractère asynchrone et favoriser la stabilisation de l'intermédiaire zwitterionique.

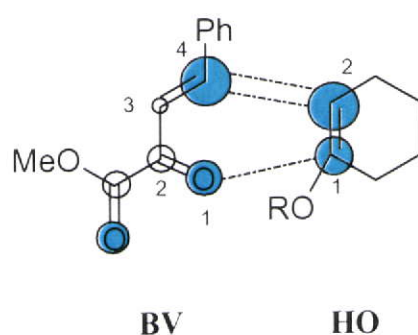


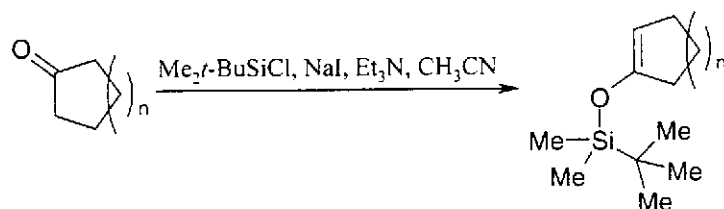
Figure 28

Il est à noter que les diastéréomères de type **c** et **d** ne sont pas obtenus dans un solvant purement apolaire (entrée 5, Tableau 1). En revanche, tous les autres solvants ou mélanges de solvants, y compris le toluène peu polaire mais polarisable, ont conduit à la formation de ces diastéréomères. Toutefois, la cycloaddition dans l'éther de pétrole en présence de faibles quantités de chloroforme a permis d'augmenter le rendement de façon significative sans diminuer la sélectivité de façon importante.

Ayant obtenu une bonne sélectivité d'approche *endo*, de bons rendements et une bonne réactivité avec le diénophile **142**, nous avons décidé de continuer notre étude avec des diénophiles analogues.

Nous avons étudié la cycloaddition d'éthers d'énols *tert*-butyldiméthylsilylés de cyclanones de différentes tailles. Le but de cette étude était d'évaluer les possibilités d'extension de notre stratégie à la synthèse de macrolactones de tailles variées.

Les éthers d'énols silylés de la cyclopentanone, cyclooctanone et cyclododécanone ont été synthétisés selon la méthode décrite précédemment²¹⁷ (Schéma 94).



n=1	<u>147</u>	Rdt = 93%	<u>150</u>
n=4	<u>148</u>	Rdt = 62%	<u>151</u>
n=8	<u>149</u>	Rdt = 90%	<u>152</u> E/Z = 75/25

Schéma 94

Les cycloadditions ont été menées dans un mélange éther de pétrole/chloroforme pour conduire aux adduits sous la forme de plusieurs diastéréomères non séparés (Schéma 95, Tableau 2).

	n	Adduit	Solvant	temps	T (°C)	Rendement	Sélectivité			
							a	b	c	d
1	1	153	EP + CHCl ₃ (6/1)	2,5 j	60°C	92%	84	9	5	0
2	4	154	EP + CHCl ₃ (6/1)	3 j	60°C	98%	53	16	31	0
3	8	155	EP + CHCl ₃ (6/1)	4,5 j	60°C	83%	13	0	11	76

Tableau 2

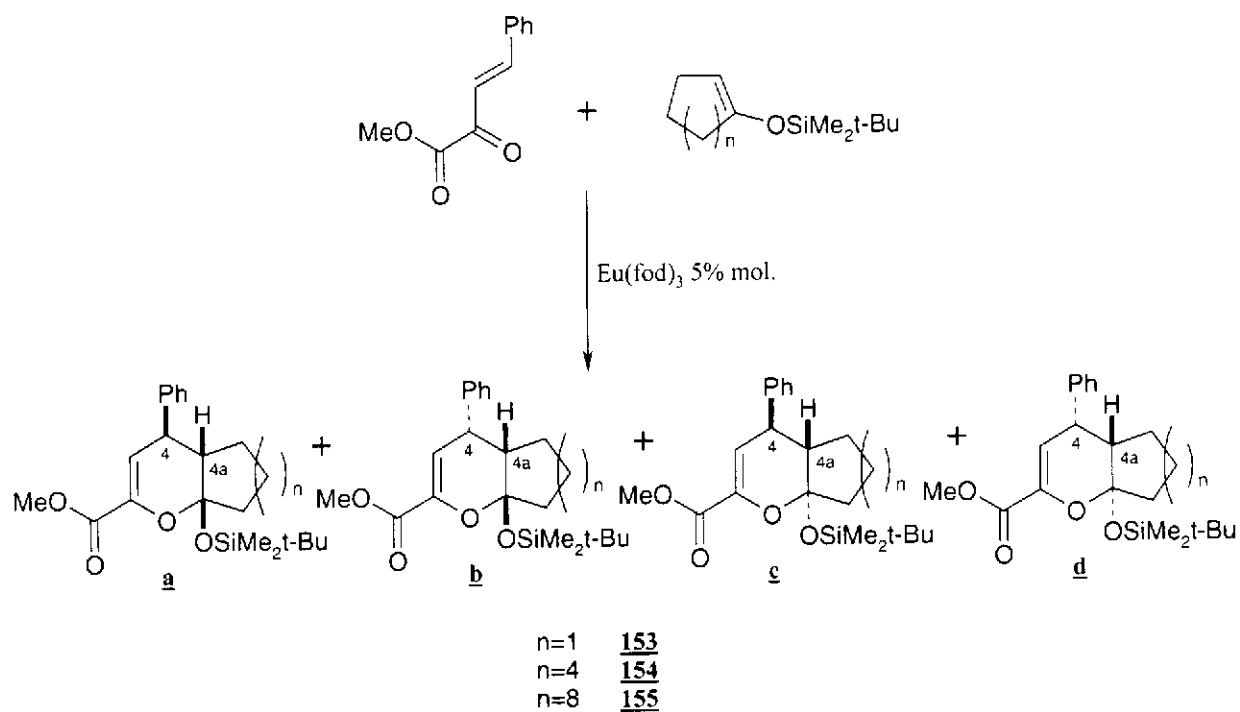


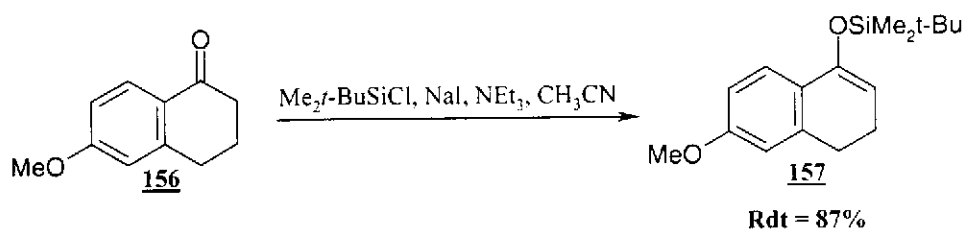
Schéma 95

Les remarques faites précédemment sur la forme et la position des signaux RMN ^1H des adduits formés à partir d'éthers d'énols silylés de la cyclohexanone ont permis d'identifier les diastéréomères des adduits **153** à **155** par analogie. Le cas de l'adduit **153** est toutefois particulier en raison de la taille du cycle, ce qui explique la conformation inattendue (proche du Type I) adoptée par **153a**.

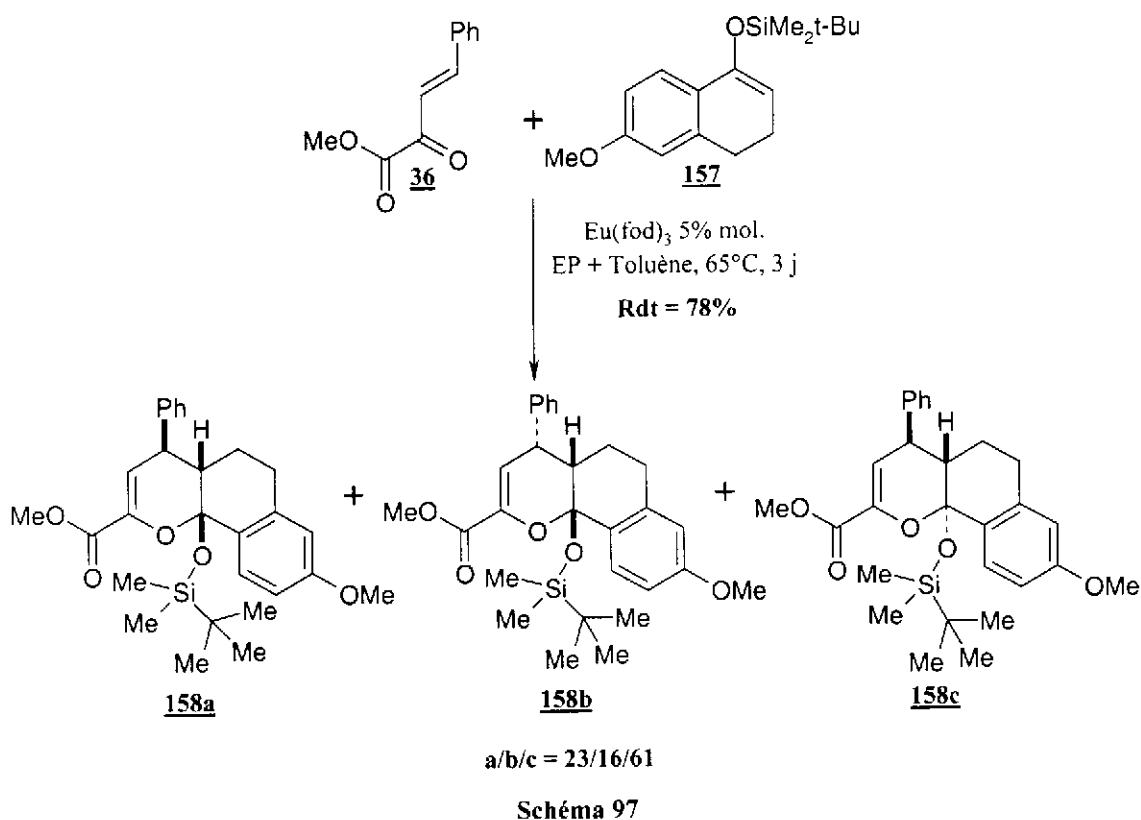
Ces conditions de cycloaddition, en catalyse par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$, ont permis l'obtention à hauts rendements des cycloadduits attendus. Si les sélectivités obtenues sont moyennes en raison d'épimérisation sur le centre acétalique, la sélectivité de formation de la liaison $\text{C}_4\text{-C}_{4a}$ est correcte. Ce résultat reste donc intéressant dans l'hypothèse d'une synthèse conduisant à la perte de stéréogénicité du centre acétalique, comme c'est le cas pour notre stratégie d'accès aux macrolactones.

Afin d'évaluer l'effet de substituants aromatiques sur l'éther d'énol silylé et afin d'étudier la réactivité vis-à-vis d'éthers d'énols plus complexes, nous avons réalisé la cycloaddition avec un éther d'énol silylé d'une tétralone.

L'éther d'énol silylé de la méthoxytétralone **157** a été préparé selon la méthode précédemment décrite²¹⁷ (Schéma 96).



La cycloaddition a été réalisée avec un rendement de 78%. Trois diastéréomères sont obtenus, avec, cette fois encore, épimérisation sur le centre acétalique qui devient dans ce cas prépondérante (Schéma 97).



Ces essais sur des diénophiles plus élaborés se sont poursuivis avec la cycloaddition des deux éthers d'énols silylés régioisomères de la 2-méthylcyclohexanone, préparés selon la littérature.

Nos conditions habituelles de formation d'éthers d'énol silylé sont des conditions sélectives qui conduisent à la formation majoritaire de l'éther d'énol silylé le plus substitué (**160a**). Un mélange de **160a** et **160b** dans un rapport 9/1 a été préparé par cette méthode (Schéma 98).

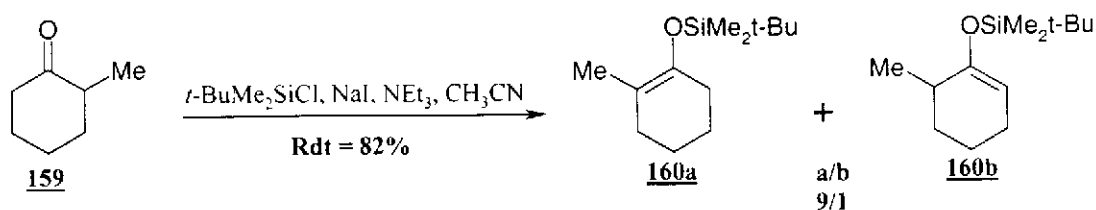


Schéma 98

La cycloaddition menée sur le mélange **160a+160b** obtenu a conduit aux seuls diastéréomères **161a** et **162a** (Schéma 99). Ces résultats sont très encourageants puisqu'ils conduisent à une sélectivité *endo* totale pour les deux diénophiles régioisomères **160a** et **160b**. Le phénomène d'épimérisation précédemment observé n'est pas présent dans ce cas, malgré les conditions opératoires soutenues (reflux du toluène). De plus, lors de la formation de **162a**, la création des trois centres stéréogènes est totalement contrôlée par le centre préexistant.

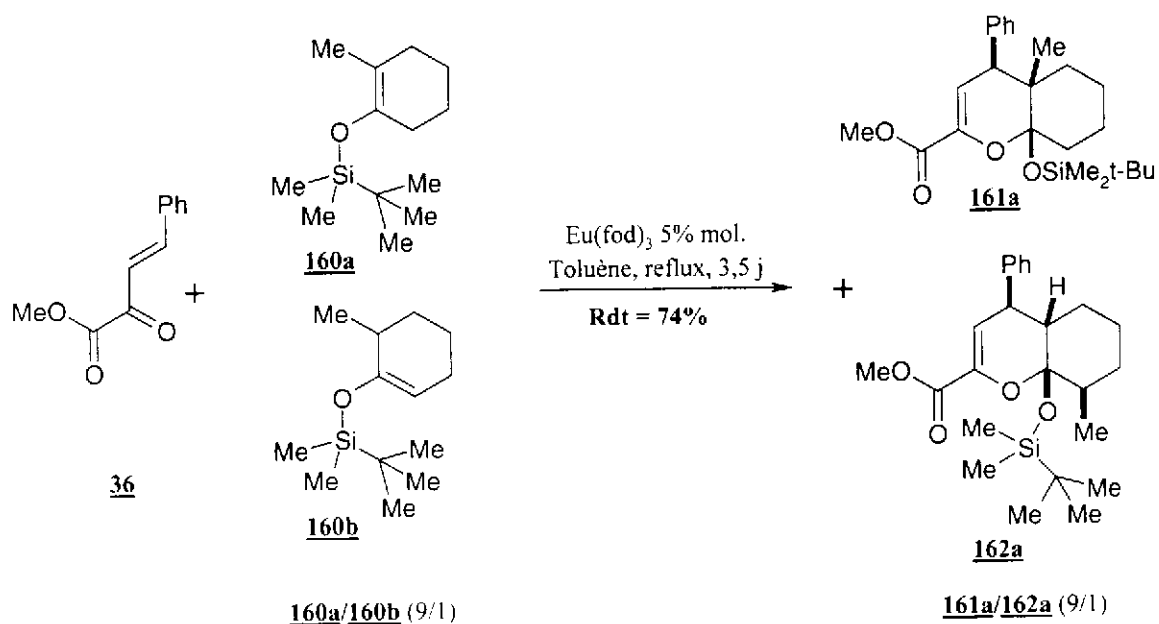


Schéma 99

Sur ce dernier constat très encourageant, nous avons alors préparé **160b** à partir de l'énolate cinétique de la 2-méthylcyclohexanone, par traitement de l'énolate par le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle selon la méthode utilisée par Yamamoto et coll.²¹⁸ (Schéma 100).

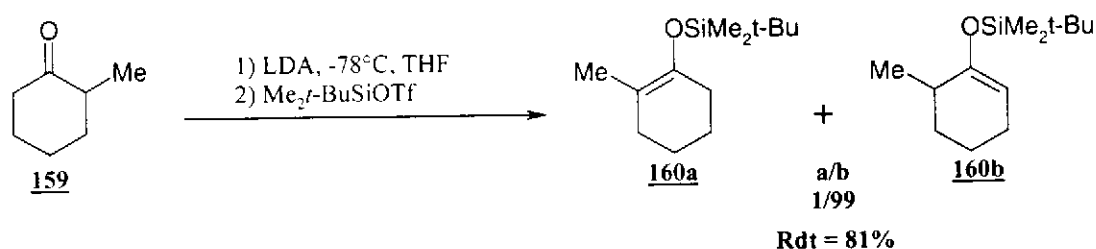


Schéma 100

²¹⁸ K. Ishihara, H. Nakamura, S. Nakamura, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6444-6445.

La cycloaddition de **160b** (Schéma 101) a conduit à un résultat inattendu, puisqu'il se produit une isomérisation prépondérante de l'éther d'énol dans les conditions de la cycloaddition. Ce phénomène d'isomérisation a déjà été observé précédemment en milieu acide^{218,219}. Malgré ce phénomène parasite, on remarque que seuls trois diastéréomères sont obtenus. Les trois adduits obtenus résultent d'une approche *endo* avec épimérisation sur le centre acétalique pour **162c**. Lors de la formation de **162a** et **162c**, le transfert de chiralité par l'éther d'énol silylé **160b** est total, conduisant à un contrôle relatif total du centre C₈.

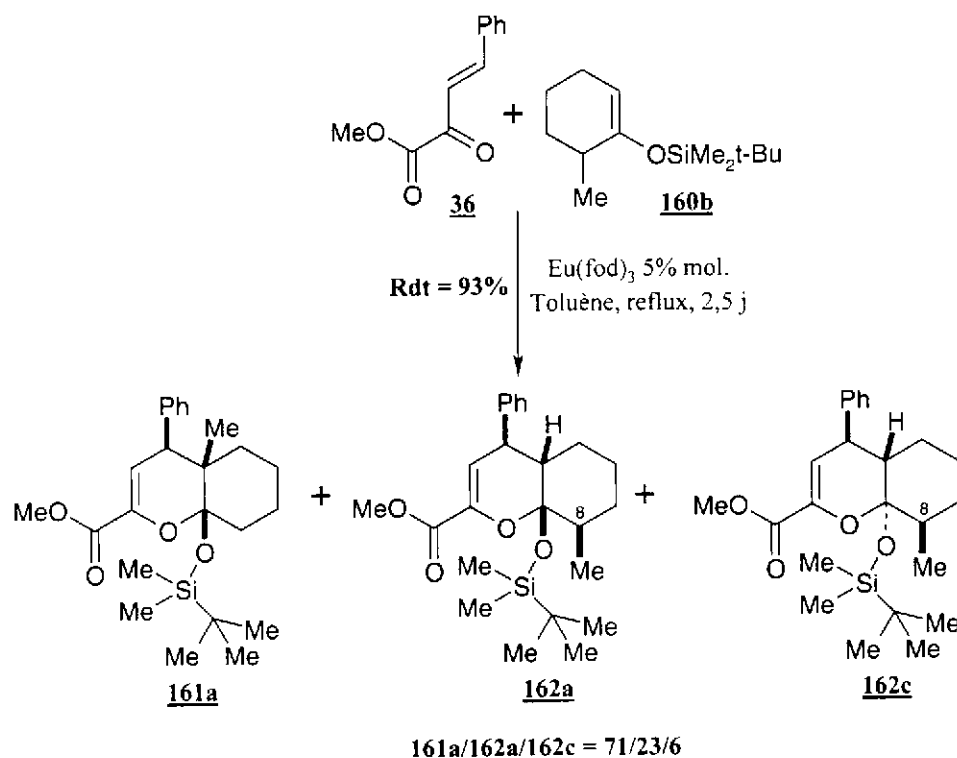


Schéma 101

L'identification des produits obtenus a nécessité des expériences NOE afin d'établir la configuration des différents centres stéréogènes et notamment celle du centre C₈ (Figure 29).

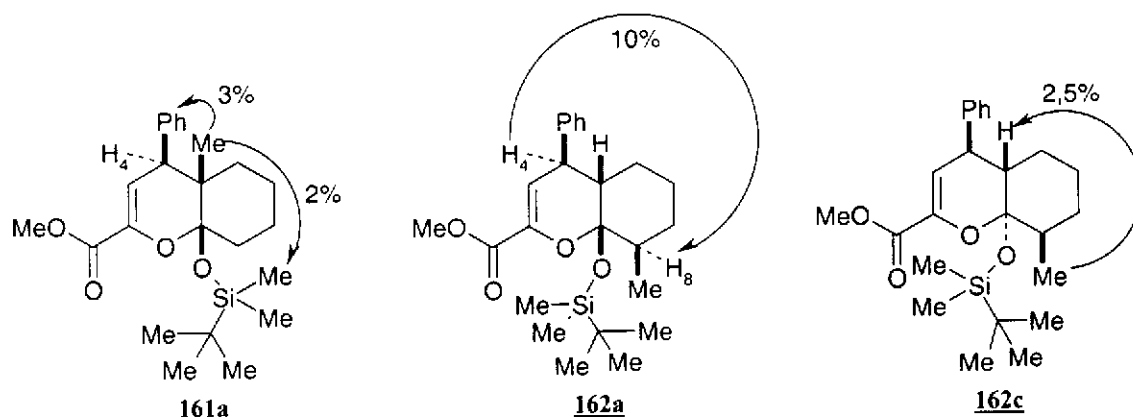


Figure 29

²¹⁹ A. Deyne, G. Dujardin, M. Mammeri, J.-M. Poirier, *Synth. Comm.* **1998**, *28*, 1817-1821.

Ainsi, la saturation du méthyle angulaire de **161a** a permis de mettre en évidence de façon non ambiguë la nature de l'adduit obtenu.

Concernant les adduits **162a** et **162c**, les spectres RMN ^1H obtenus ont montré une grande similitude avec ceux de **145a** et **145c**, nous permettant d'élucider la stéréochimie de trois des quatre centres stéréogènes. Les effets Overhauser observés (Figure 29) ont alors permis d'éclaircir la stéréochimie du centre C_8 pour **162a** et **162c**, montrant un contrôle total par ce centre.

Les travaux de Yamamoto et coll. (Schéma 102) cités précédemment²¹⁸ peuvent, compte tenu de nos résultats, nous permettre d'envisager des extensions asymétriques à ce type de cycloadditions.

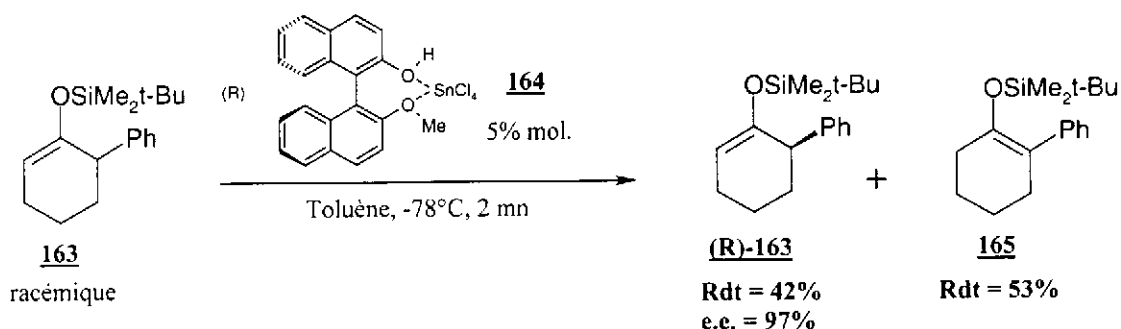


Schéma 102

Si des essais de ce type n'ont pas pu être réalisés à ce jour, un essai de cycloaddition diastéréosélective mettant en jeu un éther d'énol chiral a toutefois été effectué pendant mon DEA²⁰⁹. **166** a été synthétisé par transacétalisation du diméthoxycyclohexane par le (R)-lactate de méthyle, puis décomposition thermique de l'acétal mixte formé.

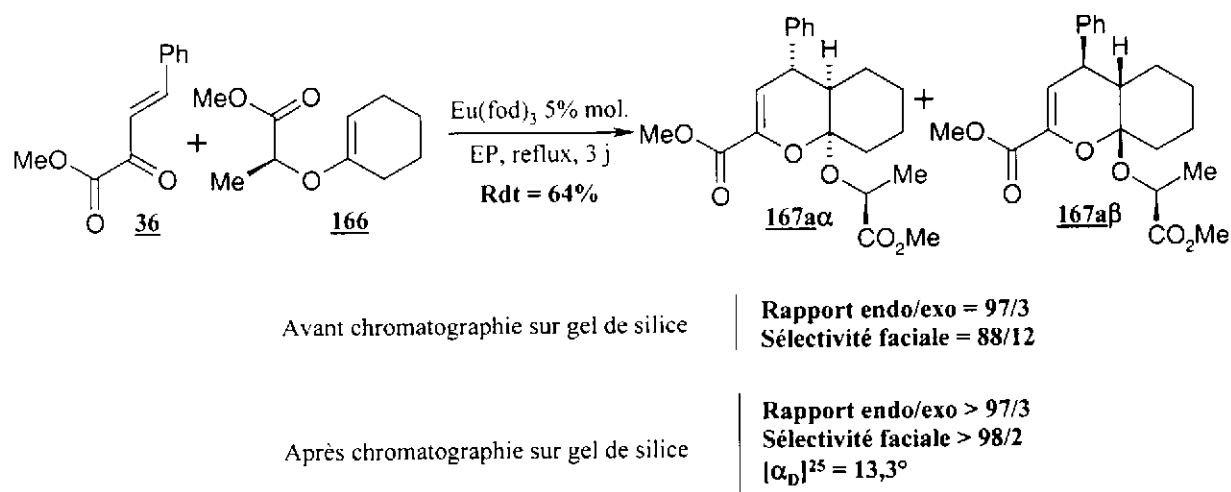


Schéma 103

La réaction d'hétéro Diels-Alder conduit à un diastéréomère très majoritaire (**167a α** ou **167a β**), obtenu pur après chromatographie sur gel de silice. D'autres résultats de

cycloaddition asymétrique encourageants ont pu être obtenus en faisant porter l'auxiliaire chiral par l'hétérodiène. L'hétérodiène **168** a été préparé selon la méthode développée au sein de notre équipe¹⁸⁸. La cycloaddition de cet hétérodiène optiquement actif avec le diénophile **142** conduit à des sélectivités *endo/exo* et faciales (déterminées par RMN ¹H) satisfaisantes (Schéma 104). La RMN ¹H n'a toutefois pas permis de déterminer la nature α ou β de l'adduit majoritaire.

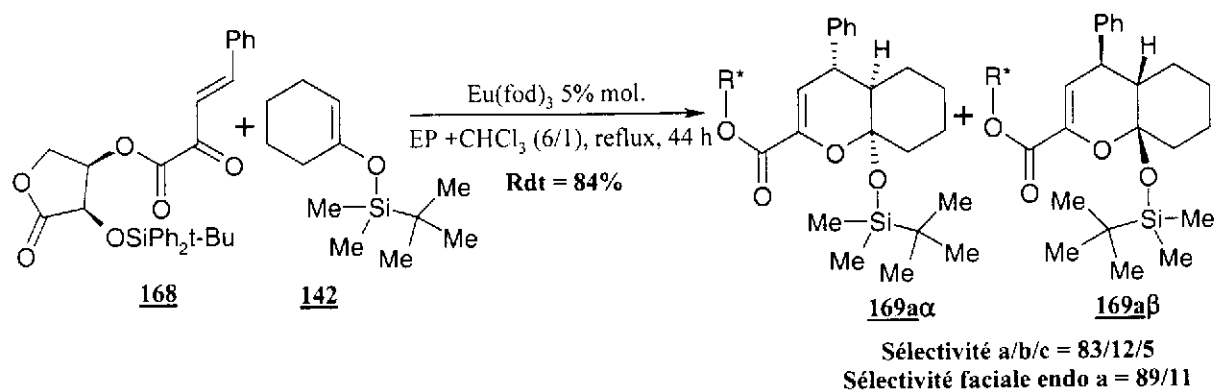


Schéma 104

Suite à cette étude modèle nous nous sommes intéressés à des hétérodiènes alkoxysubstitués de type **29** permettant l'obtention de la fonction hydroxyle attendue en position 7 de la lactone cible après déprotection (Schéma 105).

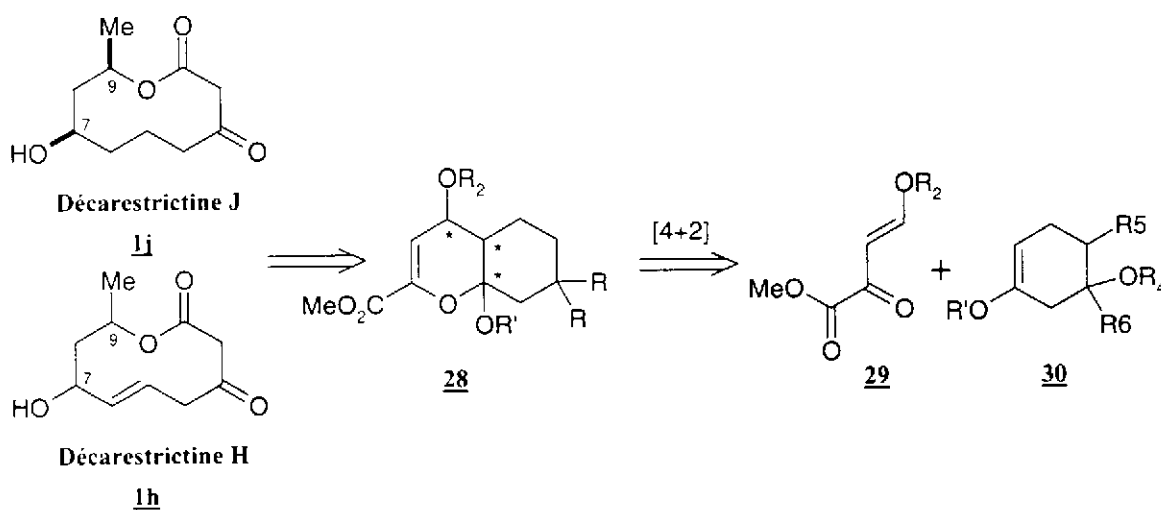


Schéma 105

b) Variation sur la structure de l'hétérodiène et tentatives de synthèse de nouveaux hétérodiènes

Nous nous sommes intéressés à la cycloaddition des alkoxyéthylèneacrylates de méthyle **57** et **60** bien connus au sein de notre équipe¹⁹¹.

Ces 1-oxabutadiènes sont préparés par réaction entre l'éther vinylique correspondant et le chlorure d'oxalyle (Schéma 106), suivi d'un traitement par le méthanol en présence de triéthylamine.

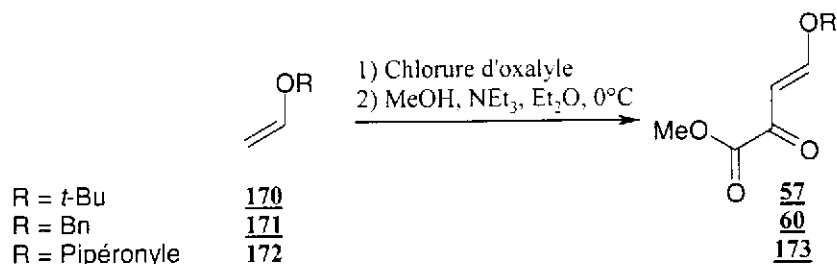


Schéma 106

La réaction de Diels-Alder menée sur **60** et **173** et avec le diénoophile **142** n'a conduit qu'à de faibles rendements et des sélectivités d'approche moyennes (Schéma 107, Tableau 3).

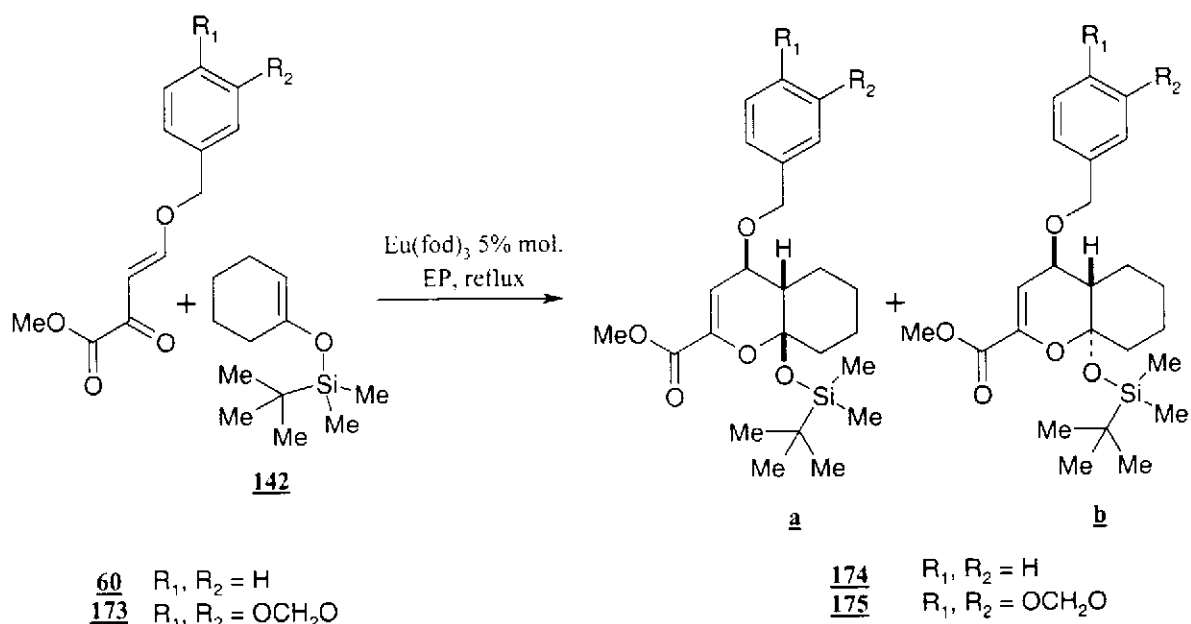


Schéma 107

	R ₁ , R ₂	Hétérodiène	Adduit	Temps de réaction	Rendement	Sélectivité	
						a	b
1	H, H	60	174	7 jours	19%	87	13
2	OCH ₂ O	173	175	3 jours	38%	86	14

Tableau 3

La tentative de cycloaddition de l'hétérodiène **57** avec le même éther d'énol silylé **142** n'a pas permis l'obtention de l'adduit attendu (Schéma 108), et ce n'est qu'au reflux du toluène que cet hétérodiène a conduit à un produit de cycloaddition avec le méthoxycyclohexène **104** (Schéma 109).

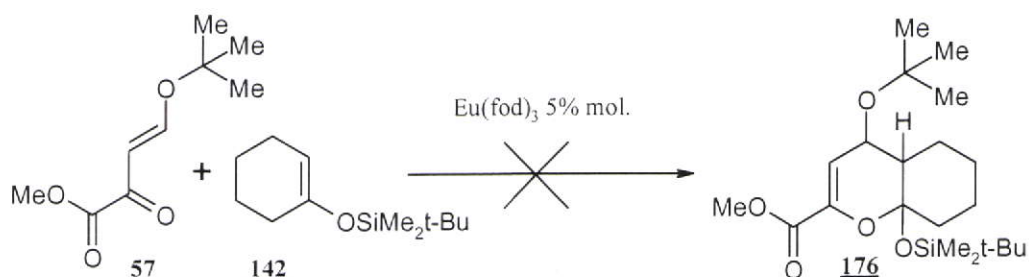


Schéma 108

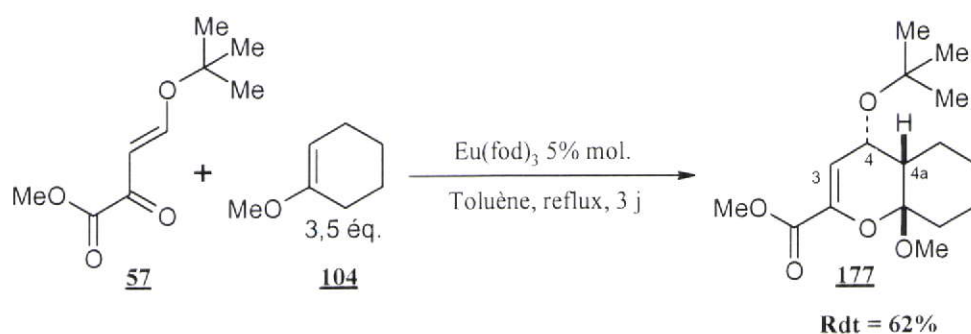


Schéma 109

Le spectre RMN ^1H de l'adduit **174**, obtenu sous forme d'un diastéréomère unique, fait apparaître le couplage ^4J , entre les protons H_3 et H_{4a} , caractéristique de l'approche *exo*. Ayant obtenu ce produit sous une forme cristalline après chromatographie sur gel de silice puis cristallisation dans un mélange eau-méthanol, son analyse RX a été effectuée confirmant l'approche *exo* (Figure 30).

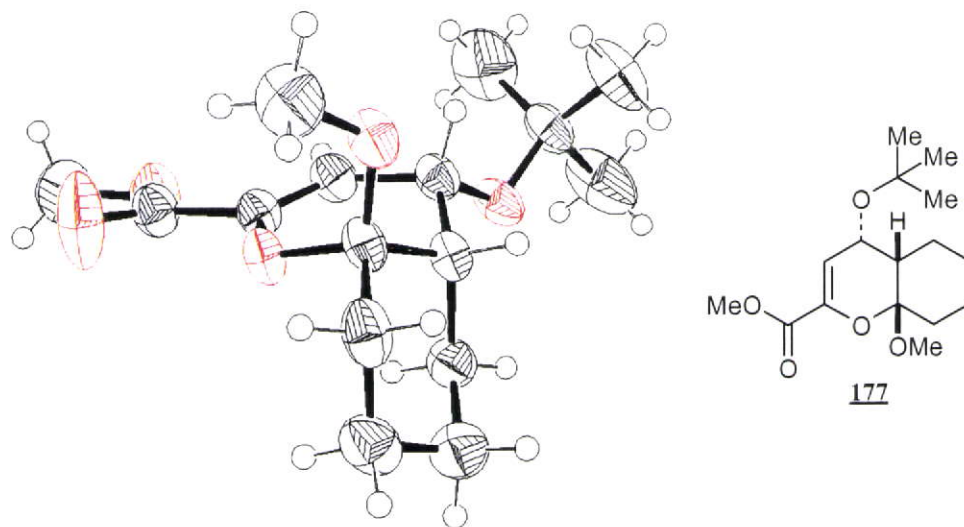
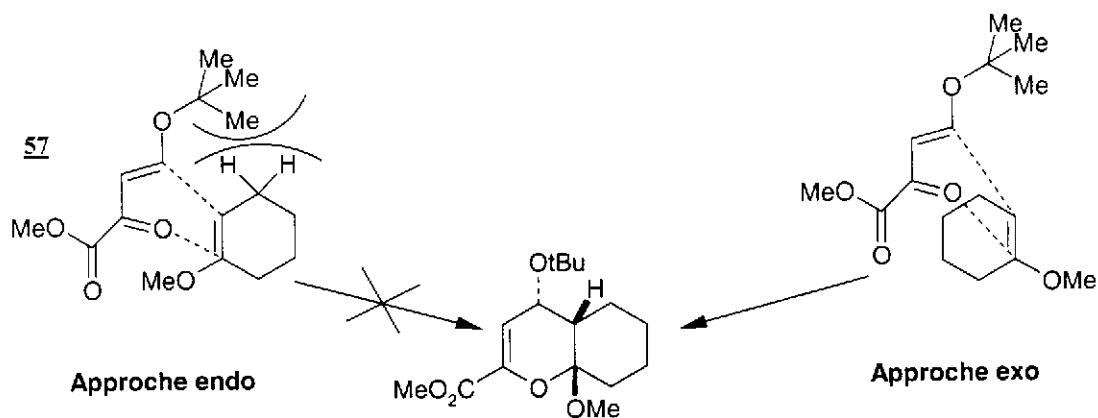


Figure 30

Cette approche est surprenante en catalyse par les sels d'euprium, une approche *endo* majoritaire étant habituellement observée. Ce résultat et la sélectivité totale obtenue s'expliquent par des interactions stériques importantes entre le *tert*-butyle et le cycle de l'éther d'énol, empêchant l'approche *endo* (Schéma 110). L'interdiction de cette approche contraint à une approche *exo* inhabituelle qui nécessite toutefois des conditions thermiques plus poussées, puisque l'on doit se placer dans ce cas au reflux du toluène pour obtenir la cycloaddition.



De telles interactions stériques sont liées à la conformation univoque *s-trans* décalée adoptée par l'hétérodiène **57**. Effet une étude théorique menée par Leibold et Oberhammer²²⁰ sur le *tert*-butylvinyléther a démontré qu'il ne peut adopter une conformation *syn*-périplanaire (Figure 31) en raison d'interactions stériques très fortes avec le vinyle. La conformation anticlinale dont l'angle dièdre (C=C-O-C) est égale à 170° est préférée à la conformation antipériplanaire pour laquelle le recouvrement orbitalaire entre les doublets non-liants et la double liaison est moins bon. C'est également le cas pour notre hétérodiène qui subit exactement le même type d'interactions, sa substitution en *trans* ayant peu d'influence sur sa conformation.

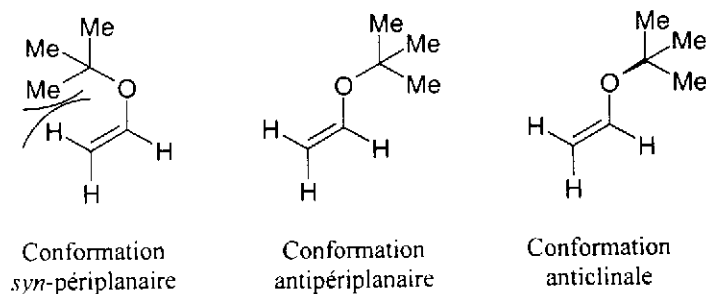


Figure 31

Ce résultat de cycloaddition est très intéressant en ce qui concerne la sélectivité, toutefois le rendement obtenu reste moyen et l'impossibilité d'utiliser un éther d'énol silylé avec l'hétérodiène **57** est une sérieuse limitation. Nous avons donc tenté de trouver d'autres

²²⁰ C. Leibold, H. Oberhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1533-1537.

hétérodiènes dont le comportement se rapprocherait davantage de celui du benzylidène pyruvate de méthyle.

Les résultats décrits par Schmidt^{183,221} avec un 1-oxabutadiène porteur d'un groupement thiophényle en position 3 (Schéma 63) nous ont amené à étudier la cycloaddition de ce type d'hétérodiène. Malheureusement, seule la dégradation des produits de départ a été observée.

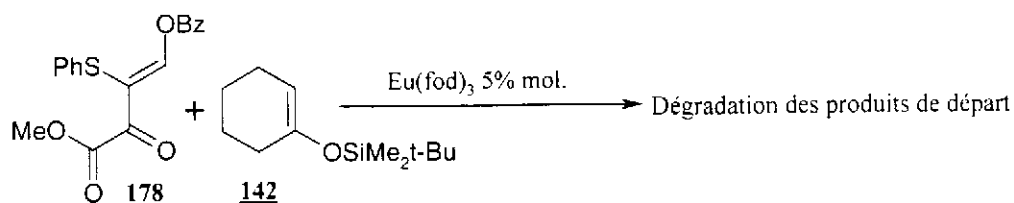


Schéma 111

Nous avons alors tenté de préparer les nouveaux hétérodiènes **181** et **182** (Schéma 112). Malheureusement, aucune des méthodes tentées ne nous a permis de synthétiser ces composés. Par exemple, la méthode employée par notre équipe avec les éthers vinyliques, n'est pas applicable aux carboxylates de vinyle, beaucoup moins nucléophiles que les éthers correspondants (Schéma 112).

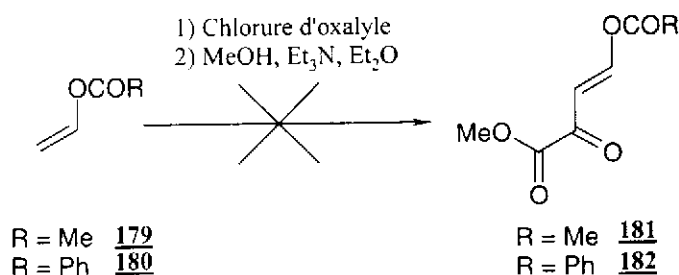


Schéma 112

Confrontés à l'échec des nombreuses stratégies d'accès aux hétérodiènes **181** et **182** mises en œuvre, et qui ne peuvent être toutes décrites ici, nous nous sommes intéressés à l'hétérodiène **183** (Figure 32) qui doit permettre l'introduction d'une fonction hydroxyle masquée.

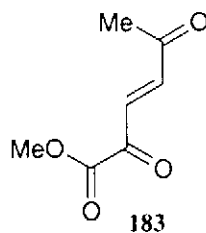
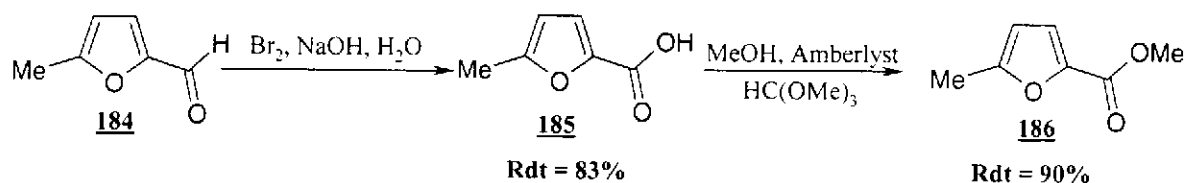


Figure 32

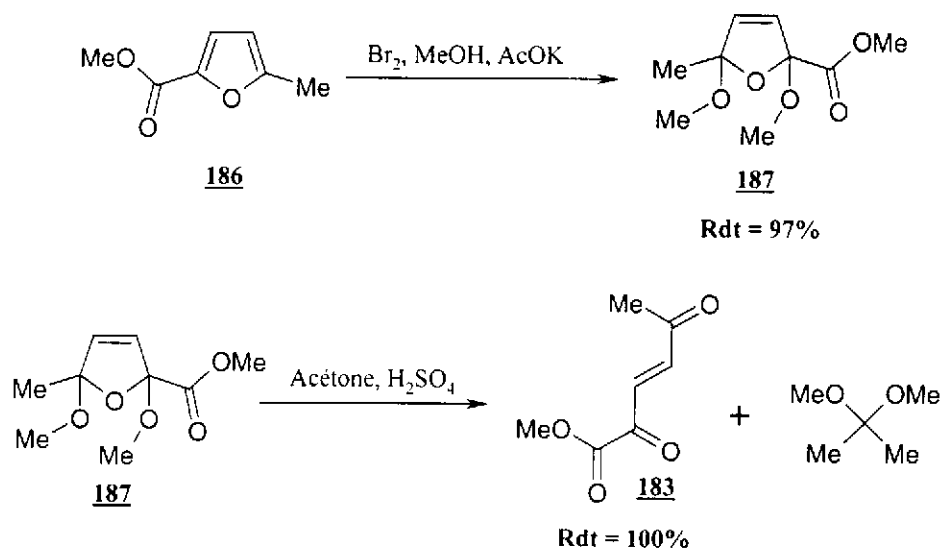
L'hétérodiène **183** a été préparé en quatre étapes à partir du 5-méthylfurfural **184**. L'oxydation de **184** par l'hypobromite de sodium formé *in situ* a été réalisée selon la méthode

²²¹ S. Apparao, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1987**, 896-899.

décrite par Shapiro et coll.²²² (Schéma 113). L'acide formé a été estérifié selon la méthode de Petrini et coll.²²³, employant l'amberlyst 15 comme catalyseur (Schéma 113). Nous avons amélioré le rendement de cette étape d'estérification par ajout d'orthoformiate de méthyle qui joue le rôle de capteur d'eau et favorise par conséquent le déplacement de l'équilibre.



A ce stade, le cycle furanique a été oxydé par un traitement au brome selon une méthode inspirée de Levisalles²²⁴ (Schéma 114), en évitant l'étape finale de lavage acide qui conduit à un mélange de produits et à une dégradation partielle. On obtient ainsi, avec un haut rendement, le diacétal **187** qui peut alors être transformé en **183** par transacétalisation à haut rendement avec l'acétone (Schéma 114). Nous sommes donc parvenus à une synthèse à haut rendement et en 5 étapes du nouvel hétérodiène **183**.



Compte tenu de l'importante réactivité de l'hétérodiène **183**, la cycloaddition avec l'éther d'énol silylé **142** a été menée à température ambiante en présence d'une quantité catalytique d'Eu(fod)₃ (Schéma 115). **183** étant peu soluble dans l'éther de pétrole en raison de sa polarité, la cycloaddition a été menée dans le toluène.

²²² Y. M. Shapiro, O. P. Pustovarova, E. Baum, V. G. Vul'nevich, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans.)* **1982**, *18*, 1132-1136.

²²³ M. Petrini, R. Ballini, E. Marcantoni, G. Rosini, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 847-854.

²²⁴ J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 997-1003.

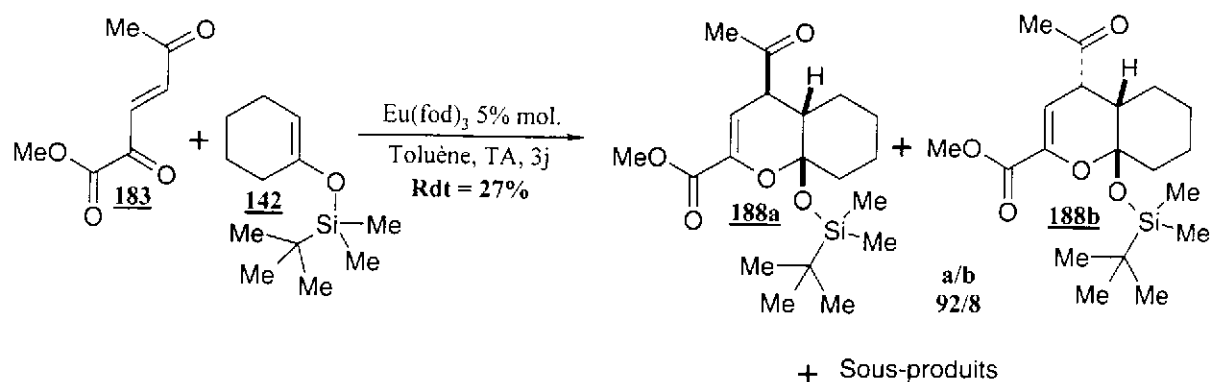


Schéma 115

La sélectivité d'approche obtenue est satisfaisante, mais le rendement est très modeste. Ce faible rendement est principalement dû à la formation de sous-produits de structures visiblement très proches de celle de **188** mais difficilement identifiables.

A l'issue de ces essais, il apparaît que nous n'avons pas pu trouver d'hétérodiène 4-alkoxysubstitué conduisant à la cycloaddition *endo*-sélective et à haut rendement avec un éther d'énol silylé et notre meilleur résultat de cycloaddition est celui ayant conduit à **177** avec une sélectivité *exo* totale (Schéma 109).

Toutefois, l'approche *exo* n'étant pas l'approche habituellement favorisée en catalyse par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$, nous avons souhaité étudier d'autres modes catalytiques en espérant améliorer le rendement de cette cycloaddition.

2. Etude d'un mode catalytique alternatif

a) Recherche d'un catalyseur adapté à notre cycloaddition

Différents modes catalytiques bien connus en hétérocycloaddition de Diels-Alder ont été tentés pour réaliser la cycloaddition de **57** et **104** (ZnCl_2 ¹⁷⁶, TMSOTf ¹⁹⁰, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$). Malheureusement, ces tentatives n'ont conduit qu'à la dégradation des produits de départ. En revanche, l'emploi d'une quantité catalytique de SnCl_4 à basse température a permis l'augmentation du rendement de façon significative (Schéma 116). Comme en catalyse par $\text{Eu}(\text{fod})_3$, le diastéréomère *exo* est formé avec une sélectivité totale d'approche.

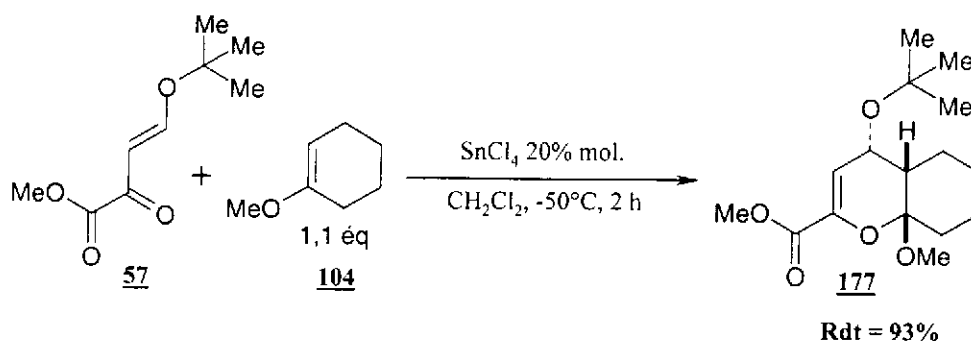


Schéma 116

Les travaux de Sera et coll.¹⁸⁵ mis à part, SnCl_4 n'est pas habituellement utilisé en quantité catalytique dans ce type de réaction. On remarquera que ces conditions de cycloaddition à basse température permettent de diminuer le nombre d'équivalents d'éther d'énol à 1,1 éq ainsi que le temps de réaction de façon très sensible.

Compte tenu des apports indéniables de ce mode catalytique, nous avons décidé de l'étudier de façon approfondie. L'étude modèle précédemment décrite a donc été entièrement reprise.

b) Etude de la cycloaddition du benzylidèneypyruvate de méthyle avec différents diénophiles cycliques en catalyse par SnCl_4 .

Lors de cette étude, nous avons réalisé la cyclisation d'éthers d'énols silylés de cétones cycliques catalysée par SnCl_4 . L'utilisation de SnCl_4 en quantité catalytique dans ce type de cycloaddition n'est pas habituelle surtout en présence d'éther d'énols silylés. Ces conditions douces à basse température ont permis d'effectuer la réaction sans affecter le groupement silylé. La cycloaddition du benzylidèneypyruvate de méthyle **36** a été tout d'abord réalisée avec différents éthers d'énols cycliques (Schéma 117, Tableau 4).

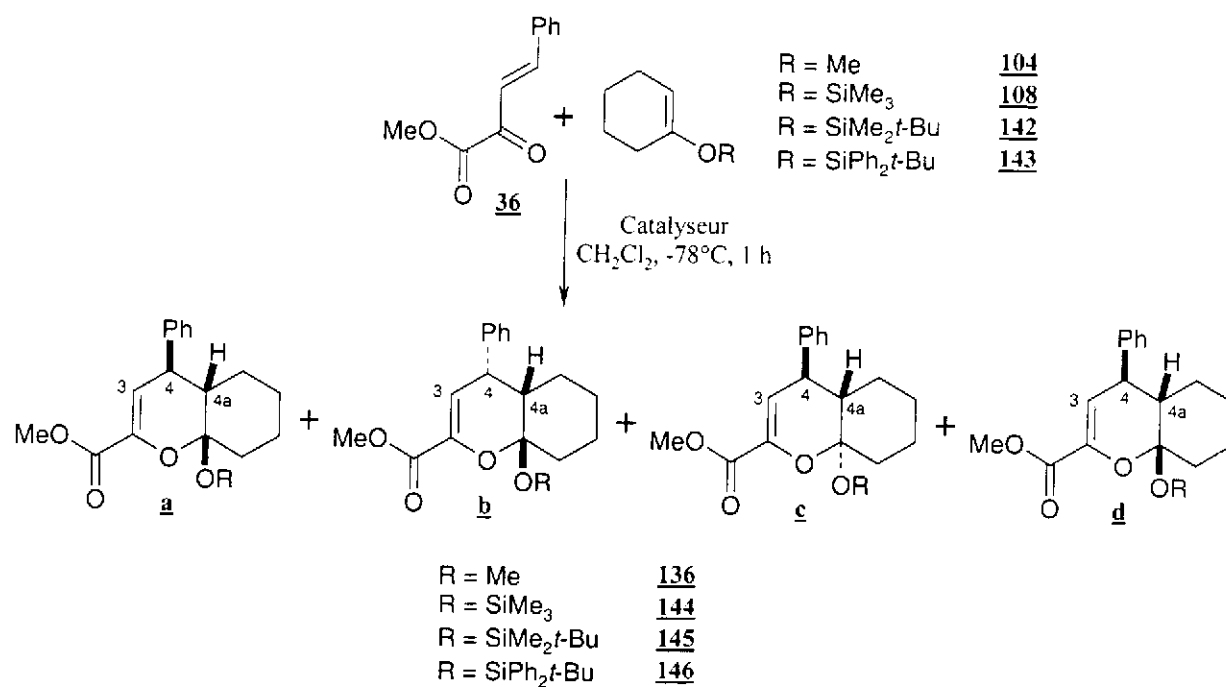


Schéma 117

	R	Adduit	Catalyseur	Rendement	Sélectivité			
					a	b	c	d
1	Me	136	SnCl ₄ 20% mol.	86%	0	5	95	0
2	SiMe ₃	144	SnCl ₄ 1% mol.	63%	9	12	49	30
3	SiMe ₂ <i>t</i> -Bu	145	SnCl ₄ 1,5 éq	88%	0	5	95	0
4	SiMe ₂ <i>t</i> -Bu	145	SnCl ₄ 20% mol.	99%	0	11	89	0
5	SiMe ₂ <i>t</i> -Bu	145	SnCl ₄ 5% mol.	99%	0	11	89	0
6	SiMe ₂ <i>t</i> -Bu	145	SnCl ₄ 1% mol.	95%	0	11	89	0
7	SiMe ₂ <i>t</i> -Bu	145	TiCl ₄ 1% mol.	10%	8	13	79	0
8	SiPh ₂ <i>t</i> -Bu	146	SnCl ₄ 1% mol.	85%	74	5	21	0

Tableau 4

Ces conditions de cycloaddition ont permis (sauf essai 2) une augmentation du rendement et une diminution très importante du temps de réaction. Le faible rendement obtenu avec l'éther d'énol **108** est dû à la formation de l'espèce non cyclisée **189** (Figure 33) obtenue sous forme de deux isomères (63/37) avec un rendement de 33%.

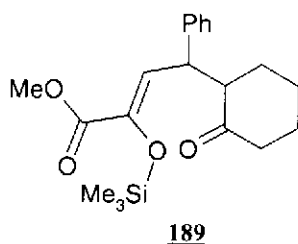


Figure 33

L'obtention de ce produit nous permet de comprendre les mécanismes de cette cycloaddition. Contrairement à la réaction catalysée par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$, la cycloaddition résulte dans ce cas d'un mécanisme non concerté avec formation préalable de la liaison $\text{C}_4\text{-C}_{4a}$ conduisant à l'espèce zwitterionique **190** suivie d'une cyclisation selon l'approche la plus favorable (Schéma 118).

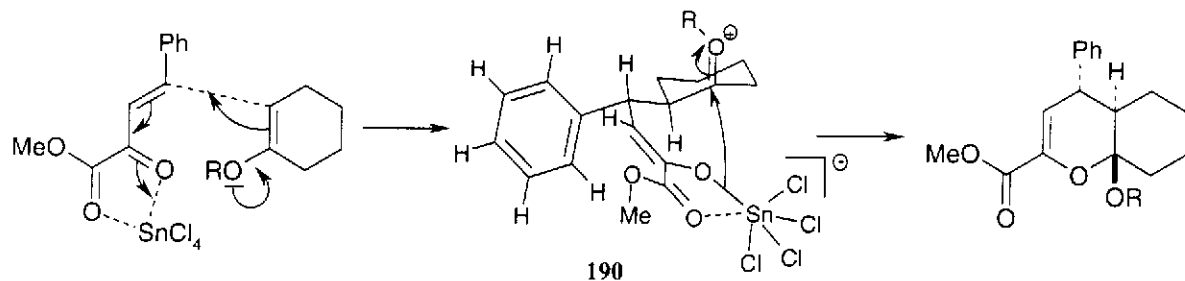


Schéma 118

La cinétique de cyclisation de l'intermédiaire **190** et la labilité du groupement silylé sur l'oxonium intermédiaire sont responsables de la migration du groupement silylé pendant la réaction. C'est ce qui se produit lors de la cycloaddition du triméthylsiloxycyclohexène **108** expliquant la formation de **189**.

Ce fait particulier nous indique que la réaction est plus proche d'une réaction de Mukaiyama-Michael²²⁵ que d'une réaction de Diels-Alder procédant par un mécanisme concerté. SnCl_4 et surtout TiCl_4 sont des médiateurs fréquemment employés lors de réactions de Mukaiyama. Dans l'exemple décrit par Huffman et coll.²²⁶ (Schéma 119), le rôle de TiCl_4 consiste à activer l'électrophile et à faciliter la coupure de la liaison O-Si.

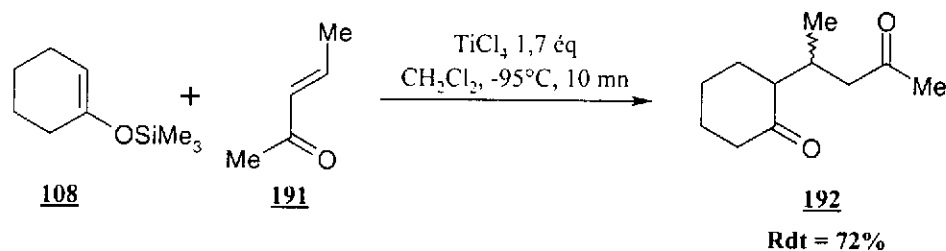


Schéma 119

Pour notre part, l'essai de cycloaddition catalysée par TiCl_4 (Tableau 4, essai 7) confirme cette propriété, puisque le faible rendement obtenu est dû à la formation de produits de réaction de Mukaiyama-Michael et à la dégradation en cyclohexanone de l'éther d'énol silylé.

En revanche, SnCl_4 , même en quantité supérieure à un équivalent, s'avère beaucoup moins agressif vis-à-vis des éthers d'énols silylés et montre sa valeur en tant que catalyseur de cycloaddition. Nous sommes parvenus, comme le montrent les essais 3 à 6 (Tableau 4), à diminuer la quantité de SnCl_4 employée jusqu'à 1% sans observer d'augmentation notable du

²²⁵ T. Mukaiyama, M. Tamura, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1986**, 1017-1020.

²²⁶ J. W. Huffman, S. M. Potnis, A. V. Satish, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4266-4270.

temps de réaction, ni de diminution de la sélectivité de cette réaction. Ce mode catalytique est donc véritablement une alternative à la catalyse par les sels d'euprium.

On remarquera que contrairement à la catalyse par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$, dans ces conditions, le diastéréomère majoritaire est le diastéréomère **c** sauf, dans le cas de l'adduit **146**. C'est suite à ces conditions de cycloaddition que **145c** a pu être obtenu diastéréomérikement pure et sous forme cristalline, après chromatographie sur gel de silice. La formation du diastéréomère **c** lors de ces cycloadditions et l'identification de **189** ont confirmé le cours non concerté de la réaction. En effet, le produit non cyclisé **189** ne peut résulter que d'un processus multi-étapes pendant lequel se produit la migration du groupement silylé. Ces éléments nous ont donc amenés à exclure l'hypothèse d'une cyclisation concertée suivie d'une épimérisation sur le centre acétalique lors de l'obtention du diastéréomère **c**. Le cours de la cyclisation conduisant à la formation de **c** est le plus favorable en raison d'effets conformationnels. La conformation adoptée par **190** place le phényle dans la position pseudo-équatoriale représentée (Schéma 118), et conduit par conséquent à l'obtention du bicyclic de jonction *trans* **c**.

Par ailleurs, la forme **c** est la forme thermodynamiquement stable et les conditions de cycloaddition par SnCl_4 sont également des conditions d'épimérisation. Ainsi, le traitement de **145a** dans les conditions de cycloaddition par SnCl_4 conduit à **145c** (Schéma 120).

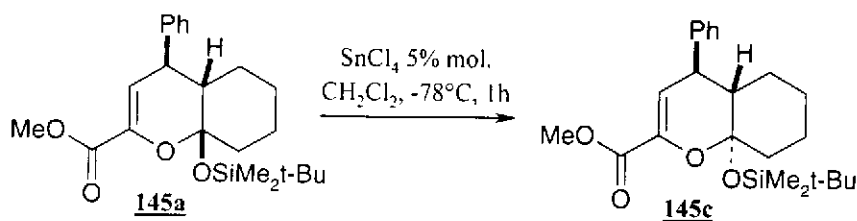


Schéma 120

L'adduit **146** est un cas particulier puisque le diastéréomère **a** est majoritaire. Bien que procédant également par un mécanisme à deux étapes, dans ce cas l'étape de cyclisation conduit à la jonction *cis* du bicyclic. Le groupement *tert*-butyldiphénylsilylé doit créer des interactions avec le phényle, ou imposer une conformation particulière de la cyclanone silylée ; ceci a pour effet de perturber le cours habituellement observé pour l'étape de cyclisation.

La cycloaddition a ensuite été menée sur des éthers d'énols de cyclanones de différentes tailles et a fait apparaître des sélectivités contrastées par rapport à celles obtenues en catalyse par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (Schéma 121, Tableau 5).

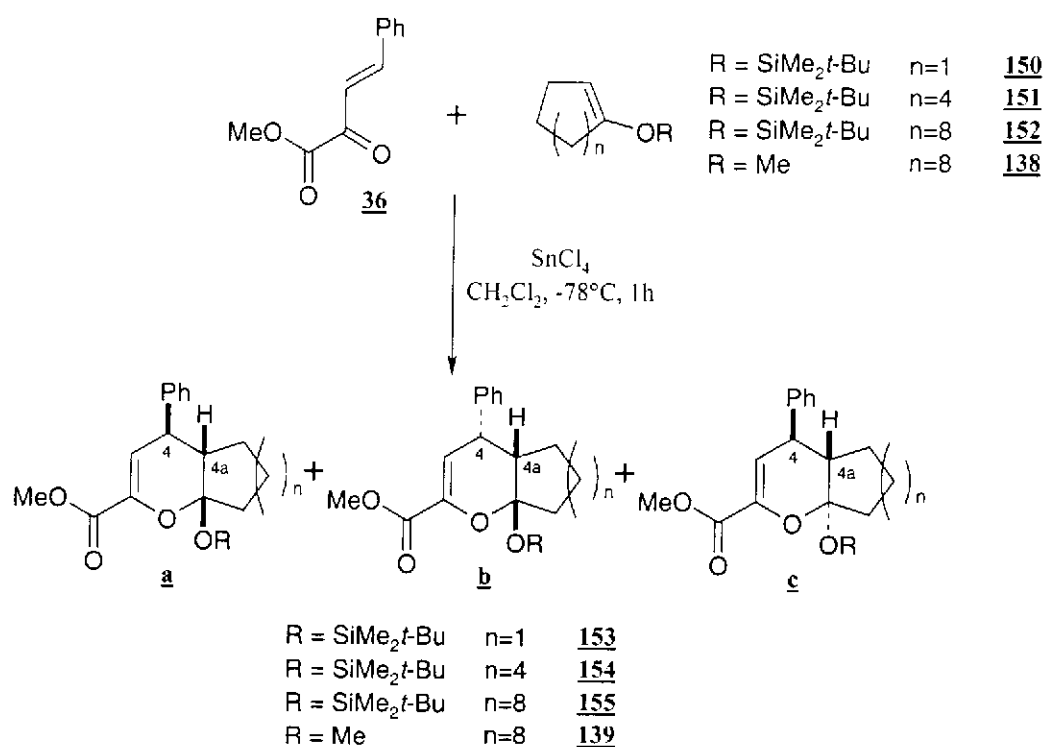


Schéma 121

n	Adduit	R	Catalyseur	Rendement	Sélectivité		
					a	b	c
1	153	SiMe ₂ t-Bu	SnCl ₄ 5% mol.	67%	50	18	32
2	154	SiMe ₂ t-Bu	SnCl ₄ 5% mol.	81%	0	11	89
3	155	SiMe ₂ t-Bu	SnCl ₄ 5% mol.	94%	0	46	54
4	139	Me	SnCl ₄ 20% mol.	89%	49	7	44

Tableau 5

On observe un déplacement de la sélectivité vers la forme **c** pour les raisons énoncées précédemment. Ce type de catalyse est véritablement une alternative à la catalyse par l'Eu(fod)₃, puisqu'il permet une augmentation de la sélectivité dans le cas de l'éther d'énol de la cyclooctanone, mais amène à une diminution de la sélectivité dans les deux autres cas (essai 1 et essai 3, Tableau 5).

L'essai de cycloaddition sur l'éther d'énol silylé de la méthoxytétralone **157** n'a pas conduit à la formation d'un cycloadduit (Schéma 122). Cet essai illustre la particularité de ce type de diénophile aryle-substitué.

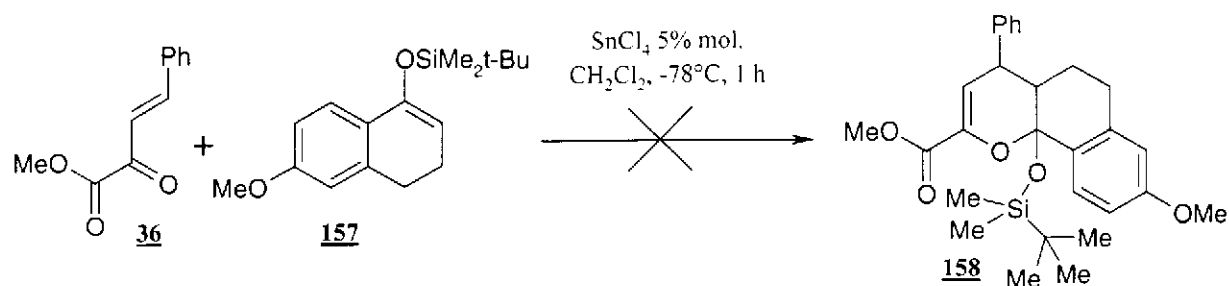
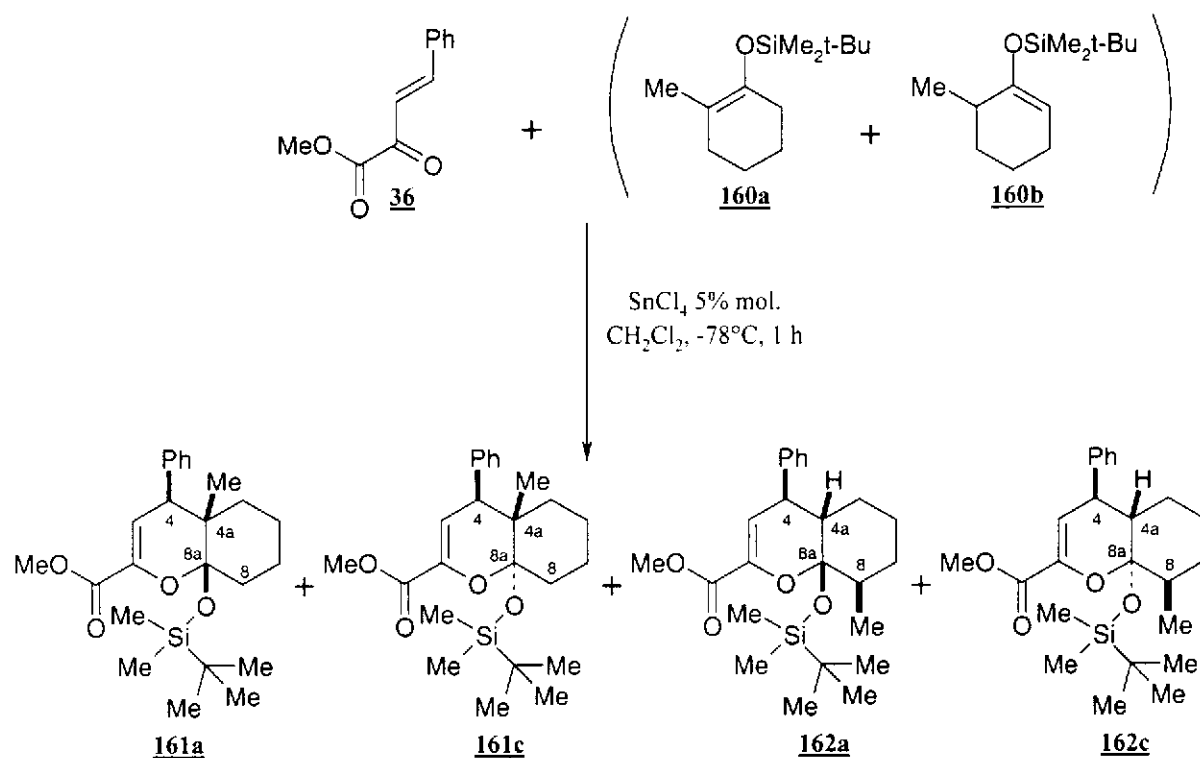


Schéma 122

Les résultats de cycloaddition mettant en jeu les 2 éthers d'énols régioisomères de la 2-méthylcyclohexanone se sont avérés particulièrement concluants. En effet le phénomène d'isomérisation précédemment constaté en catalyse à l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ au reflux du solvant est ici très limité. C'est la rapidité de la cycloaddition et la basse température en catalyse par SnCl_4 qui permettent de limiter le phénomène d'isomérisation de l'éther d'énol silylé. Par ailleurs, les diastéréomères minoritaires (**161** ou **162**) ont été aisément éliminés par chromatographie sur gel de silice.



+ cycloadduits minoritaires non identifiables (<1%) éliminés lors de la chromatographie sur gel de silice

Schéma 123

	160a/160b	160	<i>Rendement</i>	<i>Sélectivité</i>			
				161a	161c	162a	162c
1	90/10	1,1 éq	93%	46	45	6	3
2	1/99	1,1 éq	88%	3	4	68	25

Tableau 6

Dans les deux cas, la création de la liaison C-C est hautement stéréocontrôlée par le centre stéréogène porté par l'éther d'énol. En revanche, l'étape de cyclisation est peu sélective. Ce stéréocontrôle 1,3 et 1,4 peu fréquent dans les réactions de Mukaiyama-Michael classiques laisse de bons espoirs de cycloaddition diastéréosélective sur des éthers d'énols cycliques plus complexes.

c) Etude de la cyclisation d'alkoxyméthylènepyrivate de méthyle en catalyse par SnCl₄.

Nous avons réétudié la cycloaddition de l'éther d'énol silylé **142** avec des alkoxyméthylènepyrivates de méthyle en présence de SnCl₄, en espérant améliorer les faibles rendements et sélectivités obtenus en catalyse par l'Eu(fod)₃.

Malheureusement, aucune amélioration notable n'a pu être observée lors de la cycloaddition des hétérodiènes **60** et **173** (Schéma 124, Tableau 7). Les rendements obtenus sont seulement très légèrement supérieurs à ceux obtenus en catalyse par l'Eu(fod)₃ et aucune amélioration significative des sélectivités d'approche n'est observée.

On remarque toutefois une particularité lors de l'obtention de **175** ; de même que pour l'adduit **174** et lors des essais de cycloaddition avec l'hétérodiène **36** en catalyse par SnCl₄, le diastéréomère **c** est formé majoritairement. Cependant, on observe dans ce cas la formation du diastéréomère **a** en quantité non négligeable. Des interactions secondaires entre SnCl₄ et le groupement -OCH₂O- du pipéronyle semblent se produire, impliquant une diminution du contrôle lors de la cyclisation. Ceci illustre une nouvelle fois la difficulté de contrôle du centre acétalique de l'adduit qui peut être sensible à la présence de groupements secondaires, comme c'est également le cas pour l'adduit **162**.

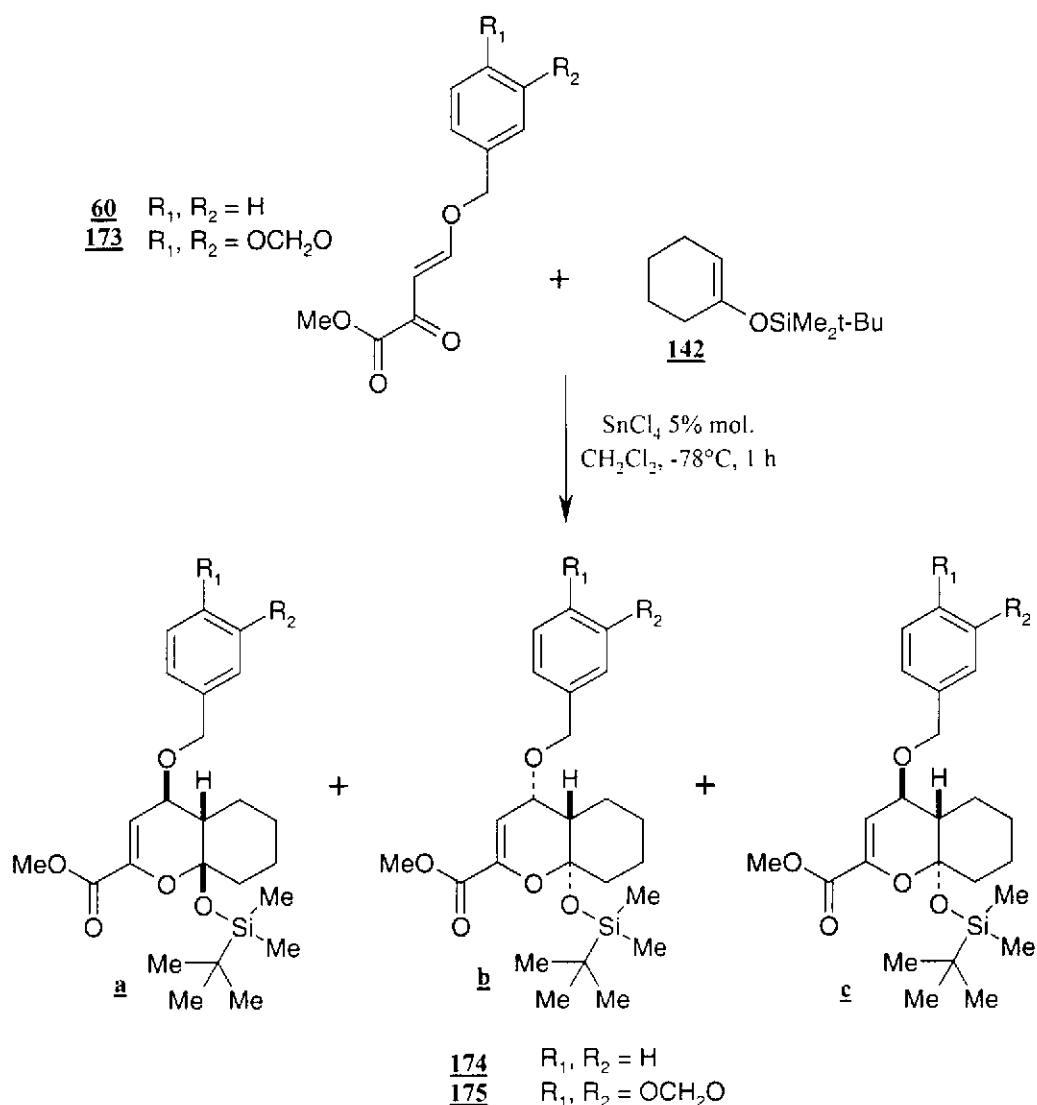


Schéma 124

	R_1, R_2	Hétérodiène	Adduit	Rendement	Sélectivité		
					a	b	c
1	H, H	60	174	35%	0	11	89
2	OCH ₂ O	173	175	51%	32	18	50

Tableau 7

Nous avons également tenté la cycloaddition du *tert*-butoxyméthylène pyruvate de méthyle **57** avec le même éther d'énol silylé **142** (Schéma 125). Contrairement à la catalyse par l'Eu(fod)₃, le cycloadduit **176** a été obtenu, mais à faible rendement. Le produit majoritairement formé est **193**, qui apparaît sous forme de trois diastéréomères (dont l'un est très majoritaire). La formation de ce produit semble due à des interactions stériques qui diminuent la cinétique de la cyclisation. Il y a alors migration du groupement silylé dans l'état intermédiaire pour conduire à **193** qui est une forme bloquée ne pouvant conduire au cycloadduit.

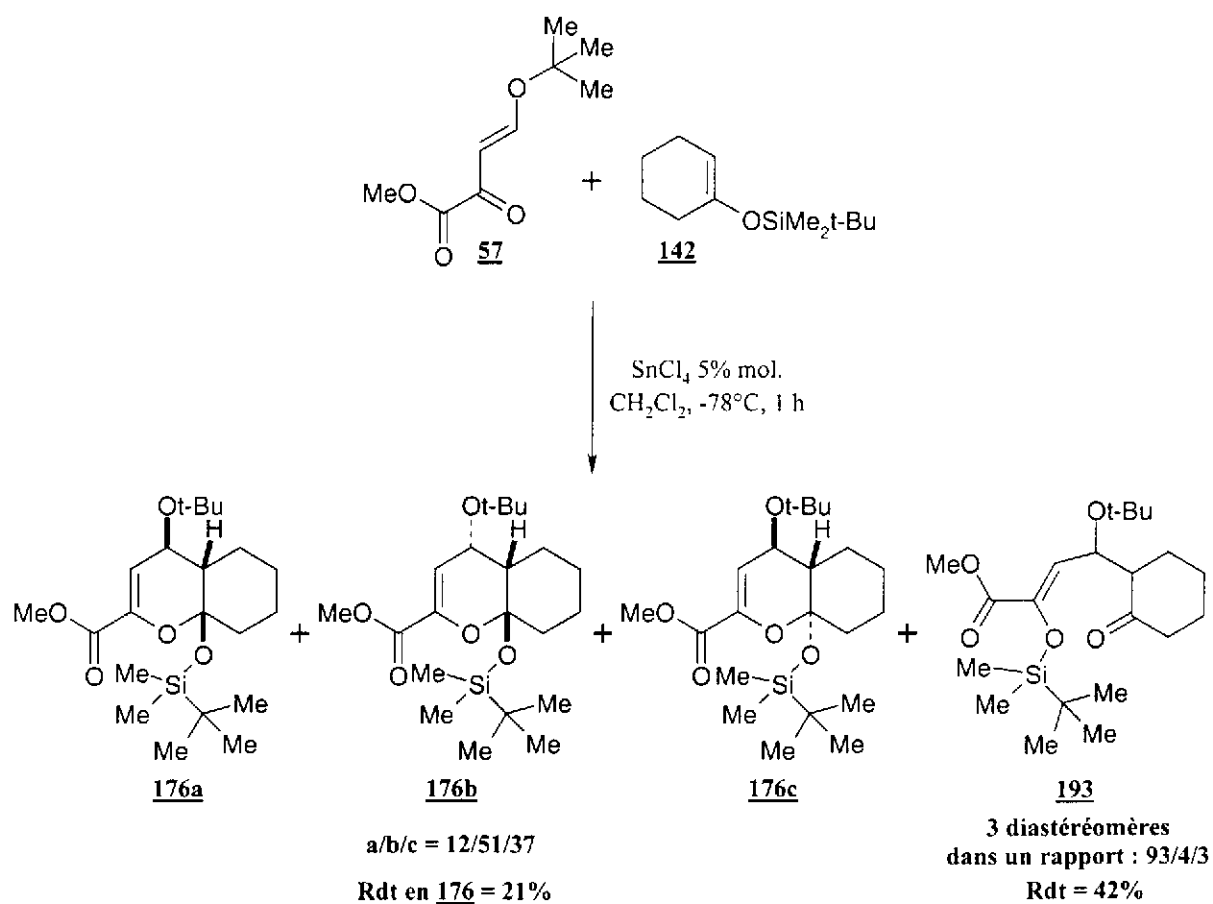


Schéma 125

IV. Conclusions

1. Conclusions mécanistiques

En faisant intervenir un diénophile trisubstitué, nous avons obtenu des résultats de cycloaddition particulièrement informatifs sur le plan mécanistique. Ainsi, cette étude a permis de démontrer le caractère concerté asynchrone de la cycloaddition en catalyse par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ et le caractère non concerté de cette même réaction en catalyse par SnCl_4 . En catalyse par l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$, il est toutefois possible que dans les cas où le diastéréomère **c** a été observé, les deux mécanismes réactionnels, concerté ou non, interviennent. La présence d'un solvant polaire peut stabiliser l'espèce zwitterionique intermédiaire et par conséquent permettre un cours non concerté de façon limitée.

Nous avons également constaté que si la configuration du centre acétalique est très dépendante du mode catalytique, en revanche le contrôle de la stéréochimie de la liaison $\text{C}_4\text{-C}_{4a}$ de l'adduit semble beaucoup plus lié à des interactions stériques entre l'hétérodiène et le diénophile (Figure 34). C'est surtout la nature et la forme du groupement en position 4 de l'hétérodiène qui sont responsables du contrôle de la formation de la liaison $\text{C}_4\text{-C}_{4a}$. Ainsi, le groupement *tert*-butyle du *tert*-butoxyméthylène-pyruvate de méthyle (Figure 34, cas 1) crée un cône d'encombrement de position décalée, responsable d'interactions stériques très fortes avec le groupement R_2 empêchant l'approche *endo*. Des interactions du même type se produisent dans des proportions moins importantes dans le cas des autres alcoxyméthylène-pyruvates de méthyle (Figure 34, cas 2) et sont responsables de la diminution de la sélectivité *endo* observée. En revanche, dans le cas du benzylidène pyruvate de méthyle (Figure 34, cas 3), l'encombrement n'est pas du même type. Dans ce cas, la symétrie et la position du groupement conduisent à des interactions stériques identiques avec les groupements R_2 et R_3 . Il en résulte que la sélectivité d'approche observée est alors probablement plus liée dans ce cas à des interactions orbitales secondaires.

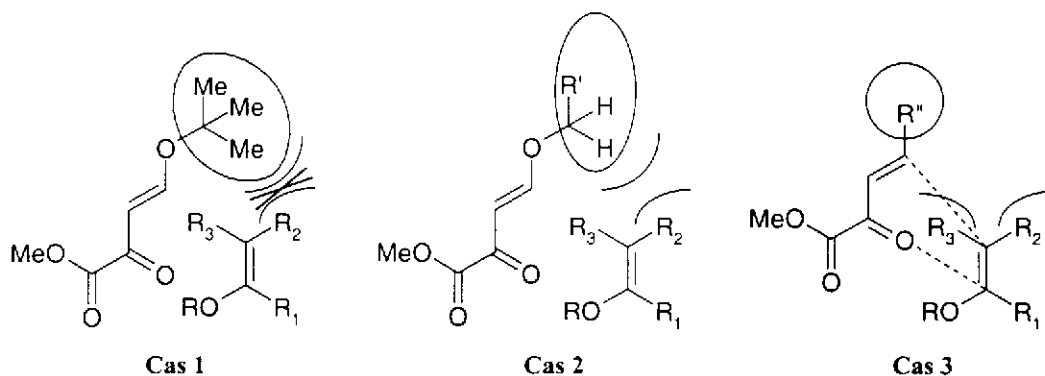


Figure 34

Si la nature du catalyseur a dans notre étude une faible influence sur la relation des centres $\text{C}_4\text{-C}_{4a}$, il en est visiblement autrement lorsque le catalyseur est porteur d'un ligand pouvant créer des interactions stériques avec les réactifs. Ainsi, un essai de cycloaddition

selon le mode catalytique proposé par Evans¹⁹⁴ et Jørgensen¹⁹⁵ nous a conduit à un résultat surprenant (Schéma 126). (Ne disposant pas de colonne HPLC adaptée à la séparation des 4 paires d'énantiomères **145** formés, l'excès énantiomérique pour chaque diastéréomère n'a pas pu être déterminé.)

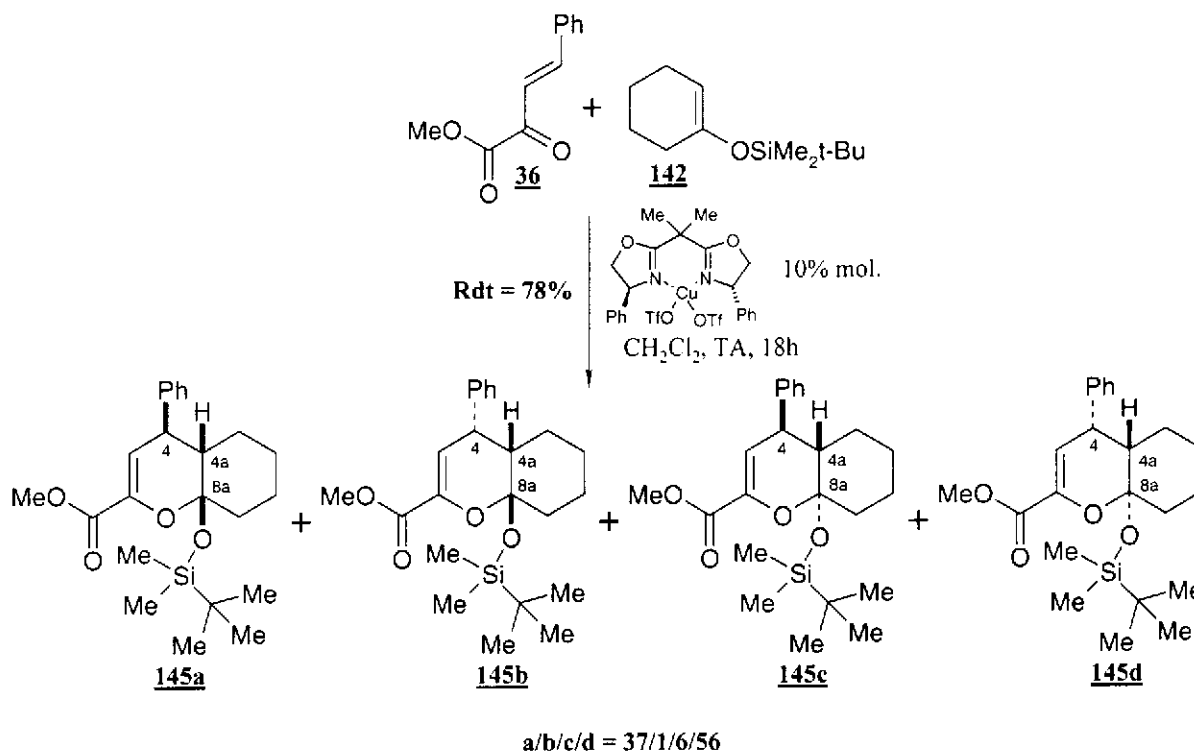


Schéma 126

L'analyse des sélectivités d'approche observées est riche d'informations. Ainsi, l'obtention de **145d** comme diastéréomère majoritaire est étonnante pour de multiples raisons :

- d'une part la stéréochimie de la liaison C₄-C_{4a} n'est pas celle qui a été observée jusqu'à présent dans le produit majoritaire,

- d'autre part, compte tenu du cours non concerté de cette réaction (comme l'a suggéré Evans^{194a}), la cyclisation conduisant à la formation de **145b** est habituellement préférée puisqu'elle ne place pas le phényle et le silane en interaction 1,3-diaxiale. De plus, nous avons constaté précédemment qu'un mécanisme non concerté conduisait préférentiellement à la formation de **145c** plutôt que **145a**.

Ces résultats prouvent que le ligand chiral peut amener bien plus qu'une sélectivité faciale. Il peut induire une sélectivité d'approche inhabituelle et contrôler la cyclisation pour conduire à des produits thermodynamiquement non favorisés.

Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'une publication décrivant des complexes asymétriques de l'étain (IV)²²⁷. En revanche les complexes chiraux du titane (IV) ont été beaucoup plus étudiés, avec notamment de bons résultats en utilisant le TADDOL comme

²²⁷ A. Ketter, G. Glahsl, R. Hermann, *J. Chem. Research (S)* **1990**, 278-279.

ligand chiral^{228, 193}. Des essais de complexation de l'étain (IV) par des ligands chiraux comme le TADDOL (Figure 35) devraient donc faire l'objet d'une étude visant à induire une sélectivité faciale et peut-être améliorer les sélectivités d'approche.

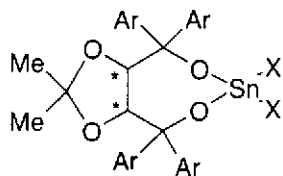


Figure 35

2. Conclusions sur la démarche synthétique

Cette étude menée sur l'accès à des hétéroadduits bicycliques inédits a mis en évidence la complémentarité des deux modes catalytiques étudiés. Ils peuvent donc être utilisés alternativement selon les cibles de synthèse pour en améliorer soit le rendement, soit la sélectivité d'approche.

Il est à noter que le type d'adduit formé a un potentiel synthétique important puisqu'il possède deux carbonyles masqués, l'un sous forme d'acétal, l'autre sous forme d'éther d'énol, et une fonction ester. On peut par conséquent envisager de réduire sélectivement la fonction ester par action d'un hydruire ou de réduire l'éther d'énol par hydrogénation catalytique.

Il existe encore d'autres possibilités de transformation de ce type d'adduits. Ainsi, il est possible d'oxyder l'énol pour conduire au céto-acide (Schéma 127).

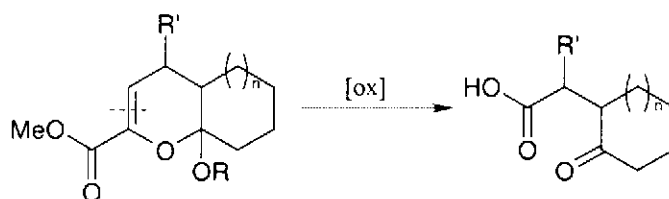


Schéma 127

Un essai dans ce sens a d'ailleurs été réalisé. L'oxydation par $[RuO_4]$ de l'adduit **145c** a conduit à un mélange de céto-acide-1,4 et d'une autre forme oxydée. Cette réaction a toutefois montré des limites de reproductibilité. D'autres oxydants comme l'ozone pourraient donc être employés avantageusement.

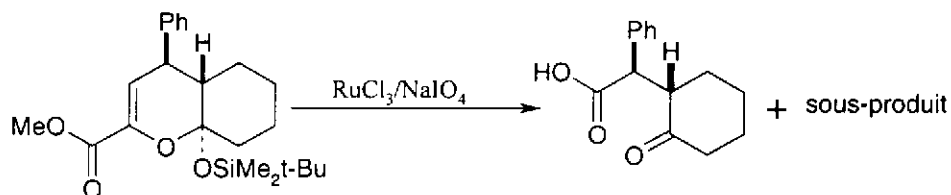


Schéma 128

²²⁸ D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, W. Petter, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171-2208.

La réduction totale de la fonction ester de nos adduits en méthyle pourrait conduire facilement à des produits d'annélation de Robinson, après une simple hydrolyse de l'éther d'énol formé suivi d'un traitement basique (Schéma 129).

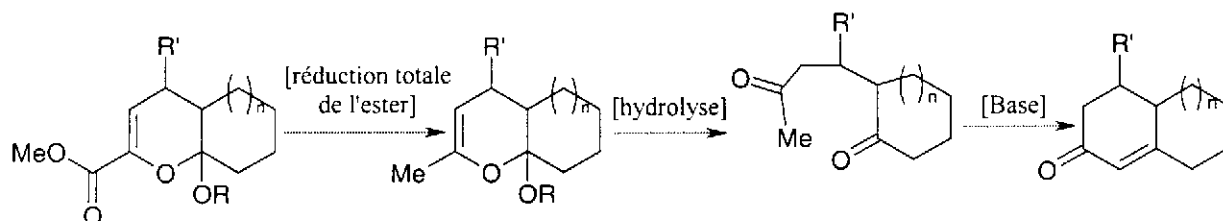


Schéma 129

Pour notre part, nous nous sommes plutôt intéressés à l'accès aux 7-hydroxy-9-décanolides à partir d'adduits bicycliques dont R' (Schéma 129) est une fonction hydroxyle protégée. Dans ce cadre, aucun alkoxyéthylèneacétate de méthyle, précurseur de ce type d'adduits, n'ayant conduit à de bons résultats de cycloaddition avec un éther d'énol silylé, notre meilleur résultat de cycloaddition reste celui ayant conduit au cycloadduit 177 (Schéma 116). Cette étude modèle visant à valider notre stratégie d'accès aux macrolactones sera décrite dans le chapitre suivant.

Accès aux 7-alkoxy-9-décanolides

I. Etude modèle

Afin de mettre au point notre stratégie d'accès aux 7-alkoxy-9-décanolides, une étude modèle partant de l'adduit **177** a été menée.

L'étape consécutive à la cycloaddition, à savoir l'hydrogénation de la double liaison de l'adduit, est également une étape clé de notre stratégie de synthèse puisqu'elle doit permettre le contrôle de la relation *cis* ou *trans* entre l'ester et le groupement *tert*-butoxyle. Plusieurs méthodes de réduction de cette double liaison ont été tentées (Schéma 130, Tableau 8).

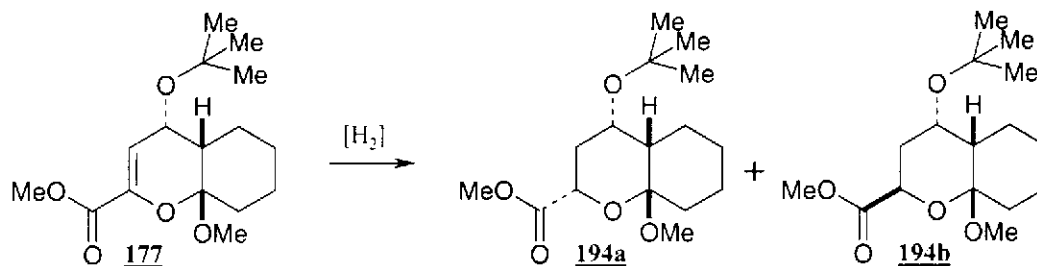


Schéma 130

	Conditions	Rendement	Sélectivité	
			194a	194b
1	H ₂ , 3,6 bars, Pd/C (10%), EtOH, TA, 18 h	81%	67	33
2	H ₂ , 3,6 bars, Pd/C (10%), MeOH, TA, 18 h	58%	57	43
3	Mg, MeOH, TA, 4h	93%	15	85

Tableau 8

L'hydrogénation catalytique (Tableau 8, essais 1 et 2) conduit à la formation majoritaire de **194a** dans des proportions variables selon le solvant. La sélectivité est inférieure à celle obtenue par Boger et Robarge¹⁸¹ et au sein de notre équipe¹⁹¹, lors de l'hydrogénation de cycloadduits dihydropyraniques. Ces résultats très sélectifs lors de l'étape d'hydrogénation ont été observés sur des adduits résultant d'une approche *endo*. On peut donc supposer que les sélectivités moyennes obtenues dans notre cas sont en partie dues à la configuration *exo* de l'adduit **177**.

La réduction chimique par le magnésium dans le méthanol²²⁹ conduit à une sélectivité inverse. Ces conditions basiques favorisent la formation de **194b** dont l'ester méthylique et le méthoxyle acétalique sont en position *cis*-diaxiale. La position axiale adoptée par la fonction ester et le méthoxyle acétalique laisse supposer une complexation entre le sel de magnésium formé et ces deux groupements favorisant la formation du diastéréomère **194b** (Figure 36).

²²⁹ a) I. K. Youn, G. H. Yon, C. S. Pak, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2409-2410. b) T. Hudlicky, G. Sinai-Zingde, M. G. Natchus, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5287-5290.

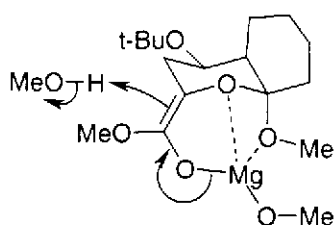


Figure 36

Quel que soit le mode d'hydrogénation, le diastéréomère majoritaire peut être obtenu pur par chromatographie sur gel de silice dans des conditions adaptées. Toutefois, comme nous le verrons plus tard, la séparation des diastéréomères est beaucoup plus facile à un stade ultérieur de la synthèse et pourra donc être effectuée à ce moment.

Compte tenu de la superposition ou de la proximité des signaux RMN ^1H des protons H_2 et H_4 des deux diastéréomères de l'adduit **194**, rendant les expériences NOE inefficaces, leur configuration n'a pas pu être déterminée à ce stade.

L'étape suivante, la réduction de l'ester **194** par LiAlH_4 dans le THF, a conduit à l'alcool **195** (Schéma 131). Les diastéréomères **195a** et **195b** évoluent facilement soit en présence de traces d'acide, soit lors de la chromatographie sur gel de silice vers les sous-produits **197** et **198** (Schéma 132). **195a** subit une transacétalisation intramoléculaire avec inversion de la stéréochimie sur le centre acétalique. **195b** conduit également au même type de produit (**197b**), formé à la suite d'une élimination de méthanol en jonction de cycle suivie d'une addition de l'alcool primaire. Mais **195b** conduit surtout à la formation de **198a** et **198b** résultant d'une substitution du groupement *tert*-butoxyle et d'une épimérisation du centre acétalique.

Ces transformations parasites nous ont amené à protéger très rapidement la fonction alcool primaire de **195** après sa formation. **195** est donc engagé, sans purification, dans une étape de benzylation dans des conditions douces selon Czernecki et coll.²³⁰ (Schéma 131).

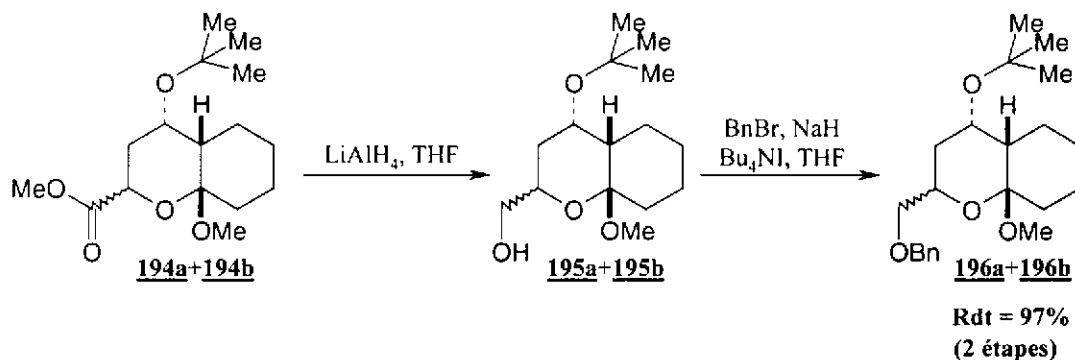
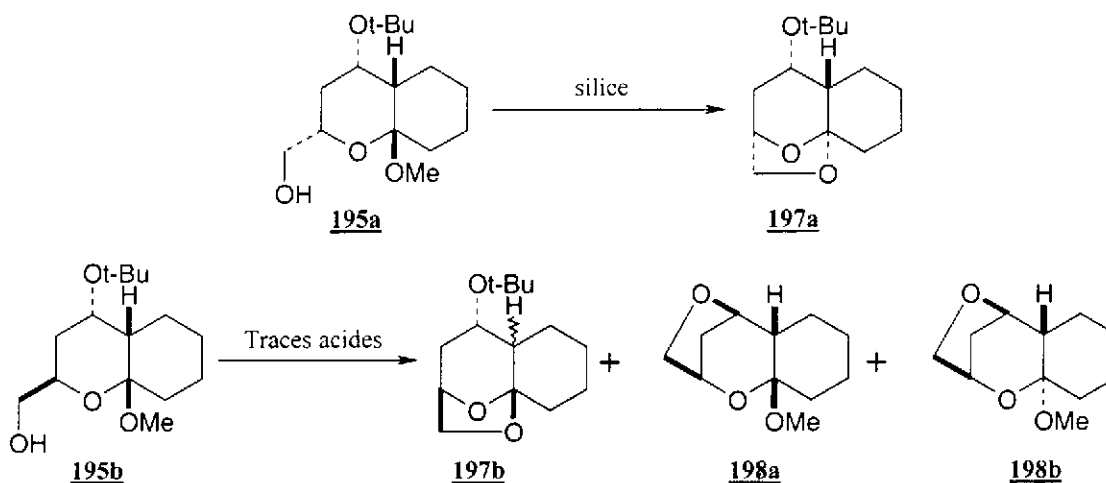


Schéma 131

²³⁰ S. Czernecki, C. Georgoulis, C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 39, 3535-3536.



En raison de sa faible stabilité dans CDCl_3 , aucune expérience NOE n'a été menée sur **195** pour en établir sa configuration. En revanche, de telles analyses ont été effectuées sur le dérivé benzylé **196a**. Les résultats représentés Figure 37 ont permis d'établir la configuration de ce diastéromère et donc de confirmer les sélectivités obtenues lors de l'étape de réduction de la double liaison du cycloadduit **177**.

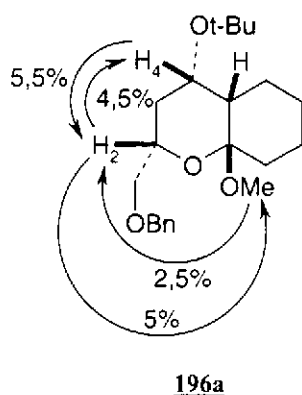
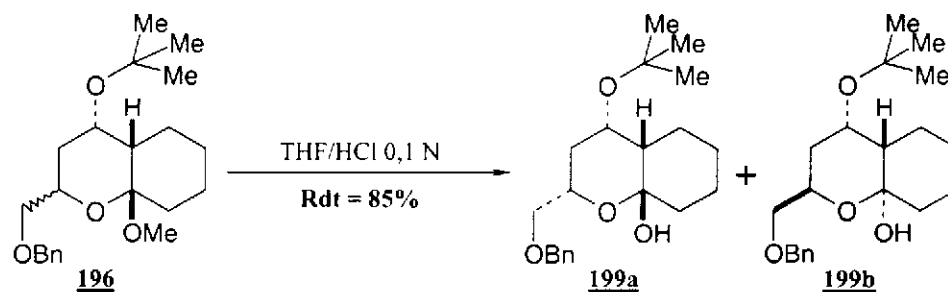


Figure 37

Les effets NOE constatés sont dus aux positions axiales adoptées par le méthoxyle et les protons H_2 et H_4 et confirment la stéréochimie de ce composé.

L'hydrolyse de **196** dans un mélange THF/ HCl (0,1 N) fournit le lactol **199**, précurseur de la macrolactone (Schéma 133).



La conversion lors de cette hydrolyse n'est pas totale et le produit de départ n'ayant pas réagi est récupéré après chromatographie sur gel de silice. Cette chromatographie permet surtout de séparer aisément les deux diastéréomères **199a** et **199b**, l'écart entre les Rf respectifs en CCM (0,39 et 0,50) étant suffisamment important.

Les deux lactols se trouvent chacun sous forme d'un seul épimère.

La forme **199a** (Figure 38) est favorisée par rapport à **199c** qui place le *tert*-butoxyle et le benzyloxyméthyle en interaction 1,3-diaxiale. Ceci est confirmé par le spectre RMN ^1H de **199a** qui est très proche de celui de son précurseur **196a** (Figure 37).

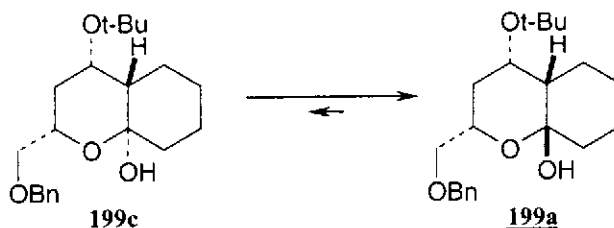
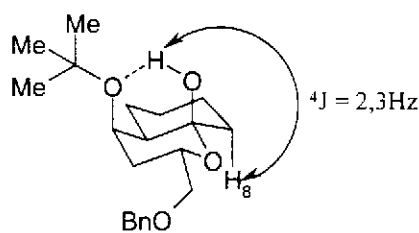


Figure 38

En ce qui concerne **199b**, l'existence d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle hémiacétalique et le groupement *tert*-butoxyle se traduit en CCM par la différence de facteur de rétention constatée, et en RMN ^1H par un couplage $^4J=2,3\text{Hz}$ entre le proton H_8 et celui de l'hydroxyle hémiacétalique (Figure 39).



199b

Figure 39

L'accès à la macrolactone iodée selon la méthode décrite par Suarez et coll.¹⁵³ a été entrepris à partir de **199a**. Le traitement par le diacétate d'iodosobenzène en présence d'iode et sous irradiation UV peut conduire à deux lactones iodées (Schéma 134). La coupure homolytique de la liaison O-I conduit à un radical RO^\cdot qui peut évoluer suivant deux voies pour conduire aux lactones **200** et **201**. La voie 1 procède par coupure homolytique de la liaison $\text{C}_{4a}\text{-C}_{8a}$ puis réaction du radical secondaire formé qui est piégé par l'iode pour conduire à la lactone iodée **200** attendue. La voie 2, conduisant à la coupure homolytique de la liaison $\text{C}_8\text{-C}_{8a}$, conduit à la lactone à six chaînons **201** et contribue à diminuer le rendement en lactone **200**.

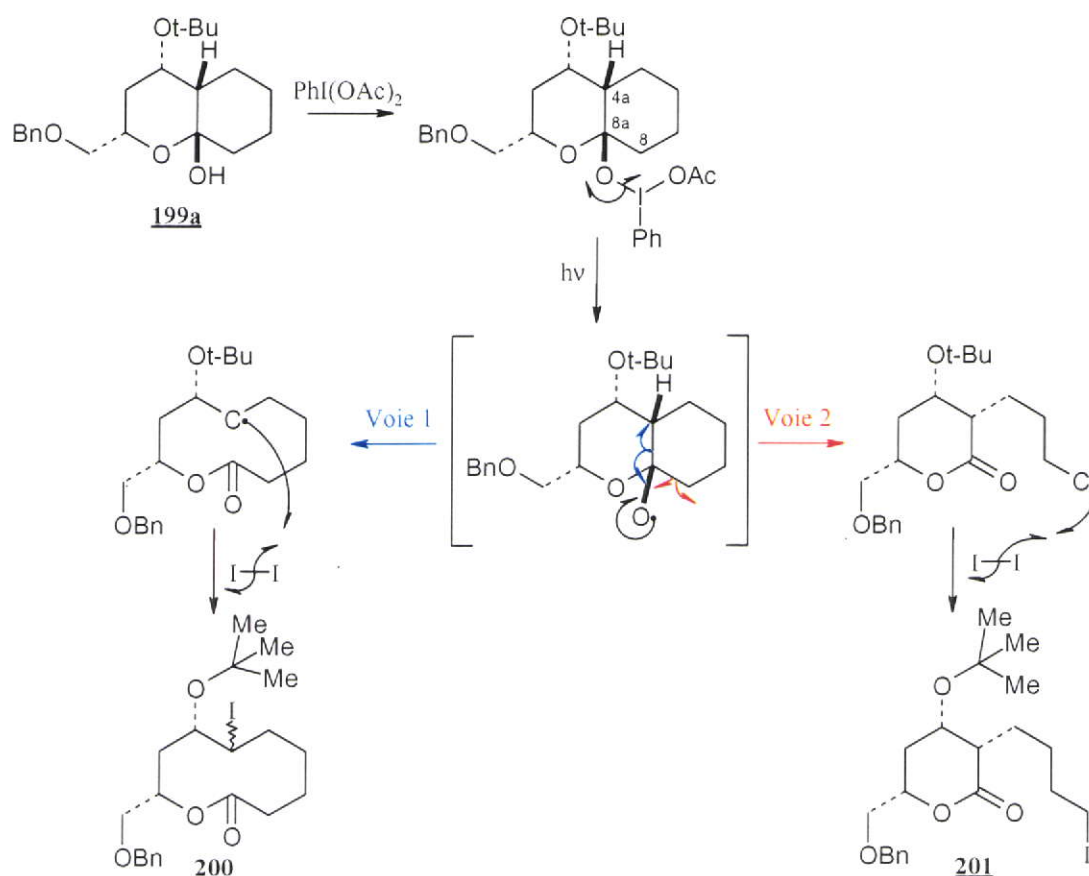


Schéma 134

La réaction menée sur le diastéréomère unique **199a** a conduit après chromatographie sur gel de silice à deux fractions : F1 et F2 (Schéma 135).

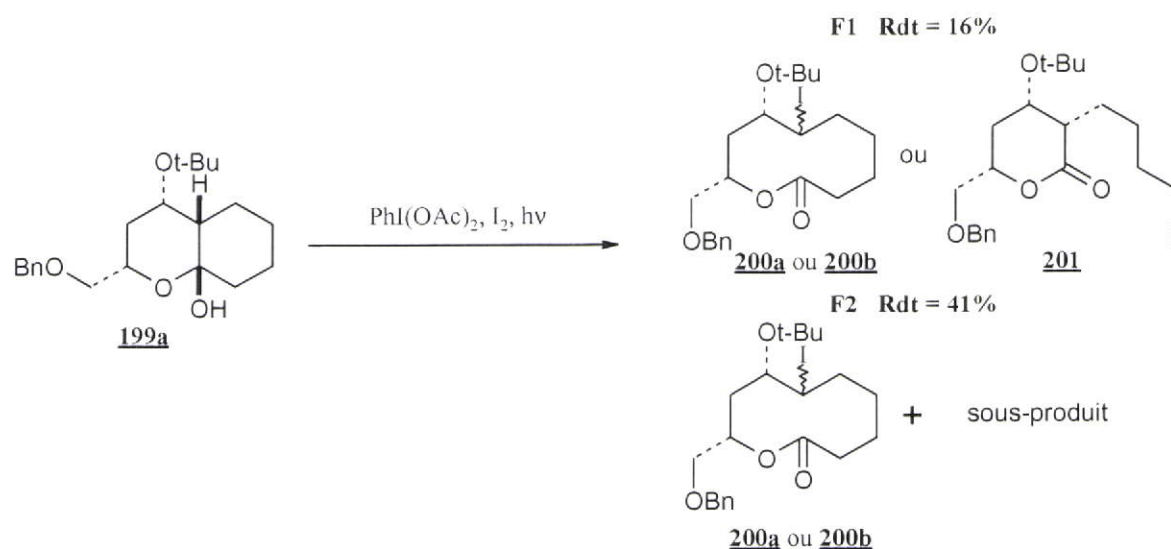


Schéma 135

La fraction majoritaire F2 contient une lactone à dix chaîons iodée (**200a** ou **200b**) et un sous-produit minoritaire (environ 10%) faisant apparaître des signaux RMN ^1H similaires et un signal correspondant à un carbonyle de lactone en RMN ^{13}C . Ceci nous a tout d'abord

amené à conclure que ce produit était un des deux diastéréomères de la lactone **200** et que la fraction F1 minoritaire était constituée de lactone **201**.

La facilité de séparation des produits et la faible stabilité de la fraction F1 semblaient confirmer cette hypothèse. En effet, le composé F1 devient rapidement orange, probablement en raison de perte d'iode ou d'acide iodhydrique. Il évolue également rapidement en présence d'eau vers un produit dans lequel l'iode a été substitué par un hydroxyle. Des fragments de ce produit d'évolution ont été observés lors d'analyses en HPLC-Masse [$m/z = 307$ ($C_{21}H_{32}O_5$ - *t*-Bu) ; 201 ($C_{21}H_{32}O_5$ - *t*-Bu -OBn)].

Une analyse plus approfondie de la fraction F1 nous a amené des éléments qui sont en contradiction avec notre première hypothèse. Tout d'abord, les deux fractions obtenues F1 et F2 ont des spectres infrarouges très semblables, avec l'apparition d'une bande de carbonyle lactonique respectivement à 1728 et 1732 cm^{-1} .

Les principaux signaux des spectres de masse sont identiques dans les deux fractions.

De plus, les spectres RMN ^{13}C des deux fractions font apparaître des phénomènes de coalescence sur certains carbones. Ce phénomène qui se caractérise par des signaux larges et de faible intensité, et dont la forme varie selon les conditions d'acquisition en RMN (200 ou 400 MHz), est surtout observé avec les macrocycles pour lesquels coexistent plusieurs conformères à température ambiante.

Ces observations ont permis une nouvelle interprétation des résultats de l'étape d'oxydation radicalaire de **199a** en présence d'iode. Il semble que le produit de la fraction F1 et le produit de la fraction F2 soient les macrolactones diastéréomères **200a** et **200b**. La macrolactone iodée attendue est donc obtenue avec un rendement de 53% sous forme de deux diastéréomères dans un rapport 7/3 (Schéma 136). La nature exacte du sous-produit présent dans la fraction F2 est une lactone dont la structure n'a pas pu être déterminée. Il est cependant probable que ce sous-produit qui n'a pas été séparé soit la lactone **201**.

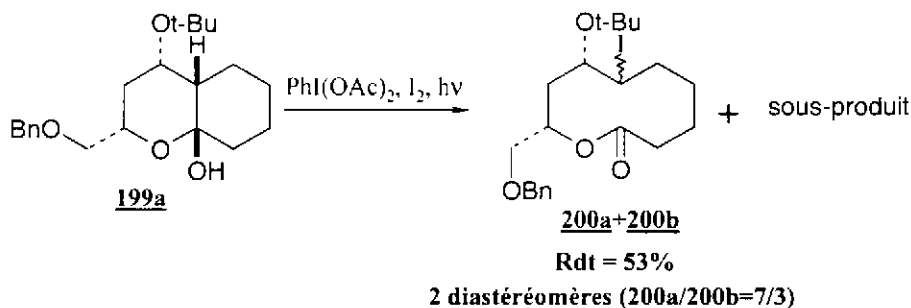


Schéma 136

L'analyse approfondie des RMN ^1H et surtout des COSY confirme cette conclusion.

L'analyse de la COSY de la lactone **200a** (fraction F2) permet d'attribuer assez facilement les signaux des protons de la macrolactone (Figure 40). Le proton H_{10} étant le plus déblindé, il est caractéristique de la lactone et facilement reconnaissable. On observe le

couplage de ce proton avec les deux protons H_{11} et les deux protons H_9 . En raison d'un phénomène de coalescence observable en RMN 1H , le signal du proton H_8 apparaît sous forme d'un pic large rendant son couplage avec un des deux protons H_9 à peine visible en COSY. Le signal du proton H_7 (en position géminal de l'iode) a un déplacement chimique caractéristique et son couplage avec H_8 apparaît clairement. On distingue également les signaux des deux protons en position α de la lactone (H_3) qui apparaissent à un déplacement chimique caractéristique supérieur à 2 ppm.

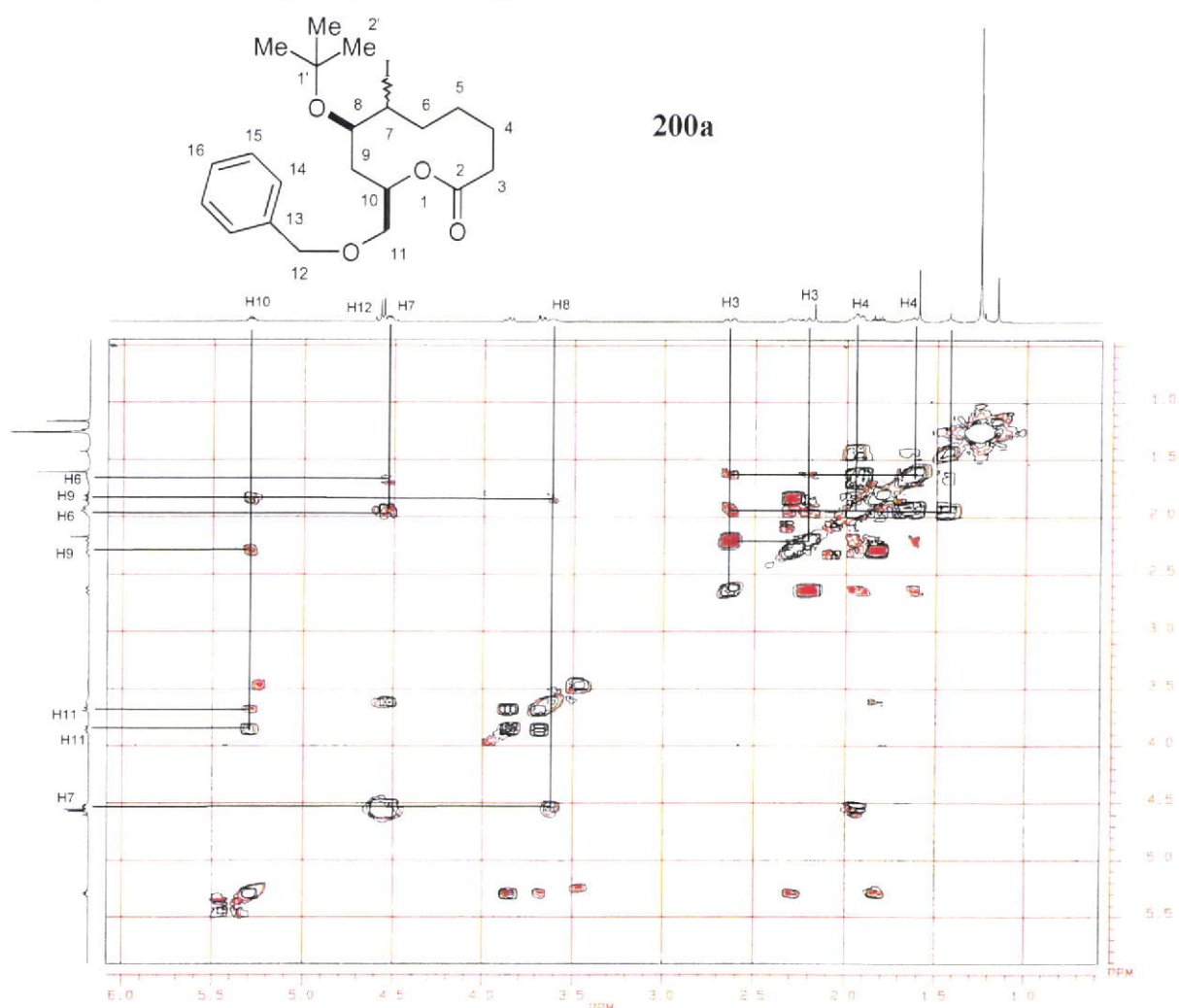


Figure 40

En revanche l'analyse du spectre COSY de la lactone **200b** (fraction F1) est plus délicate. Dans ce cas, tous les couplages n'apparaissent pas de façon évidente. Le signal du proton H_{10} est facilement repéré grâce à son déplacement chimique particulier. On observe la corrélation de ce proton avec les deux protons H_{11} et un des deux protons H_9 . Dans ce cas, comme dans celui décrit précédemment le signal du proton H_8 apparaît sous forme d'un pic large probablement en raison d'un phénomène de coalescence. Ceci a pour effet de perturber l'observation des couplages avec ce proton. Ainsi, le couplage du proton H_8 avec les protons H_9 n'est pas visible en COSY et celui avec le proton H_7 est à peine visible. La position du

signal du proton H₇ (4,19 ppm) est un élément supplémentaire pour confirmer la structure de cette lactone. Le déplacement chimique du proton vicinal du groupement *tert*-butoxyle (H₇ pour 200, H₃ pour 201) serait, dans le cas de la lactone iodée **201** (Figure 41), certainement beaucoup plus faible ; situé à une valeur inférieure à 3 ppm. Par ailleurs, le signal du groupement CH₂I de la lactone **201** apparaîtrait clairement à un déplacement chimique supérieur à 3 ppm, ce qui n'est pas le cas sur le spectre RMN ¹H de ce produit.

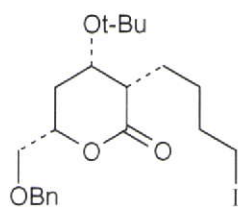
**201**

Figure 41

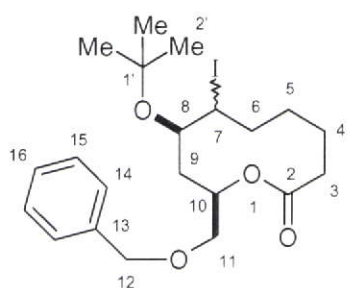
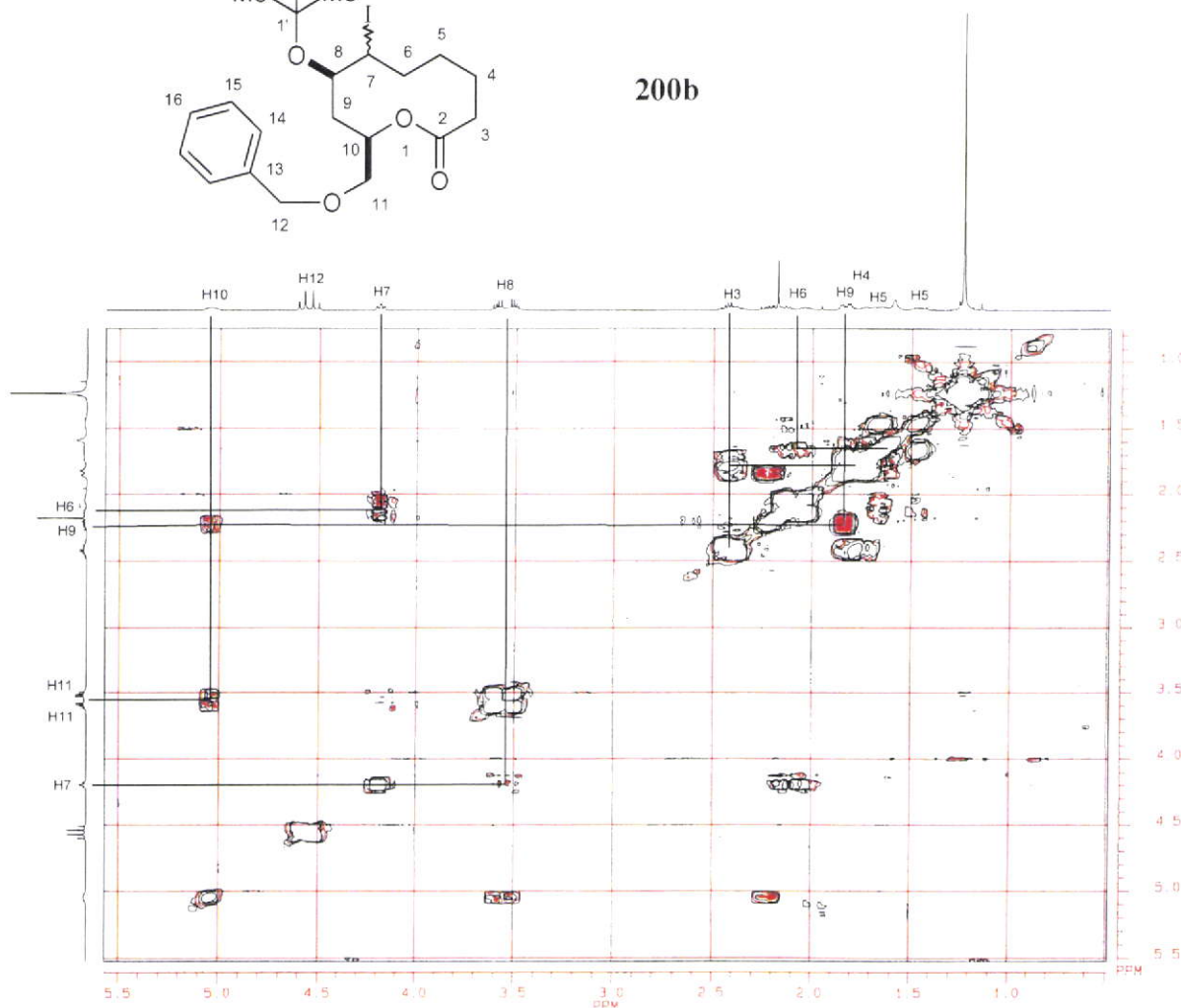
**200b**

Figure 42

Ces données RMN ¹H confirment donc l'obtention de la macrolactone iodée avec un rendement de 53% sous forme de deux diastéréomères (**200a** et **200b**), dans un rapport 7/3, séparés par chromatographie sur gel de silice.

Nous avons ainsi réalisé au cours de cette étude modèle la transformation en 5 étapes de l'adduit **177** en macrolactone iodée avec un contrôle partiel de la configuration.

Cette étude a également montré qu'un adduit résultant d'une approche *exo* ne conduit pas à de bonnes sélectivités lors de l'étape de réduction de la double liaison. C'est la raison pour laquelle la recherche de nouveaux hétérodiènes, susceptibles de conduire à des produits *endo*, a constitué une part importante, malheureusement peu fructueuse, de mon travail. En effet, un adduit *endo* devrait non seulement conduire à de meilleures sélectivités lors de l'étape d'hydrogénation, mais également permettre l'obtention de la relation *cis* attendue entre l'hydroxyle et le méthyle de la décarestrictine J. Compte tenu des conclusions de l'étude menée sur l'étape de cycloaddition, les futures tentatives de synthèses de nouveaux hétérodiènes devront porter sur des 1-oxabutadiènes substitués par un groupement faiblement encombrant en position 4 comme **202**, ou tout autre composé du type **203** porteur d'un groupement R pouvant conduire à une fonction hydroxyle dans cette position.

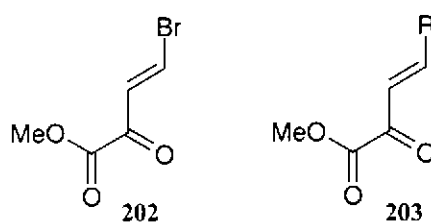


Figure 43

Néanmoins, notre stratégie d'accès aux 7-alkoxy-9-décanolides étant validée, nous avons ensuite abordé l'étude de la synthèse des décarestrictines cibles.

II. Recherches sur la synthèse des décarestrictines J et H

1. Première voie

Notre principal problème pour développer une stratégie d'accès aux décarestrictines J et H racémiques, était de trouver un diénophile adapté, permettant l'introduction de la fonction carbonyle en position 3 de la lactone. L'étude menée sur la cycloaddition d'éthers d'énols cycliques a démontré que l'hétérodiène **57**, conduisant à notre meilleur résultat de cycloaddition avec l'éther d'énol **104**, ne permet la cycloaddition avec un éther d'énol silylé qu'avec de faibles rendements et sélectivités. Nous nous sommes donc intéressés au diméthoxycyclohexadiène **205** (Schéma 137) en tant que diénophile simple et symétrique, susceptible de générer la fonction carbonyle en position 3 de la lactone. Fait notable, ce composé, qui n'a jamais été utilisé comme diénophile dans une réaction de cycloaddition à notre connaissance, est facilement préparé par réduction de Birch à partir du diméthylrésorcinol **204**. **205** est un diénophile tout à fait adapté à notre projet de synthèse, en revanche, d'autres cibles de synthèse pourraient nécessiter l'utilisation d'éthers d'énols silylés comme diénophiles, et par conséquent imposer la maîtrise de leur cycloaddition grâce à des hétérodiènes adaptés.

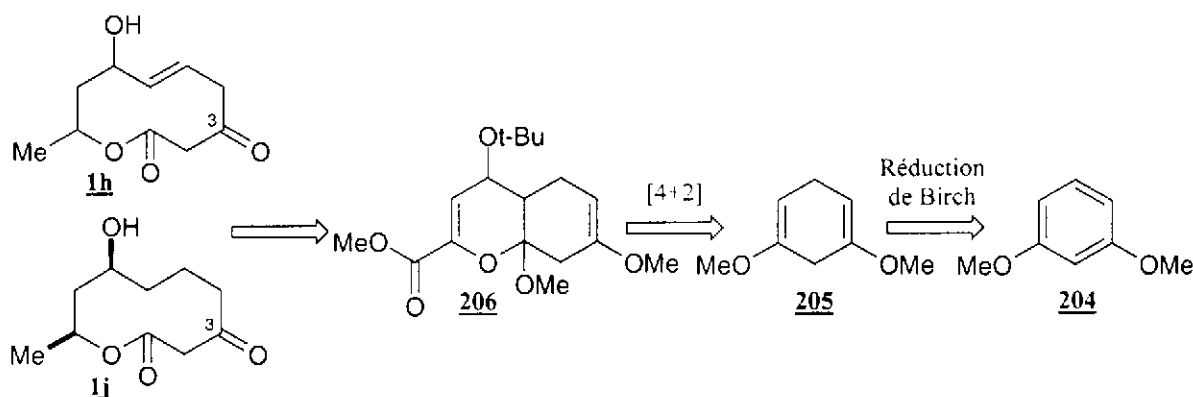


Schéma 137

205 a donc été préparé suivant la méthode décrite par Birch²³¹ à partir du 1,3-diméthoxybenzène **204** (Schéma 138).

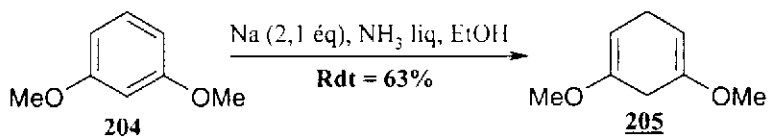


Schéma 138

Après optimisation des conditions, la cycloaddition du diénophile **205**, catalysée par SnCl₄, a été réalisée (Schéma 139, Tableau 9) sans obtention de produit de double hétérocycloaddition en se plaçant en milieu suffisamment dilué. L'isomère *exo* **206b** attendu a été obtenu, mais avec une sélectivité d'approche non totale, inférieure à celle observée lors de

²³¹ A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1947**, 102, 105.

la cycloaddition du méthoxycyclohexène **104**. Le diastéréomère minoritaire **206c** est formé préférentiellement à un diastéréomère de type **a** comme c'est généralement le cas en catalyse par SnCl_4 .

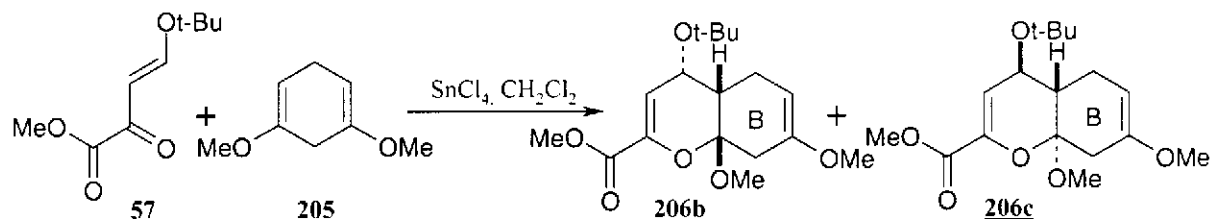


Schéma 139

	Conditions	Rendement	Sélectivité	
			206b	206c
1	SnCl_4 (2% mol.), -78°C , 1h	0%		
2	SnCl_4 (10% mol.), -70°C , 1h	0%		
3	SnCl_4 (20% mol.), -60°C , 1h	38%	90	10
4	SnCl_4 (20% mol.), -50°C , 2h	67%	84	16

Tableau 9

Après cycloaddition, l'adduit obtenu est rapidement chromatographié afin d'éviter l'hydrolyse sur silice de la fonction éther d'énol du cycle B. Ces conditions de chromatographie et la différence de facteur de réponse inexistante entre ces deux diastéréomères empêchent leur séparation à ce stade de la synthèse.

Afin de réaliser les étapes de réduction de la double liaison de l'adduit et de réduction de l'ester, une protection de la fonction éther d'énol devait être effectuée. A ce stade, une protection par addition de méthanol sur l'éther d'énol nous a paru être la plus facile à mettre en œuvre. Par ailleurs, ce type de protection semble être compatible avec la suite de la synthèse.

Ainsi, l'éther d'énol a été très facilement converti en un acétal plus stable, par addition de méthanol catalysée par un acide faible^{191a} (Schéma 140).

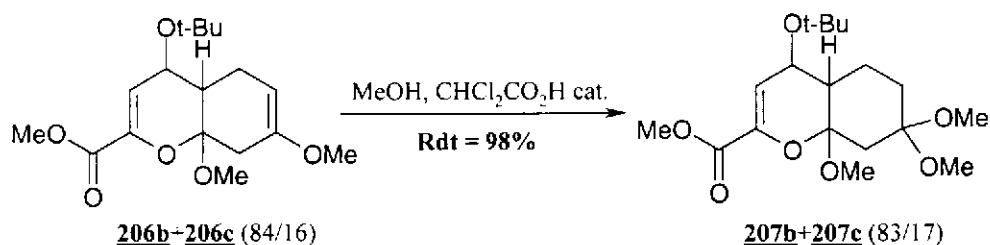


Schéma 140

Désirant obtenir une relation *cis* entre la fonction ester et le *tert*-butoxyle, différentes méthodes d'hydrogénation de l'adduit **207**, dans le méthanol anhydre en catalyse hétérogène (Pd/C , Pt/C , ...), et en catalyse homogène (catalyseur de Wilkinson^{232, 233}) ont tout d'abord été

²³² J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Chem. Comm.* **1965**, 131.

²³³ R. E. Harmon, J. L. Parsons, D. W. Cooke, S. K. Gupta, J. Schoolenberg, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3684-3685.

tentées. Ces essais n'ont conduit qu'à la récupération du produit de départ sauf dans le cas de la catalyse par Pd/C où une hydrolyse du diméthylacétal a été observée.

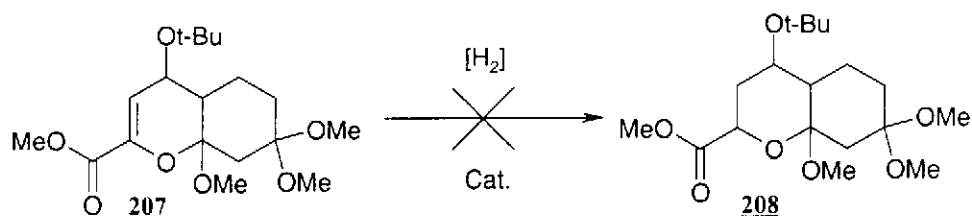


Schéma 141

Les méthodes d'hydrogénation catalytiques, qui devaient nous permettre d'obtenir majoritairement le produit présentant une relation *cis* entre l'ester méthylique et le groupement *tert*-butoxyle, ayant échouées, nous avons décidé d'essayer des méthodes de réduction chimique.

Nous avons donc tenté la réduction de l'adduit **207** par le lithium dans l'ammoniac liquide. Ces conditions ont conduit à une réduction poussée de l'adduit **207** et un produit de structure **209** ou **210** a été obtenu (Schéma 142).

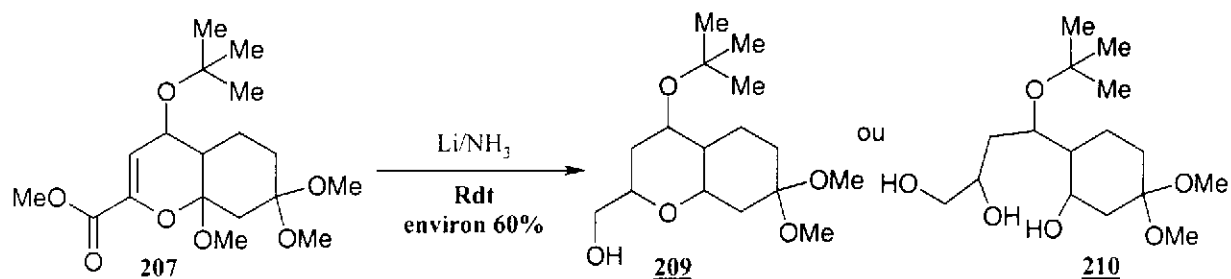
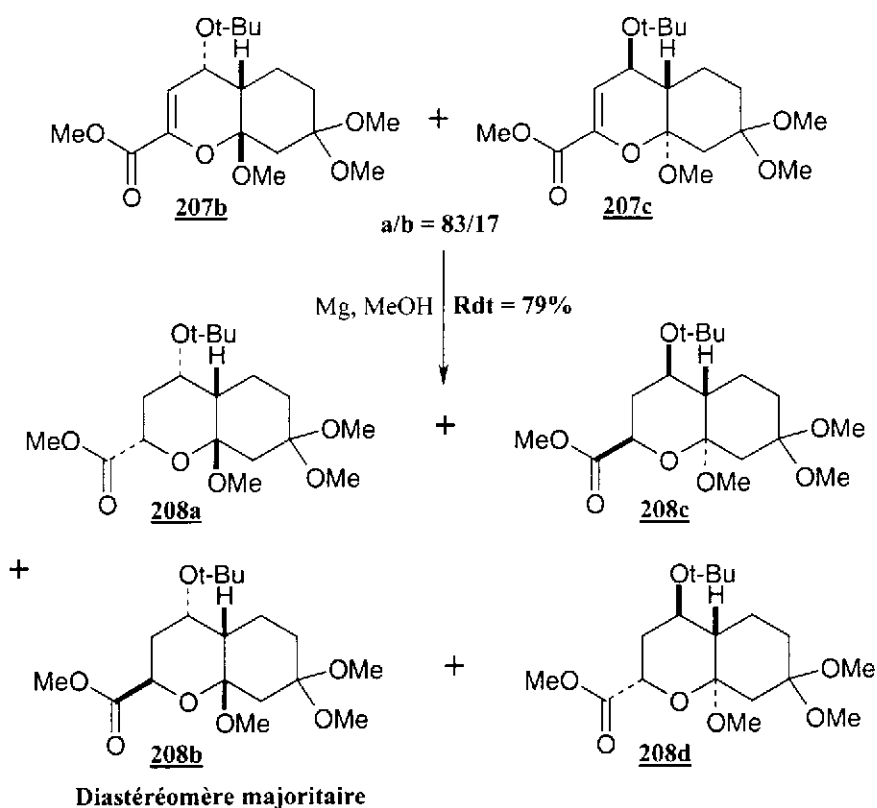


Schéma 142

Confrontés à ces échecs, nous avons décidé de réaliser la réduction par le magnésium dans le méthanol (Schéma 143). Ces conditions permettent une réduction chimiosélective de la double liaison de l'adduit **207** et conduisent à une sélectivité du même ordre que celle obtenue lors de l'étude modèle dans les mêmes conditions.



4 diastéréomères dans un rapport : 63/21/12/4

Schéma 143

Le mélange de diastéréomères **207b** et **207c** n'ayant pu être séparé par chromatographie sur gel de silice, cette étape de réduction chimique a été menée sur le mélange. Quatre diastéréomères **208a-d** ont été obtenus à l'issue de l'étape de réduction avec une sélectivité de 3/1 pour chacun des diastéréomères de départ. La séparation des composés **208a-d** n'a pas pu être réalisée et l'étape suivante a été menée sur le mélange. La complexité de la RMN ^1H du mélange n'a pas permis la détermination de la configuration du diastéréomère majoritaire à ce stade, mais a été déterminée à l'étape suivante. Le diastéréomère majoritaire **208b** présentant une relation *trans* entre l'ester méthylique et le *tert*-butoxyle, une inversion de configuration devra être effectuée à un stade ultérieur pour obtenir la relation *cis* attendue.

La réduction de l'ester par LiAlH_4 conduit à un mélange d'alcools primaires **211** dont le diastéréomère majoritaire **211b** est isolé après chromatographie sur gel de silice. Contrairement à l'alcool **195** obtenu lors de l'étude modèle, l'alcool **211** est stable dans les conditions de chromatographie, ce qui a permis de réaliser une séparation partielle du mélange de diastéréomères.

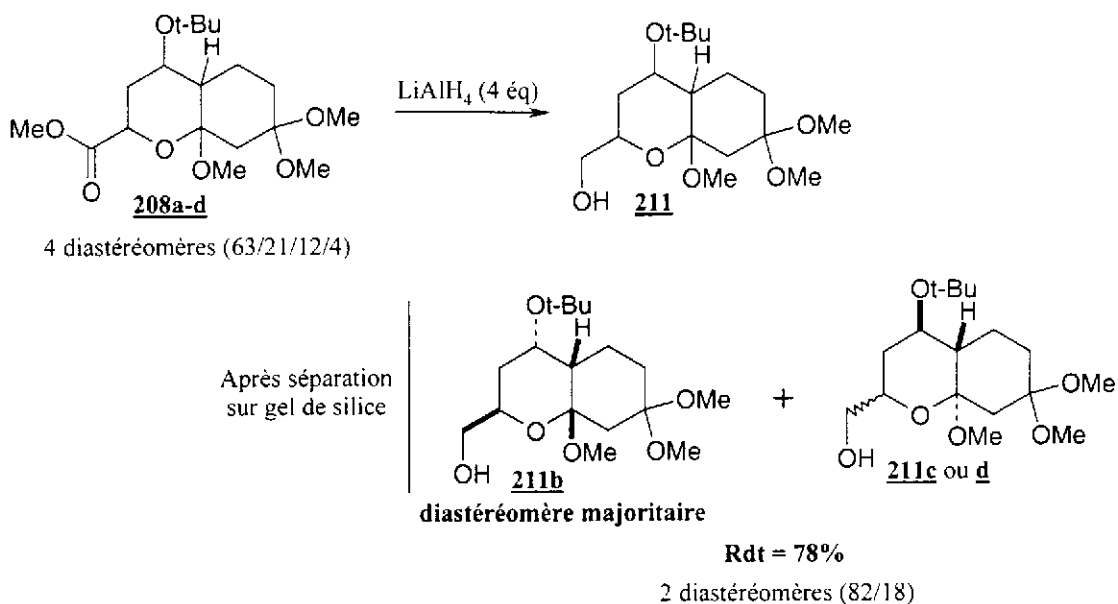


Schéma 144

La configuration de **211b** a été déterminée par analyse du spectre RMN ^1H et à l'aide d'expériences NOE (Figure 44). La fonction alcool forme une liaison hydrogène avec le groupement méthoxyle acétalique ainsi que le confirme le couplage ^3J entre le proton de l'alcool et le CH_2 . La relation *cis* entre le proton H_4 , le méthoxyle acétalique et le groupement CH_2OH a été confirmée par les effets NOE.

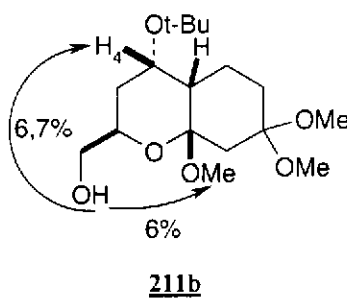


Figure 44

La benzylation de l'alcool primaire a ensuite été réalisée dans les conditions classiques sur un mélange de diastéréomères (Schéma 145).

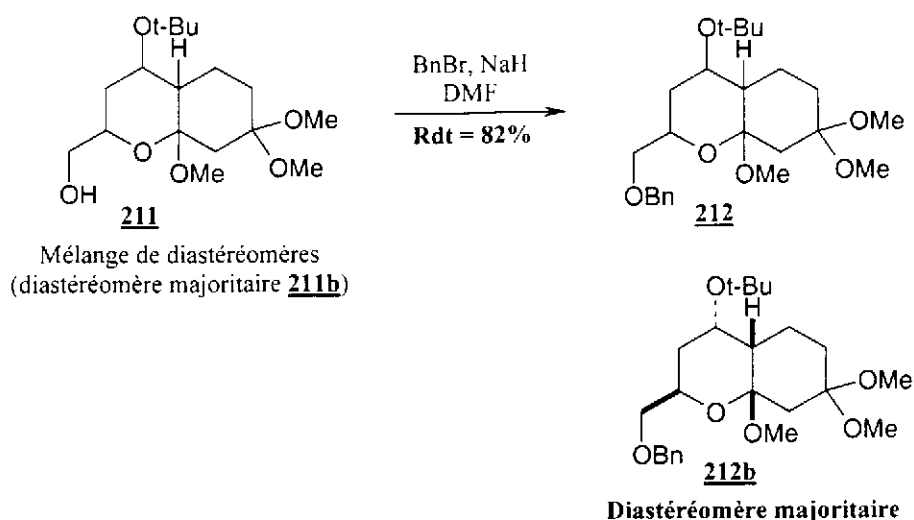


Schéma 145

A ce stade, différentes tentatives d'hydrolyse sélective de l'acétal mixte ont été tentées (THF/HCl, silice humide²³⁴), malheureusement elles ont toutes conduit à l'hydrolyse prématurée de l'autre fonction acétal et à des éliminations successives (Schéma 146). Des éliminations inattendues conduisant à des produits de structures proches de celle du composé **213** obtenu ont déjà été décrites²³⁵.

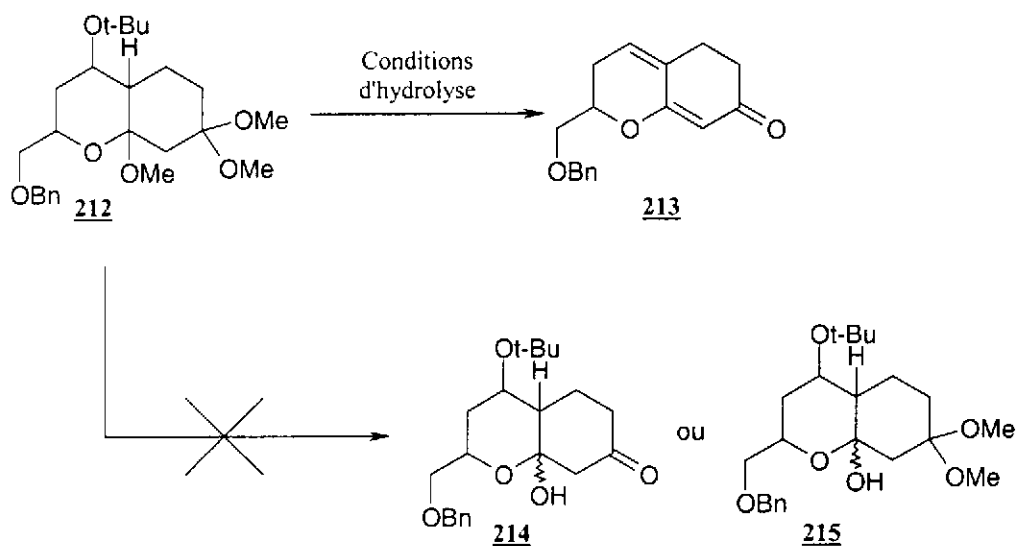


Schéma 146

Une hydrolyse prématurée du diméthylacétal lors de cette étape avait été envisagée lors du choix de protection de la fonction carbonyle, mais les éliminations successives subies par **212** dans les conditions d'hydrolyse n'avaient pas été prévues. Par ailleurs, les produits attendus **214** ou **215** ne devaient pas perturber l'étape suivante d'oxydation en macrolactone ; c'est la raison pour laquelle, en raison de sa simplicité de préparation, la protection du carbonyle sous forme de diméthylacétal nous avait semblé être une solution intéressante. Le

²³⁴ F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, J. M. Conia, *Synthesis* **1978**, 63-65

²³⁵ R. Dolmazon, S. Gelin, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5000-5002.

résultat obtenu lors de l'étape d'hydrolyse nous a amené à considérer l'importance de l'hydrolyse sélective de l'acétal mixte.

Les méthodes d'hydrolyse classiques, y compris les plus douces conduisent à l'hydrolyse du diméthylacétal avant l'hydrolyse de l'acétal mixte. Nous avons donc entrepris d'éprouver des méthodes originales adaptées à notre cas.

Ayant observé, dans le composé **211b**, une liaison hydrogène entre le groupement CH_2OH et le méthoxyle de l'acétal mixte, nous avons tenté de bénéficier de cette liaison hydrogène pour assister l'hydrolyse sélective de l'acétal mixte en facilitant la protonation du méthoxyle (Schéma 147). Malheureusement, nos essais d'hydrolyse sur **211b** n'ont permis d'obtenir qu'un mélange des produits **216**, **217** et **218**.

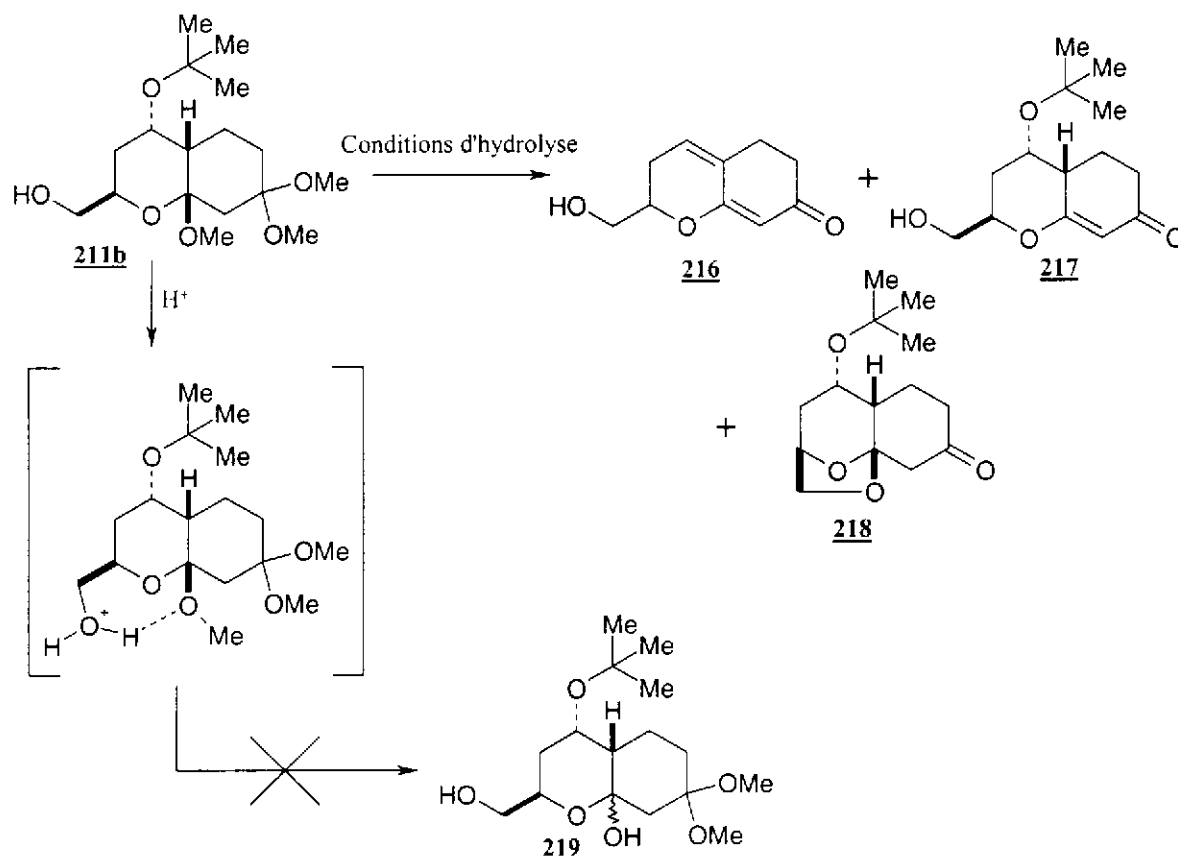


Schéma 147

Confronté à ce nouvel échec, nous avons envisagé une autre méthode permettant de mettre à profit la proximité spatiale du méthoxyle acétalique et du groupement CH_2OH . La méthode de préparation des éthers d'énols à partir d'acétals décrite par Gassmann et coll.²¹² fait intervenir une assistance du triflate de triméthylsilyle pour l'élimination d'une molécule méthanol. Nous avons donc tenté d'adapter ce type d'activation de manière intramoléculaire et régiocontrôlée (Schéma 148). Après réaction du diméthylchlorosilane avec l'alcool primaire, une activation du chlorosilane devait permettre le transfert du méthoxyle porté par le carbone C_{8a} sur le groupement silylé en favorisant la formation du silylcation. La présence d'une amine tertiaire aurait alors permis l'élimination pour conduire à l'éther d'énol **223**. Celui-

ci aurait alors été hydraté de façon contrôlée pour fournir **224**. Malheureusement, le chlorosilane a bien été formé, mais aucun des modes d'activation expérimentés n'a permis l'obtention de **223**. Parmi les activations mises en œuvre, nous avons essayé de former l'iodosilane *in situ* en présence de NaI ou de former le triflate en traitant par AgOTf, mais sans résultat.

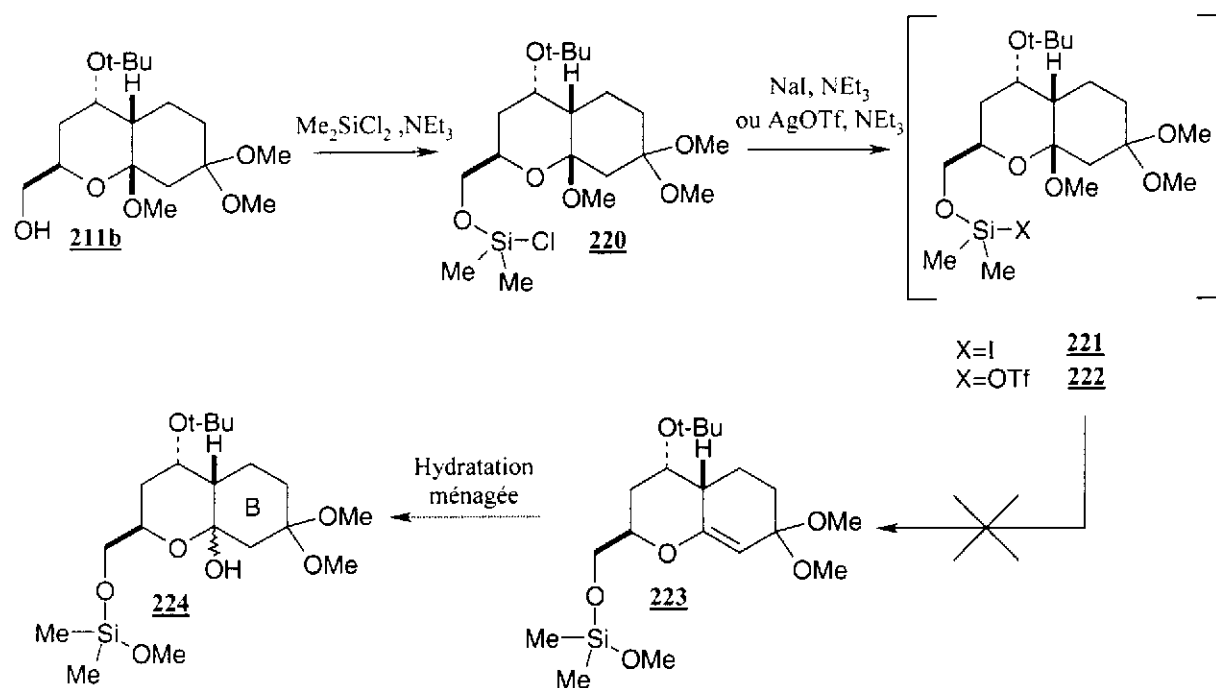


Schéma 148

Suite à ces échecs dans l'obtention du précurseur de la lactone, nous avons dû reconsidérer notre stratégie de synthèse et envisager une autre protection pour le carbonyle du cycle B de notre adduit.

2. Deuxième voie

Considérant que l'adduit **206** est le meilleur produit de départ pour notre synthèse, nous avons décidé de transformer l'éther d'énol du cycle B en un groupement protecteur susceptible de résister aux étapes d'hydrolyse de l'acétal mixte et de réduction de l'ester. Ces conditions excluent les diverses protections sous forme d'acétal qui risquent de conduire au même résultat que lors de notre première voie de synthèse. Par ailleurs, ces conditions excluent également la protection du carbonyle sous forme d'imine ou d'oxime en raison de leur sensibilité à l'hydrolyse ainsi que la protection sous forme d'hydrazone qui serait réduite lors de la réduction par LiAlH_4 . Les protections sous des formes non symétriques ont également été écartées pour ne pas introduire un niveau de complexité supplémentaire dans l'analyse des composés en formant un nouveau centre stéréogène. Nous avons donc considéré qu'une protection sous forme de dithiane était la plus adaptée.

La première difficulté rencontrée a été la recherche d'une méthode de transformation, adaptée à notre adduit **206**, de l'éther d'énol du cycle B en dithiane. Très peu de méthodes de transformation d'un éther d'énol en dithiane ont été décrites²³⁶ et ces méthodes en présence d'acide chlorhydrique conduisent à la dégradation du produit de départ (Schéma 149, Tableau 10). Les méthodes habituelles de formation de dithiane, catalysée par des acides de Lewis oxophiles, ont alors été envisagées : TiCl_4 ²³⁷, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ²³⁸, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ²³⁹, mais elles ont toutes conduit à la dégradation du produit de départ avec éventuellement une très faible conversion. Ces catalyseurs de formation de dithianes ont généralement un double rôle : celui d'acide et celui de complexer le méthanol formé. Nous avons donc envisagé de tester des méthodes supposées moins agressives en présence de réactifs susceptibles de capturer le méthanol formé (tamis moléculaire 3Å, P_2O_5) en bénéficiant éventuellement de la catalyse par un acide faible (Tableau 10, essai 5). Un mélange de produits difficilement identifiables et ne correspondant pas au dithiane **225** attendu a été obtenu dans tous les cas.

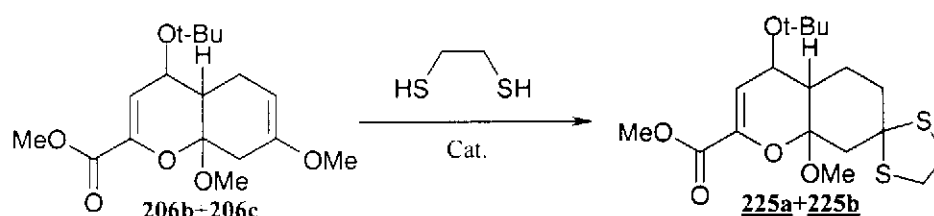


Schéma 149

²³⁶ a) V. L. Bell, A. B. Holmes, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 323-326. b) V. Boekelheide, M. Y. Chang, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1303-1307.

²³⁷ V. Kumar, S. Dev, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1289-1292.

²³⁸ R. P. Hatch, J. Shringarpure, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4172.

²³⁹ E. J. Corey, K. Shimoji, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 169-172.

	Conditions	Rendement
1	HCl gazeux, CHCl ₃	dégradation du produit de départ
2	TiCl ₄ (15% mol.), -15°C, CHCl ₃	dégradation du produit de départ
3	BF ₃ •Et ₂ O, 25°C, CH ₂ Cl ₂	dégradation du produit de départ
4	Zn(OTf) ₂ , TA, CH ₂ Cl ₂	<10%+ dégradation du produit de départ
5	CHCl ₂ CO ₂ H, tamis moléculaire 3Å, CH ₂ Cl ₂	0%
6	P ₂ O ₅ , CH ₂ Cl ₂	0%

Tableau 10

En s'inspirant de la méthode de préparation de dithianes catalysée par TiCl₄, nous avons décidé d'entreprendre la formation du dithiane en présence de SnCl₄, dont nous connaissons la plus faible agressivité vis-à-vis du substrat **206**. La réaction a tout d'abord été menée à -10°C (Schéma 150, Tableau 11, essai 1), mais dans ces conditions la réaction est difficilement reproductible. La réaction a alors été menée à -60°C (Schéma 150, Tableau 11, essai 2). Dans ces conditions peu de dégradation du produit de départ est observée, mais nous avons constaté la formation d'un produit secondaire, peu stable, correspondant à l'attaque de la chaîne thiol sur l'acétal de jonction de cycle.

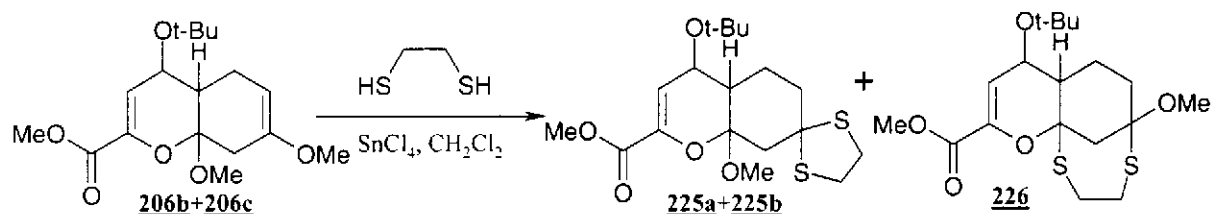


Schéma 150

	Conditions	Rendement	
		225	226
1	SnCl ₄ (20% mol.), -10°C→0°C, 4h	55%	0%
2	SnCl ₄ (20% mol.), -60°C, 6h	53%	44%

Tableau 11

Ces conditions réactionnelles à basse température ont permis d'améliorer nettement la conversion en limitant la dégradation du produit de départ. Le rendement obtenu restant modeste, nous avons poursuivi nos recherches d'un acide de Lewis oxophile et pouvant conduire au dithiane à basse température. Nous avons alors essayé de former le dithiane en présence de TMSOTf à -78°C (Schéma 151). Ces conditions ont permis l'obtention du dithiane **225** avec un rendement de 79%.

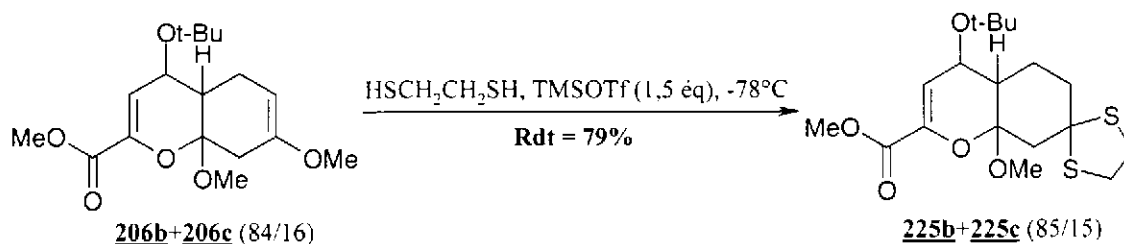


Schéma 151

Le cycloadduit **206** s'hydrolyse facilement en cétone cristalline **227**. L'obtention de **227** est à priori inattendue. On pouvait en effet s'attendre à une cascade d'éliminations du même type que celle constatée précédemment et ayant conduit à la formation de **213**. Le composé **227**, obtenu sous une forme diastéromériquement pure par cristallisation, est traité dans les conditions décrites par Evans et coll.²⁴⁰, ce qui a fourni le diastéromère **225** sous forme d'un diastéromère unique.

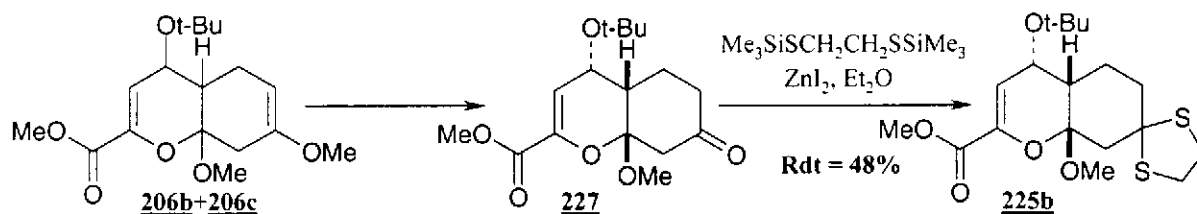


Schéma 152

La réaction suivante a été menée sur le mélange de diastéromères **225b**, **225c** (Schéma 151). Souhaitant obtenir majoritairement une relation *cis* entre l'ester méthylique et le groupement *tert*-butoxyle dans l'adduit hydrogéné **228**, nous avons tout d'abord entrepris l'hydrogénation catalytique de **225b** et **225c**, mais la réduction de la double liaison n'a pas été observée (Schéma 153).

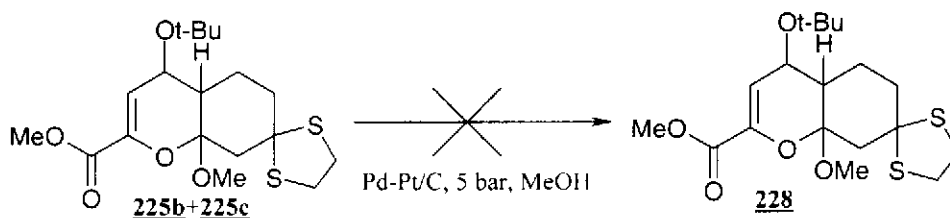


Schéma 153

La réduction de la double liaison de l'adduit **225** a donc été réalisée par traitement au magnésium dans le méthanol (Schéma 154). Les quatre diastéromères obtenus sont partiellement séparables par chromatographie sur gel de silice, mais le mélange de diastéromères a été engagé dans l'étape suivante sans séparation.

²⁴⁰ D. A. Evans, L. K. Truesdale, K. G. Grimm, S. L. Nesbit, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5009.

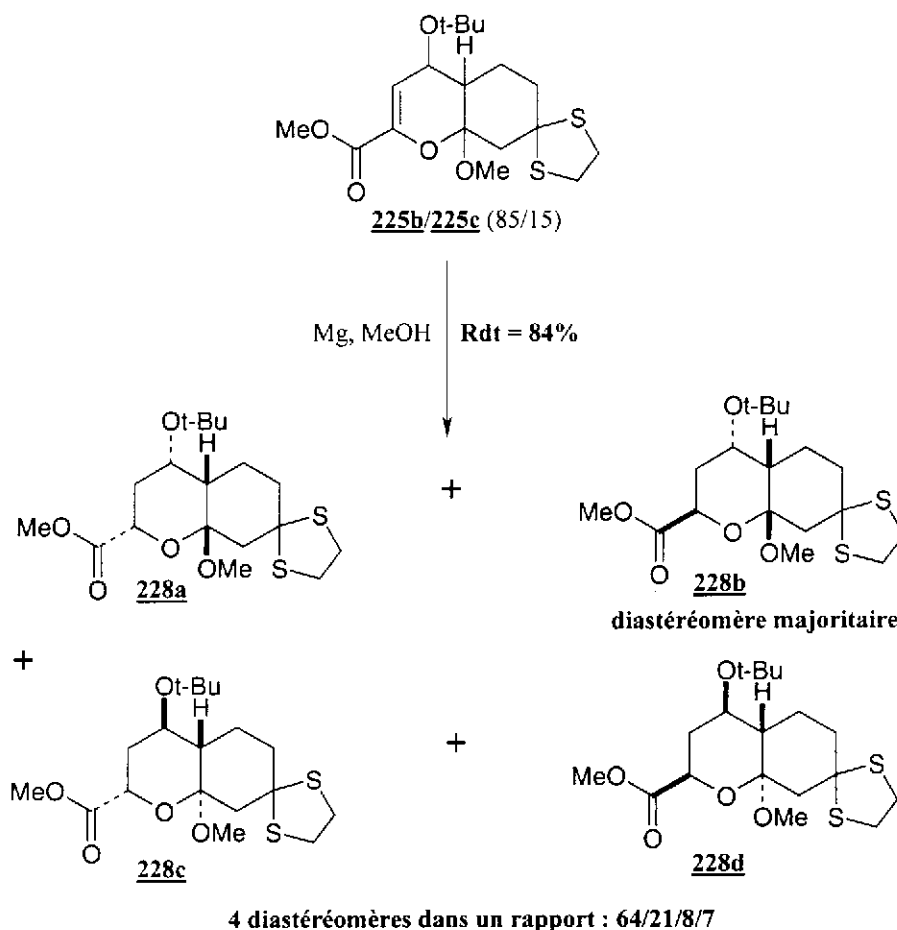


Schéma 154

Le mélange de diastéréomères **228a-d** a été réduit par LiAlH_4 dans le THF, pour fournir l'alcool primaire **229** sous forme de quatre diastéréomères (Schéma 155). Aucune séparation diastéréomérique n'a été tentée à ce stade de la synthèse et l'huile brute a été engagée dans les étapes suivantes sans purification.

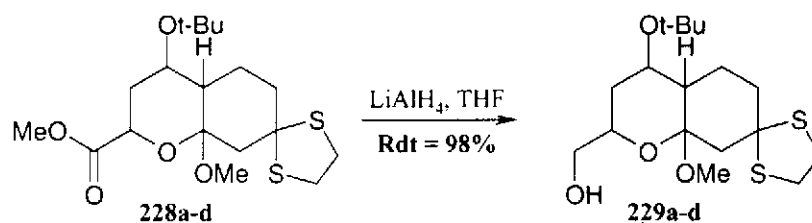


Schéma 155

Afin d'obtenir le méthyle du 9-décanolide, nous avons alors entrepris la réduction complète de l'alcool par tosylation de l'alcool primaire suivie d'une réduction du tosylate formé. Ces deux étapes ont été réalisées consécutivement, sans purification du tosylate **230**. La tosylation de **229** a été réalisée selon la méthode douce décrite par Tanabe et coll.²⁴¹ (Schéma 156). En accord avec l'étude menée par Brown et coll.²⁴² ayant démontré l'intérêt de

²⁴¹ a) Y. Yoshida, K. Shimonishi, Y. Sakakura, S. Okada, N. Aso, Y. Tanabe, *Synthesis* **1999**, 1633-1636. b) Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, Y. Tanabe, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2183-2192.

²⁴² S. Krishnamurthy, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3064-3066.

la réduction par LiEt_3BH , nous avons choisi ce réactif pour la réduction du tosylate **230**. Aucun produit d'élimination n'a été observé après réduction, en revanche une partie de l'alcool de départ a été récupérée à l'issue des deux étapes.

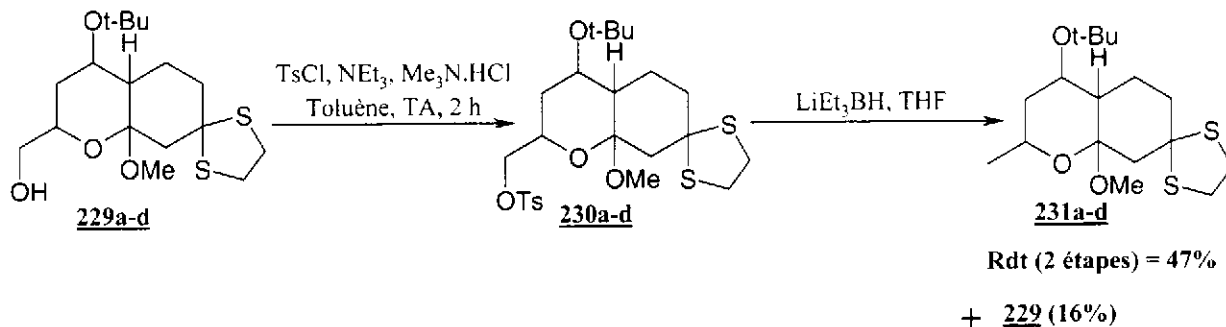


Schéma 156

L'hydrolyse de l'acétal **231** a été réalisée par traitement dans un mélange THF/HCl 0,1 N à saturation (Schéma 157). La protection du carbonyle sous forme de dithiane a permis de réaliser cette étape sans rencontrer les problèmes observés lors de la voie 1. Après chromatographie sur gel de silice, le diastéréomère **232a** a été obtenu sous une forme pure, séparé du mélange des autres diastéréomères **232b-d**.

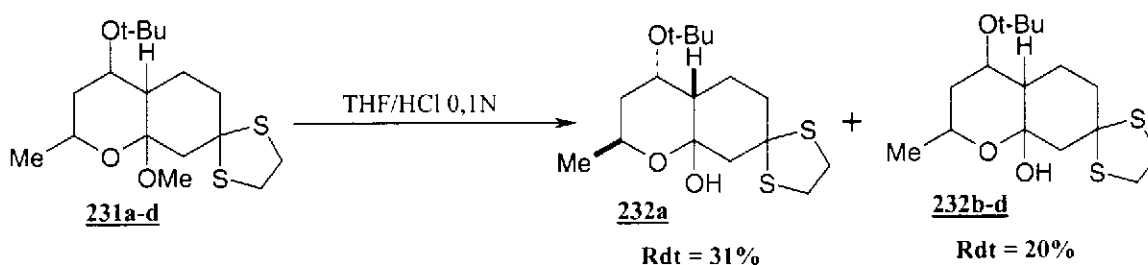


Schéma 157

Nous avons alors tenté l'oxydation du lactol **232a** sous irradiation UV en présence d'iode devant conduire à la lactone iodée.

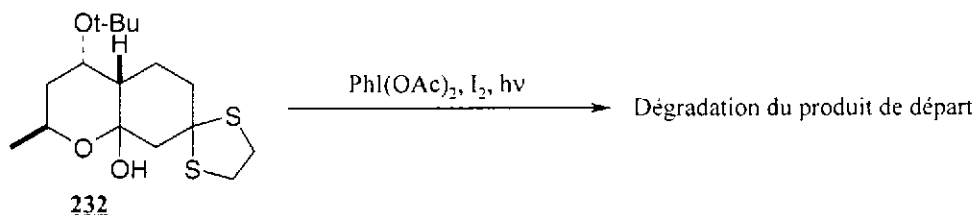


Schéma 158

Malheureusement, seule la dégradation du produit de départ a été observée. Ce résultat est probablement dû à la capacité des complexes à base d'iode hypervalent de conduire à la déprotection de dithianes²⁴³⁻²⁴⁵.

²⁴³ G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 287-290.

²⁴⁴ M. Ochiai, A. Nakanishi, T. Ito, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4253-4259.

²⁴⁵ M. H. B. Stowell, R. S. Rock, D. C. Rees, S. I. Chan, A. Amos Noyes, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 307-310.

Ces conditions de formation de la lactone ne semblent pas compatibles avec la présence d'un dithiane. Cet échec ne peut remettre en cause le choix de la protection qui, comme nous l'avons montré, est l'une des rares protections compatibles avec les autres étapes de la synthèse. D'autres conditions d'accès à la macrolactone comme l'oxydation en présence d'iode catalysée par l'oxyde mercurique proposée par Suginome et coll.⁷⁷ ou l'oxydation par le peroxyde d'hydrogène proposée par Schreiber et coll.¹⁵¹ devront donc être envisagées. On peut craindre que la méthode de Suginome et coll.⁷⁷ conduise à la déprotection du dithiane et la méthode de Schreiber et coll.¹⁵¹ à l'oxydation du dithiane. L'oxydation du dithiane n'est pas souhaitée, mais ne contrarie pas nécessairement notre stratégie de synthèse. En cas d'échecs de ces méthodes, des méthodes d'accès à la macrolactone parmi celles décrites (p 28-35) devront être envisagées. La formation du carbonyle dans les dernières étapes de la synthèse, par oxydation d'un alcool, pourrait également être envisagée. Mais cette stratégie devrait encore compliquer l'analyse des résultats en conduisant à un nombre de diastéréomères accru.

Par ailleurs, il reste encore quelques étapes délicates à réaliser pour obtenir la décarestrictine J. Notamment, ayant obtenu le composé de géométrie *trans* entre le méthyle et le groupement *tert*-butoxyle, une inversion de l'hydroxyle en position 7 de la lactone par réaction de Mitsunobu^{246,32} est nécessaire pour parvenir à la décarestrictine J avec la bonne configuration (Schéma 159).



Schéma 159

La sélectivité obtenue lors de l'étape d'hydrogénation nécessite cette inversion de configuration sur le centre 7 de la lactone. Or, différents facteurs sont responsables de cette sélectivité ; d'une part le mode de réduction employé pour lequel aucune alternative n'a pu être trouvée et d'autre part la sélectivité *exo* obtenue lors de la cycloaddition. Compte tenu des résultats d'hydrogénation catalytique obtenus précédemment sur des adduits dihydropyraniques *endo*, on peut supposer qu'une approche *endo* lors de l'étape de cycloaddition aurait pu conduire à la configuration souhaitée avec une bonne sélectivité. Or, le contrôle de l'approche lors de l'étape de cycloaddition étant très lié à la nature de l'hétérodiène, la synthèse de nouveaux hétérodiènes a été, au cours de ce travail, un élément important pour tenter d'améliorer notre stratégie d'accès aux décarestrictines J et H. C'est pourquoi la recherche de solutions alternatives concernant l'hétérodiène reste une priorité.

²⁴⁶ O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28

Conclusion

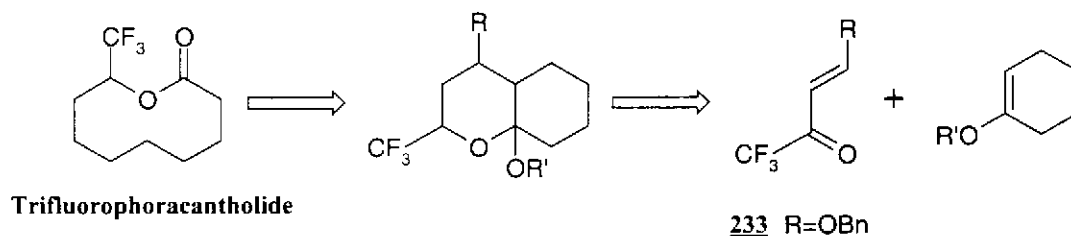
Au cours de notre projet d'accès à des 9-décanolides, nous avons tout d'abord étudié la cycloaddition [4+2] d'éthers d'énols de cétones cycliques avec des 1-oxabutadiènes portant une fonction ester en position 2. Nous avons ainsi mis au point l'hétérocycloaddition hautement sélective et à haut rendement d'éthers d'énols et d'éthers d'énols silylés suivant deux modes catalytiques [SnCl_4 et $\text{Eu}(\text{fod})_3$] conduisant à des résultats stéréodivergents. La nature des adduits obtenus a alors permis d'élucider les mécanismes réactionnels suivant ces deux modes catalytiques. Par ailleurs, l'analyse des résultats obtenus avec différents diénophiles et hétérodiènes a permis d'identifier les paramètres influant sur la sélectivité de la cycloaddition.

Nous avons ensuite montré, lors de l'étude modèle, qu'il est possible d'accéder à des 9-décanolides à partir d'adduits bicycliques provenant d'une hétérocycloaddition [4+2]. Ce travail, a permis de mettre en évidence les étapes délicates de notre synthèse et de proposer des solutions permettant d'améliorer les sélectivités et les rendements, notamment lors de l'hydrogénation du produit de cycloaddition.

Dans le cadre de notre projet de synthèse des décarestrictines J et H, nous avons réalisé la cycloaddition du diénophile inédit **205**. La transformation du produit de cycloaddition **206** nous a ensuite amené à envisager deux types de protection de la fonction carbonyle en C_3 de la macrolactone, dont celle sous forme de dithiane a permis l'obtention du précurseur de la lactone. Si quelques étapes délicates restent à réaliser pour parvenir aux décarestrictines cibles, de nombreuses possibilités d'accès restent à éprouver.

Enfin, de nombreuses autres cibles de synthèse pourraient être atteintes selon cette voie : - les 1-oxabutadiènes activés par un ester en position 2 peuvent permettre l'accès aux 9-décanolides, mais on peut également envisager la synthèse de macrolides porteurs d'une chaîne latérale plus longue.

- et d'autres hétérodiènes tels que le composé **233**, préparés selon la méthode décrite par Hojo²⁴⁷ peuvent permettre d'envisager la synthèse d'analogues trifluorés en un nombre très limité d'étapes comme par exemple la trifluorophoracantholide (Schéma 160).



²⁴⁷ a) M. Hojo, R. Masuda, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 963-965. b) M. Hojo, R. Masuda, Y. Kokuryo, H. Shioda, S. Matsuo, *Chem. Lett.* **1976**, 499-502. c) M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Synthesis* **1989**, 215-217.

PARTIE
EXPÉRIIMENTALE

Généralités

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre Genesis (Matteson) à transformée de Fourier.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton (^1H) ont été réalisés sur un appareil Bruker AC 400 et sur un appareil Bruker DPX 200. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en parties par million (ppm). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est désignée comme suit, singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m).

Les spectres de masse haute résolution (SMHR) ont été effectués par le Service de Spectrométrie de Masse de l'Université de Rennes sur un appareil Varian Matt 311.

Les spectres de masse basse résolution ont été réalisés sur un spectromètre de masse FISIONS MD 800, couplé à une chaîne HPLC Alliance 2690 et équipé d'une colonne ALLTIMA C₁₈ 5U (l = 150 mm ; ID = 2,1 mm). L'élution des composés a été réalisée avec un mélange acétonitrile/eau.

Les déterminations de structures, par diffraction des rayons X ont été réalisées au Laboratoire des Fluorures de l'Université du Maine, à l'aide d'un diffractomètre à quatre cercles Siemens AED2. Les données sont rassemblées en annexe.

Les points de fusion ($^{\circ}\text{C}$) ont été déterminés sur un microscope à platine chauffante Reichert.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un micropolarimètre Perkin-Elmer 241 avec la raie D du sodium.

Les analyses élémentaires ont été confiées au Centre de Microanalyse du CNRS, à l'ICSN de Gif-sur-Yvette.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont réalisées sous pression moyenne (1 à 2 bars) sur gel de silice de type Kieselgel 60 (230-400 mesh – Merck).

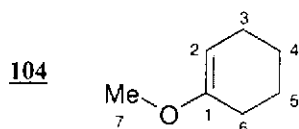
Préparation des diénophiles

I. Les éthers d'énols

1-Méthoxycyclohexène **104**

Protocole A : La préparation de l'éther d'énol s'effectue selon le mode opératoire de Wohl²¹¹. Dans un ballon de 250 mL équipé d'un réfrigérant et d'une garde à silicagel, on introduit la cyclohexanone (32,27 g ; 0,33 mol) et l'orthoformiate de méthyle (39,5 g ; 1,1 éq). L'acide TsOH (2,8 g ; 3% mol) est alors additionné sous agitation en refroidissant par un bain de glace si nécessaire. L'agitation est maintenue 24 h à TA. Le mélange est alors distillé sur une colonne à bande tournante à pression atmosphérique. Après distillation du formiate de méthyle formé, le reflux est maintenu pendant 1 à 2 h entraînant la décomposition de l'acétal. Le méthanol ainsi libéré est éliminé par distillation lente. Le résidu est ensuite distillé sous PR (45°C ; 20 Torr), ce qui fournit un mélange (32,4 g) de 1-méthoxycyclohexène **104** (28,9 g ; 257,5 mmol ; Rdt = 78,2%) et d'acétal **130** dans un rapport 9/1. L'éther d'énol peut être obtenu pur par chromatographie éclair du mélange sur gel de silice en éluant à l'éther de pétrole.

Protocole B : La préparation de l'éther d'énol s'effectue suivant les conditions de Gassman²¹². Dans un ballon muni d'une agitation magnétique, et placé sous argon, l'acétal **130** (4 g ; 27,8 mmol) est mis en solution dans le chlorure de méthylène anhydre (30 mL). On additionne à 0°C, la triéthylamine distillée (6 mL ; 1,5 éq), puis, goutte à goutte le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (5,9 mL ; 1,1 éq). Le mélange est agité pendant 18 h en laissant la température remonter à TA. Une solution de soude 1M est alors additionnée, puis le milieu est dilué à l'éther de pétrole après une minute d'agitation. La phase organique est séparée et séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous PR ce qui fournit une huile incolore pure (1,864 g ; 16,6 mmol ; Rdt = 60%).



MM = 112,17 g/mol

C₇H₁₂O

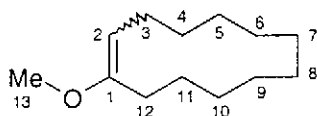
Eb²¹² = 137-138°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,54 (m, 2H) ; 1,67 (m, 2H) ; 2,0-2,1 (m, 4H) ; 3,50 (s, 3H, H₇) ; 4,61 (dd, 1H, H₂, ³J_{H2-H3} = 2,8Hz).

IR (film) (cm⁻¹) 1658 (ν_{C=C} éther d'énol).

1-Méthoxycyclododécène 138

La préparation du méthoxycyclododécène **138** s'inspire de la méthode de Wohl²¹¹. Dans un ballon de 50mL surmonté d'une garde en silicagel, on introduit la cétone **149** (9,10 g ; 50 mmol), l'orthoformiate de méthyle (5,83 g ; 1,1 éq) puis l'acide TsOH (2% mol.). Le mélange brunit et l'agitation est maintenue pendant 24 h. La distillation sous PR (142°C ; 20 Torr) fournit une huile incolore (7,39 g ; Rdt = 75,3% ; rapport E/Z : 98/2).



MM = 196,34 g/mol

C₁₃H₂₄O

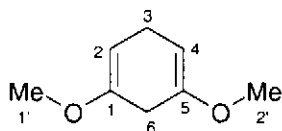
Eb²¹¹ = 112-113°C (5,6 mm Hg)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : *Isomère Z* : 1,2-1,5 (m, 14H) ; 1,57 (m, 2H) ; 2,04 (m, 2H) ; 2,19 (t, 2H, 3J = 6,9Hz) ; 3,48 (s, 3H, H₁₃) ; 4,34 (dd, 1H, H₂, 2×³J_{H2-H3} = 7,5Hz). *Isomère E* : 3,52 (s, 3H, H₁₃) ; 4,62 (dd, 1H, H₂, 2×³J_{H2-H3} = 7,7Hz).

IR (film) (cm⁻¹) 1650 (ν_{C=C} éther d'énol).

1,5-Diméthoxycyclohexa-1,4-diène 205

Le 1,5-diméthoxycyclohexa-1,4-diène a été préparé selon le protocole décrit par Birch²³¹. Dans un réacteur, sous courant d'argon, plongé dans un bain acétone/carboglâce, muni d'une agitation mécanique et d'une ampoule à addition, l'ammoniac distillé (400 mL) sur sodium est condensé à l'aide d'un condenseur refroidi par un mélange acétone/carboglâce. Une solution de diméthoxybenzène **204** (27,6 g ; 0,2 mole) et de *tert*-butanol (32,6 g ; 2,2 éq) en solution dans 40 mL d'éther anhydre sont additionnés à l'ammoniac liquide. Le sodium (9,7 g ; 2,1 éq) est alors additionné par petites portions en 20 min et l'agitation est poursuivie pendant 3 h. Le milieu est alors hydrolysé par addition de NH₄Cl (29,4 g ; 2,8 éq), puis addition contrôlée d'eau. Après addition de 200 mL d'éther, on laisse l'ammoniac s'évaporer en retirant le bain acétone/carboglâce. Après décantation, la phase aqueuse est extraite une fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, puis séchées sur MgSO₄, et enfin évaporées sous PR. Le résidu est distillé sous PR ce qui fournit **205** sous forme d'une huile incolore (17,5 g ; 0,125 mole ; Rdt = 63%).



MM = 140,18 g/mol

C₈H₁₂O₂

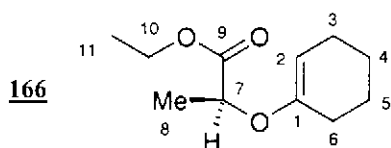
Eb²³¹ = 95°C (18 mmHg)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,80 (m, 4H) ; 3,57 (s, 6H, H₁+H₂) ; 4,65 (t, 2H, H₂+H₄, ³J = 3,4Hz).

IR (film) (cm⁻¹) 2902 (ν_{CH} aliphatique) ; 1702, 1667 (ν_{C=C}) ; 1396 ; 1235 ; 1207.

(S)-O-Cyclohex-1-ényllactate d'éthyle 166

Dans un ballon de 250 mL, muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant surmonté d'une garde en silicagel, on met en solution dans 100 mL de toluène l'acétal éthylique de la cyclohexanone (3,02 g ; 17,6 mmol), le (S)-(-)-lactate d'éthyle (2,281 g ; 1,1 éq) et l'amberlyst 15 (300 mg). Le mélange est porté à reflux pendant 24 h. On remplace alors le réfrigérant par un montage de distillation et l'éthanol formé est distillé sous forme d'azéotrope avec le toluène pendant 3 h en chauffant à 120°C environ. La réaction est arrêtée lorsque seul le toluène est distillé. Après refroidissement du mélange, celui-ci est lavé par 50 mL de NaHCO₃, puis par 50 mL d'une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, le toluène est évaporé sous PR. Le résidu est alors distillé sous pression réduite (Eb₂₀ = 106°C) puis chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/éther (9/1), ce qui fournit l'éther d'énol **166** sous forme d'une huile incolore (1,50 g ; Rdt = 43%), $[\alpha_D]^{20} = -38,0$ (acétone).



Rf = 0,64 (éther de pétrole/éther : 1/1)

MM = 198,26 g/mol

C₁₁H₁₈O₃

Analyse (C₁₁H₁₈O₃). Calc. % : C 66,64 ; H 9,15 . Tr. : C 66,79 ; H 8,97.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,27 (t, 3H, H₁₁, ³J_{H11-H10} = 7,1Hz) ; 1,46 (d, 3H, H₈, ³J_{H8-H7} = 6,8Hz) ; 1,53 (m, 2H, H₄) ; 1,66 (m, 2H, H₅) ; 2,00 (m, 2H, H₃) ; 2,11 (m, 2H, H₆) ; 4,21 (m, 2H, H₁₀) ; 4,43 (q, 1H, H₇, ³J_{H7-H8} = 6,8Hz) ; 4,51 (dd, 1H, H₂, ³J_{H2-H3} = 3,9Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 14,0 (C₁₁) ; 18,3 (C₈) ; 22,3 (C₄) ; 22,6 (C₅) ; 23,3 (C₃) ; 27,5 (C₆) ; 60,6 (C₁₀) ; 70,5 (C₇) ; 95,2 (C₂) ; 153,4 (C₁) ; 172,7 (C₉).

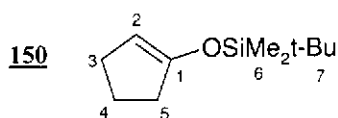
IR (film) (cm⁻¹) 1745 (ν_{C=O} ester) ; 1668 (ν_{C=C}) ; 1180.

II. Les éthers d'énols silylés

Mode opératoire général : Dans un tricol sous azote équipé d'une ampoule à addition, on introduit la cétone, la triéthylamine fraîchement distillée (1,25 éq) et le chlorosilane (1,25 éq). On ajoute alors goutte à goutte une solution de NaI (1,25 éq) parfaitement anhydre dans l'acétonitrile fraîchement distillé (1,25 mL/mmol). L'addition terminée, l'agitation est poursuivie pendant 24 h. Le mélange est alors filtré, puis extrait trois fois à l'éther de pétrole. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, puis concentrées sous PR. Le résidu est ensuite distillé sous PR.

***Tert*-butyl(diméthyl)silyl 1-cyclopentényl éther 150²⁴⁸**

Huile incolore ; Rdt = 93,3% ; Eb = 78°C (20 mm Hg).



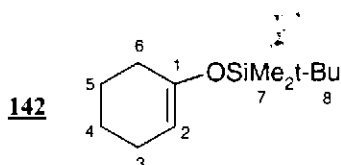
MM = 198,38 g/mol
C₁₁H₂₂OSi

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,13 (s, 6H, H₆) ; 0,90 (s, 9H, H₇) ; 1,86 (m, 2H, H₄) ; 2,24 (m, 4H, H₃+H₅) ; 4,60 (m, 1H, H₂).

IR (film) (cm⁻¹) 1640 (ν_{C=Céther d'énol}) ; 1240 ; 940 ; 835 ; 780.

***Tert*-butyl(diméthyl)silyl 1-cyclohexényl éther 142²⁴⁸**

Huile incolore ; Rdt = 94,4% ; Eb = 100°C (20 mm Hg).



MM = 212,41 g/mol
C₁₂H₂₄OSi

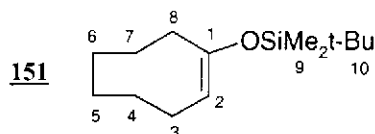
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,10 (s, 6H, H₇) ; 0,89 (s, 9H, H₈) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,64 (m, 2H) ; 1,98 (m, 4H, H₃+H₆) ; 4,85 (m, 1H, H₂).

IR (film) (cm⁻¹) 2931, 2858 (ν_{CHaliphatique}) ; 1664 (ν_{C=Céther d'énol}) ; 1366 ; 1257 ; 1191 ; 892 ; 840 ; 779.

²⁴⁸ R. D. Clark, K. G. Untch, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 248-253.

Tert-butyl(diméthyl)silyl 1-cyclooctényl éther 151²⁴⁸

Huile incolore ; Rdt = 62%.



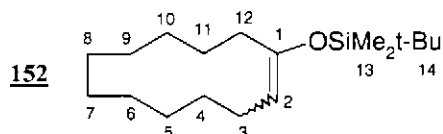
MM = 240,46 g/mol
C₁₄H₂₈OSi

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,14 (s, 6H, H₉) ; 0,91 (s, 9H, H₁₀) ; 1,52 (m, 8H, H₄+H₅+H₆+H₇) ; 2,00 (m, 2H) ; 2,18 (m, 2H) ; 4,70 (t, 1H, H₂, ³J_{H2-H3} = 7,1Hz).

IR (film) (cm⁻¹) 2928, 2857 (ν_{CHaliphatique}) ; 1661 (ν_{C=Céther d'énol}) ; 1463 ; 1248 ; 1167 ; 1086 ; 838 ; 780.

Tert-butyl(diméthyl)silyl 1-cyclododécényl éther 152²⁴⁸

Huile incolore ; Rdt = 90,1% ; Eb = 150°C (20 mm Hg) ; 2 isomères Z/E (75/25).



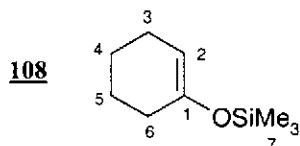
MM = 296,57 g/mol
C₁₈H₃₆OSi

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : *Isomère Z* : 0,10 (s, 6H, H₁₃) ; 0,95 (s, 9H, H₁₄) ; 1,2 à 1,5 (m, 16H, H₄+H₅+H₆+H₇+H₈+H₉+H₁₀+H₁₁) ; 1,95 à 2,15 (m, 4H, H₃+H₁₂) ; 4,49 (t, 1H, H₂, ³J_{H2-H3} = 7,0Hz). *Isomère E* : 0,13 (s, 6H, H₁₃) ; 0,90 (s, 9H, H₁₄) ; 1,2-1,5 (m, 16H, H₄+H₅+H₆+H₇+H₈+H₉+H₁₀+H₁₁) ; 1,95 à 2,15 (m, 4H, H₃+H₁₂) ; 4,52 (t, 1H, H₂, ³J_{H2-H3} = 7,0Hz).

IR (film) (cm⁻¹) 1645 (ν_{C=Céther d'énol}) ; 1240 ; 830.

1-Cyclohexényl triméthylsilyl éther 108²⁴⁹

Huile incolore ; Rdt = 90% ; Eb = 61-63 (17 mm Hg).



MM = 170,33 g/mol
C₉H₁₈OSi
Eb²⁴⁹ = 74-75 (20 mm Hg)

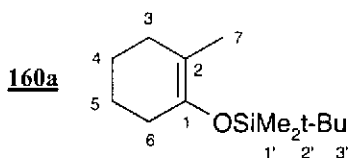
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,17 (s, 3H, H₇) ; 1,51 (m, 2H) ; 1,66 (m, 2H) ; 1,99 (m, 4H) ; 4,86 (m, 1H, H₂).

IR (film) (cm⁻¹) 3053 (ν_{CH énoxysilane}) ; 2931, 2841 (ν_{CH aliphatique}) ; 1668 (ν_{C=Céther d'énol}) ; 1252 ; 1192 ; 897 ; 845.

Tert-butyl(diméthyl)silyl 2-méthyl-1-cyclohexényl éther 160a²⁵⁰

²⁴⁹ H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, J. Org. Chem. 1969, 34, 2324-2336.

Huile incolore ; Rdt = 82,5% ; Eb = 63°C (0,2 mm Hg) ; 2 isomères 89/11 (2-méthyl/6-méthyl).



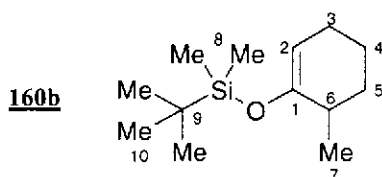
MM = 226,44 g/mol
 $C_{13}H_{26}OSi$
 Eb²⁵⁰ = 80°C (0,8 mm Hg)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,10 (s, 6H, H_{1'}) ; 0,92 (s, 9H, H_{3'}) ; 1,57 (s, 3H, H₇) ; 1,59 (m, 4H, H₅+H₄) ; 1,98 (m, 4H, H₃+H₆).

IR (film) (cm⁻¹) 2929, 2858 (ν_{CH} aliphatique) ; 1687 (ν_{C=C} éther d'énol) ; 1253 ; 1192 ; 1180 ; 1171 ; 833.

Tert-butyl(diméthyl)silyl 6-méthyl-1-cyclohexényl éther 160b²¹⁸

Le composé **160b** a été préparé selon la méthode de Yamamoto et coll.²¹⁸. Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'argon on introduit, à -20°C, la diisopropylamine (750 μL ; 5,4 mmol) dans 15 mL de THF anhydre. Une solution de butyllithium 1,6 M est alors additionnée et le mélange est maintenu sous agitation à -20°C pendant une heure. La température du mélange est amenée à -70°C, puis la 2-méthylcyclohexanone (408 mg ; 3,6 mmol) en solution dans 5 mL de THF anhydre est additionnée goutte à goutte. Du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (1,2 mL ; 1,1 éq) est alors additionné goutte à goutte à -70°C, puis on laisse remonter lentement à TA en 3 h. Le mélange est versé dans une solution de NaHCO₃ (5%), décanté, puis extrait deux fois à l'éther de pétrole. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, puis évaporées sous PR. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole comme éluant, pour obtenir une huile incolore (655 mg ; 2,9 mmol ; Rdt = 80,8%), Rf = 0,61 (éther de pétrole).



MM = 226,44 g/mol
 $C_{13}H_{26}OSi$

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,14 (s, 6H, H₈) ; 0,93 (s, 9H, H₁₀) ; 1,06 (d, 3H, H₇, ³J_{H7-H6} = 7,0Hz) ; 1,33 à 1,50 (m, 2H, H₄) ; 1,57 (m, 1H, H₅) ; 1,78 (m, 1H, H₅) ; 1,99 (m, 2H, H₃) ; 2,14 (m, 1H, H₆) ; 4,79 (dt, 1H, H₂, ³J_{H2-H3} = 3,9Hz, ⁴J_{H2-H4} = 1,1Hz).

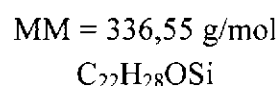
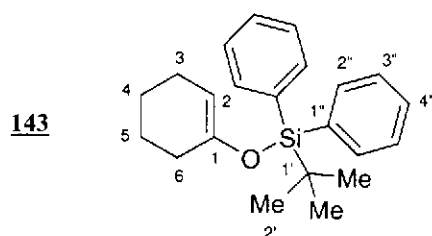
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -4,48 (C₈) ; -4,46 (C₈) ; 18,1 (C₉) ; 18,7 (C₄) ; 20,2 (C₅) ; 24,4 (C₇) ; 25,7 (C₁₀) ; 31,7 (C₃) ; 33,7 (C₆) ; 103,2 (C₂) ; 154,4 (C₁).

IR (film) (cm⁻¹) 2954, 2929, 2858 (ν_{CH} aliphatique) ; 1662 (ν_{C=C}) ; 1473 ; 1464 ; 1361 ; 1253.

²⁵⁰ J. Orban, J. V. Turner, B. Twitchin, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5099-5102.

Tert-butyl(diphényl)silyl 1-cyclohexényl éther 143

Dans un tricol sous azote équipé d'une ampoule à addition, on introduit la cyclohexanone (504 mg ; 5,1 mmol), la triéthylamine fraîchement distillée (890 μ L ; 1,25 éq) et le *tert*-butyldiphénylchlorosilane (1,75 g ; 1,25 éq). On ajoute alors goutte à goutte une solution de NaI (955 mg ; 1,25 éq.) anhydre dans l'acétonitrile fraîchement distillé (1,25 mL/mmol). L'addition terminée, le mélange est porté à reflux pendant 2 jours. Il est alors filtré, puis extrait trois fois à l'éther de pétrole. Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$, puis concentrées sous PR. Le résidu est alors distillé sous pression réduite pour obtenir une huile incolore (1,45g ; Rdt = 84%), Eb = 136°C (0,1 mm Hg).



Analyse ($C_{22}H_{28}OSi$). Calc. % : C 78,52 ; H 8,39 ; Si 8,35. Tr. : C 78,71 ; H 8,38 ; Si 8,40.

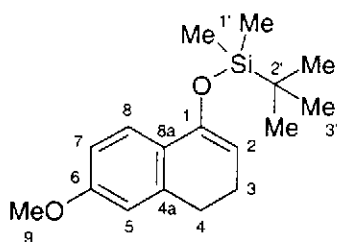
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,05 (s, 9H, $H_{2''}$) ; 1,39 (m, 2H, H_5) ; 1,55 (m, 2H, H_4) ; 1,83 (m, 2H, H_3) ; 2,00 (m, 2H, H_6) ; 4,74 (tt, 1H, H_2 , $^3J_{H_2-H_3} = 3,9Hz$, $^4J_{H_2-H_6} = 1,3Hz$) ; 7,38 (m, 6H, $H_{3''}+H_{4''}$) ; 7,73 (m, 4H, $H_{2''}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 19,2 ($C_{1'}$) ; 22,2 (C_3) ; 23,1 (C_5) ; 23,7 (C_4) ; 26,7 (C_2) ; 29,8 (C_6) ; 105,0 (C_2) ; 127,5 ($C_{3''}$) ; 129,5 ($C_{4''}$) ; 135,5 ($C_{2''}$) ; 134,0 ($C_{1''}$) ; 150,3 (C_1).

IR (film) (cm^{-1}) 3071, 3050 (ν_{CH} aromatique) ; 2931, 2858 (ν_{CH} aliphatique) ; 1675 ($\nu_{C=C}$ éther d'énol) ; 1428 ; 1193 ; 1182 ; 1112 ; 821 ; 700.

Tert-butyldiméthylsilyl-6-méthoxy-3,4-dihydronapht-1-yl éther 157

Dans un tricol sous azote équipé d'une ampoule à addition, on introduit la 6-méthoxytétralone **156** (1,97 g ; 11,2 mmol), la triéthylamine fraîchement distillée (1,25 éq) et le *tert*-butyldiméthylchlorosilane (1,25 éq). On ajoute alors goutte à goutte une solution de NaI (1,25 éq) anhydre dans l'acétonitrile fraîchement distillé (15 mL). L'addition terminée, l'agitation est poursuivie pendant 3 jours. Le mélange est alors filtré, puis extrait trois fois à l'éther de pétrole. Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$, puis concentrées sous PR. Le résidu est distillé sous PR, ce qui fournit **157** sous forme d'une huile incolore (2,84 g ; 9,8 mmol ; Rdt = 87,2%), Eb = 130°C (0,03 mm Hg).

157

MM = 290,48 g/mol

C₁₇H₂₆O₂Si

Analyse (C₁₇H₂₆O₂Si). Calc. % : C 70,29 ; H 9,02 ; Si 9,67. Tr. : C 70,49 ; H 9,01 ; Si 9,60.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,20 (s, 6H, H_{1'}) ; 1,01 (s, 9H, H_{3'}) ; 2,30 (dt, 2H, H₃, ³J_{H3-H2} = 4,4Hz, ³J_{H3-H4} = 7,9Hz) ; 2,73 (t, 2H, H₄, ³J_{H3-H4} = 7,9Hz) ; 3,80 (s, 3H, H₉) ; 5,05 (t, 1H, H₂, ³J_{H3-H2} = 4,4Hz) ; 6,68 (d, 1H, H₅, ⁴J_{H5-H7} = 2,5Hz) ; 6,72 (dd, 1H, H₇, ⁴J_{H5-H7} = 2,5Hz, ³J_{H7-H8} = 8,4Hz) ; 7,39 (d, 1H, H₈, ³J_{H7-H8} = 8,4Hz).

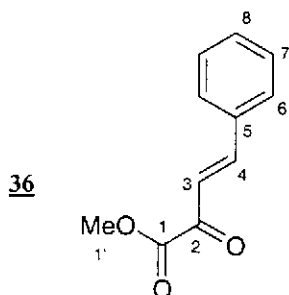
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -4,5 (C_{1'}) ; 18,3 (C_{2'}) ; 22,2 (C₃) ; 25,9 (C_{3'}) ; 28,7 (C₄) ; 55,1 (C₉) ; 102,5 (C₂) ; 110,6 (C₇) ; 113,2 (C₅) ; 123,1 (C₈) ; 126,8 (C_{8a}) ; 139,0 (C_{4a}) ; 148,1 (C₁) ; 158,9 (C₆).

IR (film) (cm⁻¹) 3049, 3041 (ν_{CH} aromatique) ; 2954, 2929, 2858 (ν_{CH} aliphatique) ; 1637 (ν_{C=C} éther d'énol) ; 1608 (ν_{C=C} aromatique) ; 1252 ; 839.

Préparation des hétérodiènes

(E)-Benzylidènepyruvate de méthyle **36**²¹³

Le benzylidènepyruvate de méthyle **36** a été préparé selon Stecher et Ryder²¹³. Cristaux jaunes, F = 73,5°C²¹³.



MM = 190,20 g/mol

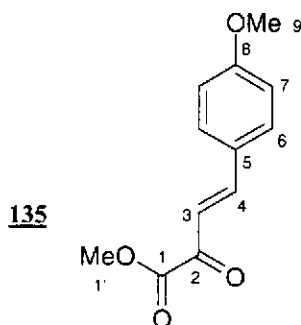
C₁₁H₁₀O₃

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,95 (s, 3H, H_{1'}) ; 7,30 (d, 1H, H₃, ³J_{H₃-H₄ = 17,0Hz) ; 7,45 (m, 3H, H₇+H₈) ; 7,65 (m, 2H, H₆) ; 7,90 (d, 1H, H₄, ³J_{H₃-H₄ = 17,0Hz).}}

IR (KBr) (cm⁻¹) 1736 (ν_{C=O}ester) ; 1690 (ν_{C=O}conjugué) ; 1632 (ν_{C=C}).

(E)-4-Méthoxybenzylidènepyruvate de méthyle **135**²¹³

Le 4-méthoxybenzylidènepyruvate de méthyle **135** a été préparé selon Stecher et Ryder²¹³. Cristaux jaunes, F = 106°C²¹³.



MM = 220,07 g/mol

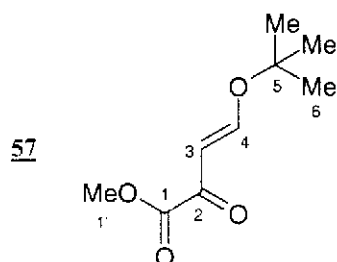
C₁₂H₁₂O₄

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,85 (s, 3H, H₉) ; 3,93 (s, 3H, H_{1'}) ; 6,95 (d, 2H, H₆, ³J_{H₆-H₇ = 8,8Hz) ; 7,25 (d, 1H, H₃, ³J_{H₃-H₄ = 16,1Hz) ; 7,60 (d, 2H, H₈, ³J_{H₇-H₆ = 8,8Hz) ; 7,88 (d, 1H, H₄, ³J_{H₃-H₄ = 16,1Hz).}}}}

IR (KBr) (cm⁻¹) 1731 (ν_{C=O}ester) ; 1687 (ν_{C=O}conjugué) ; 1565 (ν_{C=C}).

(E)-*Tert*-butoxyméthylène-pyruvate de méthyle **57**^{191b}

Le *tert*-butoxyméthylène-pyruvate de méthyle **57** a été préparé selon la méthode mise au point dans notre laboratoire^{191b}.



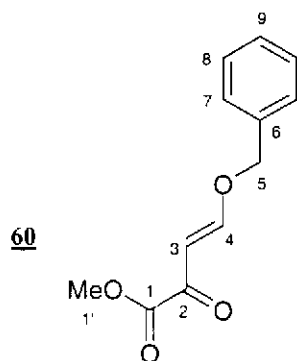
MM = 186,21 g/mol
C₉H₁₄O₄

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,41 (s, 9H, H₆) ; 3,88 (s, 3H, H_{1'}) ; 6,26 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 11,9Hz) ; 8,08 (d, 1H, H₄, ³J_{H3-H4} = 11,9Hz).

IR (film) (cm⁻¹) 1733 (ν_{C=Oester}) ; 1668 (ν_{C=C}).

(E)-Benzyloxyméthylène-pyruvate de méthyle **60**^{191b}

Le benzyloxyméthylène-pyruvate de méthyle **60** a été préparé selon la méthode mise au point dans notre laboratoire^{191b}.



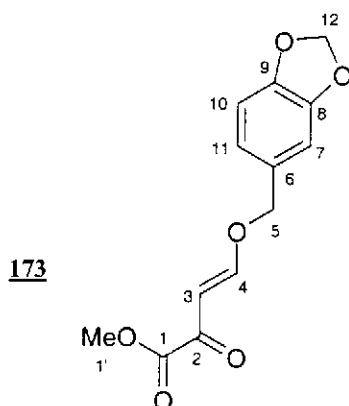
MM = 220,23 g/mol
C₁₂H₁₂O₄

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,88 (s, 3H, H_{1'}) ; 5,05 (s, 2H, H₅) ; 6,33 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 12,5Hz) ; 7,35 à 7,43 (m, 5H, H₇+H₈+H₉) ; 8,00 (d, 1H, H₄, ³J_{H3-H4} = 12,5Hz).

IR (film) (cm⁻¹) 1748 (ν_{C=Oester}) ; 1691 (ν_{C=O conjugué}) ; 1654 (ν_{C=C}) ; 1608.

(E)-Pipéronyloxyméthylène-pyruvate de méthyle **173**²⁵¹

Le pipéronyloxyméthylène-pyruvate de méthyle **173** a été préparé selon le protocole élaboré au sein de notre équipe par Leconte²⁵¹.



MM = 264,24 g/mol

C₁₃H₁₂O₆

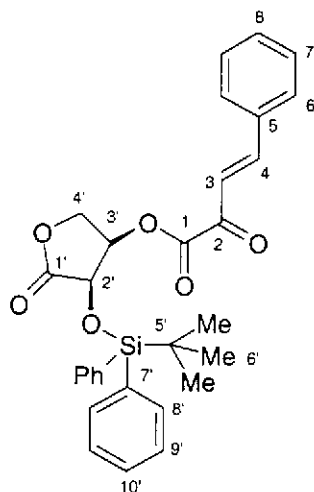
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,87 (s, 3H, H_{1'}) ; 4,92 (s, 2H, H₅) ; 5,98 (s, 2H, H₁₂) ; 6,29 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 12,5Hz) ; 6,82 (m, 3H, H₇+H₁₀+H₁₁) ; 7,95 (d, 1H, H₄, ³J_{H3-H4} = 12,5Hz).

IR (film) (cm⁻¹) 1770 (ν_{C=O ester}) ; 1747 (ν_{C=O conjugué}) ; 1670, 1600 (ν_{C=C}).

2-Oxo-4-phényl-but-3-énoate de 3-(*tert*-butyl-diphénylsiloxy)-2-oxo-tétrahydrofuran-4-yle **168**

Dans un tricol sous courant d'argon, muni d'une agitation magnétique et équipée d'une ampoule à addition, l'acide benzylidène-pyruvique **36** (330 mg ; 1,87 mmol ; 1,25 éq), la D-érythronolactone 3-*O*-silylée (445 mg ; 1,25 mmol) et la diméthylaminopyridine (15 mg ; 0,1 éq) sont mis en solution dans 30 mL de dichlorométhane anhydre. La dicyclocarbodiimide (386 mg ; 1,5 éq) en solution dans 30 mL de dichlorométhane anhydre est alors additionné goutte à goutte par l'ampoule à addition et l'agitation est poursuivie pendant 18 h. Le solvant est évaporé sous PR et le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2), ce qui fournit l'hétérodiène **168** sous forme d'un solide jaune amorphe (428 mg ; 0,79 mmol ; Rdt = 63%), R_f = 0,24 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

²⁵¹ S. Leconte, Thèse de doctorat, Université du Maine, soutenue le 06 septembre 2000.



MM = 514,66 g/mol

 $C_{30}H_{30}O_6Si$

SMHR : Calculé pour $(C_{30}H_{30}O_6Si)^+$: 514,18115. Trouvé : 514.1835

Calculé pour $[(C_{30}H_{30}O_6Si)-tBu]^+$: 457,11073. Trouvé : 457.1112

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,09 (s, 9H, H_6) ; 4,29 (dd, 1H, $H_{4'}$, $^2J_{H_{4'}-H_{4'}} = 11,3\text{Hz}$, $^3J_{H_{4'}-H_{3'}} = 2,9\text{Hz}$) ; 4,36 (d, 1H, $H_{4'}$, $^2J_{H_{4'}-H_{4'}} = 11,3\text{Hz}$) ; 4,52 (d, 1H, $H_{2'}$, $^3J_{H_{2'}-H_{3'}} = 4,9\text{Hz}$) ; 5,33 (dd, 1H, $H_{3'}$, $^3J_{H_{2'}-H_{3'}} = 4,9\text{Hz}$, $^3J_{H_{3'}-H_{4'}} = 2,9\text{Hz}$) ; 7,29 (d, 1H, $H_{3'}$, $^3J_{H_{3'}-H_{4'}} = 16,3\text{Hz}$) ; 7,33 à 7,51 (m, 9H) ; 7,61 à 7,69 (m, 4H) ; 7,81 (m, 2H) ; 7,92 (d, 1H, $H_{4'}$, $^3J_{H_{3'}-H_{4'}} = 16,2\text{Hz}$).

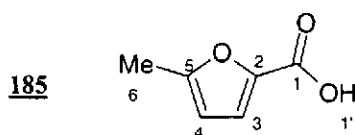
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 19,2 (C_5) ; 28,5 (C_6) ; 68,2 ($C_{2'}$) ; 69,2 ($C_{4'}$) ; 72,3 ($C_{3'}$) ; 120,2 (C_4) ; 127,8 ; 127,9 ; 129,1 ; 130,3 ; 130,4 ; 131,5 ; 131,8 ; 132,2 ; 135,6 ; 136,0 ; 149,1 (C_3) ; 160,6 (C_1) ; 172,2 ($C_{1'}$) ; 181,2 (C_2).

IR (film) (cm^{-1}) 3070, 2931, 2858 (ν_{CH} aliphatique) ; 1797 ($\nu_{C=O}$ lactone) ; 1739 ($\nu_{C=O}$ ester) ; 1697 ; 1597 ; 1159 ; 702.

Acide 5-méthylfuran-2-carboxylique **185**²²²

L'acide **185** a été préparé selon la méthode décrite par Shapiro et coll.²²²

A une solution de 5-méthylfurfural **184** (9,8 g ; 91 mmol) et de soude (33 g) dans 130 mL d'eau, plongée dans un bain de glace, le brome est ajouté goutte à goutte en 1h 30min tout en maintenant la température entre 0 et 5°C. Trente minutes après la fin de l'addition, le mélange est extrait à l'éther. La phase aqueuse est portée à reflux en présence de charbon actif (2 g), puis est filtrée. Après acidification de la solution les cristaux d'acide **185** qui précipitent sont filtrés puis séchés à l'air (6,15g ; 49 mmol). Le résidu aqueux est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle pour obtenir une seconde fraction d'acide **185** (3,43 g ; 27 mmol). Rendement global = 83,7%, $F^{222} = 108^\circ\text{C}$.



MM = 126,11 g/mol

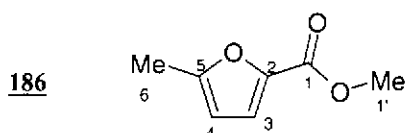
 $C_6H_6O_3$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,41 (s, 3H, H_6) ; 6,18 (dq, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 3,5\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_6} = 0,7\text{Hz}$) ; 7,25 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 3,5\text{Hz}$) ; 11,54 (s large, 1H, H_1).

IR (KBr) (cm^{-1}) 3419 (ν_{OH} acide carboxylique) ; 1680 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ acide carboxylique) ; 1525 ; 1307 ; 1209 ; 1163 ; 1026.

5-Méthylfurane-2-carboxylate de méthyle 186^{223}

Dans un ballon de 500 mL équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on introduit l'acide **185** (6,15 g ; 49 mmol) et l'amberlyste 15 (7,25 g) en solution dans 200 mL de méthanol anhydre. Le mélange est porté à reflux pendant 3 jours. Après addition d'orthoformiate de méthyle (2,6 g ; 0,5 éq), le reflux est poursuivi pendant 3 jours. Le mélange est filtré et la résine est lavée à l'éther. Les phases organiques sont réunies puis évaporées sous PR pour obtenir **186** sous forme d'une huile incolore (6,16 g ; 44 mmol ; Rdt = 90%), Rf = 0,37 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).



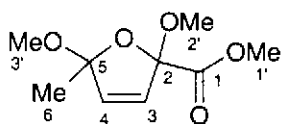
MM = 140,14 g/mol
 $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,39 (s, 3H, H_6) ; 3,88 (s, 3H, $\text{H}_{1'}$) ; 6,12 (dq, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 3,3\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_6} = 1,0\text{Hz}$) ; 7,09 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 3,3\text{Hz}$).

IR (film) (cm^{-1}) 3126 (ν_{CH} furanne) ; 2952, 2931 (ν_{CH} aliphatiques) ; 1728 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ester) ; 1537 ; 1520 ; 1309 ; 1211 ; 1194 ; 1144 ; 1022 ; 760.

2,5-Diméthoxy-5-méthyl-2,5-dihydrofurane-2-carboxylate de méthyle 187^{252}

Dans un tricol équipé d'une agitation magnétique, on met en solution l'ester **186** (1,50 g ; 10,7 mmol) et l'acétate de potassium anhydre (2 g ; 2 éq) dans du méthanol anhydre (13 mL). Le brome (0,5 mL) est alors additionné goutte à goutte à ce mélange plongé dans un bain glace/sel (-10°C). L'agitation est maintenue pendant 18 h en laissant la température remonter à TA. Le tricol est à nouveau plongé dans un bain de glace et une solution de NaHCO_3 saturée (50 mL) est additionnée en une fois. L'addition de Na_2SO_3 (1 g) permet de neutraliser le milieu oxydant. Le mélange est alors extrait l'éther (3×50 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , puis évaporées sous pression réduite, ce qui fournit **187** sous forme d'une huile translucide (2,1 g ; 10,4 mmol ; Rdt = 97%), Rf = 0,17 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2). **187** est obtenu sous forme de deux isomères dans un rapport 56/44.



MM = 202,20 g/mol
 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$
 $\text{Eb}^{252} = 103-105^\circ\text{C}$ (8 Torr)

²⁵² Srogl, Liska, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1964**, *29*, 1277-1280

IR (film) (cm^{-1}) 2995, 2943, 2835 ($\nu_{\text{CH Me}}$) ; 1753 ($\nu_{\text{C=O ester}}$) ; 1259 ; 1172 ; 1088 ; 1047.

Premier isomère

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,61 (s, 3H, H_6) ; 3,28 (s, 3H, H_3) ; 3,42 (s, 3H, H_2) ; 3,81 (s, 3H, $\text{H}_{1'}$) ; 5,99 (d, 1H, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 5,8\text{Hz}$) ; 6,05 (d, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 5,8\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 25,2 (C_6) ; 50,4 (C_3) ; 51,7 (C_2) ; 52,6 ($\text{C}_{1'}$) ; 108,3 (C_5) ; 113,5 (C_2) ; 129,5 (C_3) ; 135,8 (C_4) ; 168,6 (C_1).

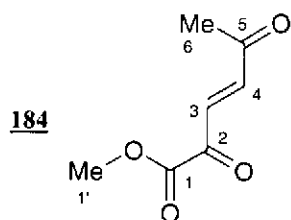
Deuxième isomère

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,63 (s, 3H, H_6) ; 3,17 (s, 3H, H_3) ; 3,34 (s, 3H, H_2) ; 3,83 (s, 3H, $\text{H}_{1'}$) ; 6,08 (d, 1H, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 5,8\text{Hz}$) ; 6,12 (d, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 5,8\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 24,4 (C_6) ; 50,4 (C_3) ; 51,1 (C_2) ; 52,4 ($\text{C}_{1'}$) ; 108,8 (C_5) ; 114,0 (C_2) ; 129,9 (C_3) ; 136,0 (C_4) ; 167,8 (C_1).

(*E*)-2,5-Dioxo-3-hexénoate de méthyle **183**

Dans un bicol de 25 mL, le dihydrofurane **187** (320 mg ; 1,6 mmol) est mis en solution dans 10 mL d'acétone anhydre. Une goutte d'acide sulfurique concentré est alors additionnée et l'évolution de la réaction est contrôlée par CCM. Lorsque la conversion est complète, la réaction est arrêtée par ajout de NaHCO_3 . Le mélange est alors filtré, puis évaporé sous PR ce qui fournit **183** sous forme d'une huile jaune (256 mg ; 1,6 mmol ; Rdt = 100%).



MM = 156,14 g/mol
 $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,42 (s, 3H, H_6) ; 3,94 (s, 3H, $\text{H}_{1'}$) ; 7,11 (d, 1H, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 16,3\text{Hz}$) ; 7,43 (d, 1H, H_3 , $^2J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 16,3\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 28,3 (C_6) ; 53,6 ($\text{C}_{1'}$) ; 131,3 (C_3) ; 141,1 (C_4) ; 161,0 (C_1) ; 182,8 (C_2) ; 197,3 (C_5).

IR (film) (cm^{-1}) 2956 ($\nu_{\text{CHaliphatique}}$) ; 2836 ($\nu_{\text{CHaliphatique}}$) ; 1739 ($\nu_{\text{C=Oester}}$) ; 1712,2 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1693 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1438 ; 1363.

Produits de cycloaddition

Les cycloadditions sont réalisées selon l'un ou l'autre des deux protocoles A et B.

A : Protocole général de cycloaddition catalysé par l'Eu(fod)₃

Dans un ballon muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant surmonté d'une garde en silicagel, on introduit l'hétérodiène, le diénophile, le catalyseur Eu(fod)₃ (5% molaire) et le solvant choisi (10 mL/mmol). Le mélange est porté à reflux ou à une température θ , pendant un temps t , jusqu'à consommation totale de l'hétérodiène. Un contrôle par RMN effectué sur un prélèvement confirme la fin de la réaction. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle. Les fractions sont contrôlées en CCM.

B : Protocole général de cycloaddition catalysé par SnCl₄

Dans un ballon sous argon et muni d'une agitation magnétique, on met en solution dans le dichlorométhane (7 mL/mmol d'hétérodiène), l'hétérodiène et l'éther d'énol. Le mélange est placé dans un bain à -78°C , puis on additionne goutte à goutte SnCl₄ en solution dans le dichlorométhane (1 à 20% molaire d'une solution 1M). Le mélange est maintenu sous agitation à -78°C pendant une heure. Le milieu est alors hydrolysé par addition rapide d'une solution saturée de NaHCO₃ (5 mL/mmol). Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, puis concentrées sous PR pour obtenir une huile brute qui est chromatographiée sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle.

8a-Méthoxy-2-méthoxycarbonyl-4-phényl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène 136

Protocole A :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (256 mg ; 1,35 mmol) ; 1-méthoxycyclohexène **104** (302 mg ; 2 éq) ; éther de pétrole ; reflux, 48h.

Adduit **136** : huile épaisse incolore (358 mg ; 1,18 mmol ; Rdt = 88%) ; 2 diastéréomères non séparés (**136a/136b** = 97/3) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1).

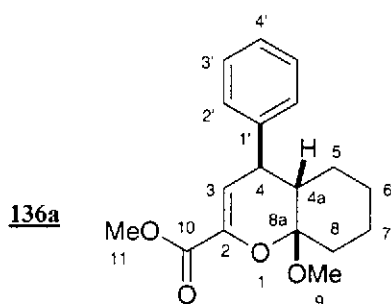
Protocole B :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (191 mg ; 1,0 mmol) ; 1-méthoxycyclohexène **104** (224 mg ; 2 éq) ; SnCl₄ 20% mol.

Adduit **136** : huile épaisse incolore (260 mg ; 0,86 mmol ; Rdt = 86%) ; 2 diastéréomères non séparés (**136b/136c** = 95/5) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1).

SMHR : Calculé pour [C₁₈H₂₂O₄]⁺ : 302,1518. Trouvé : 302,1513.

Diastéréomère (4*R**,4a*S**,8a*S**) 136a



R_f = 0,59 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

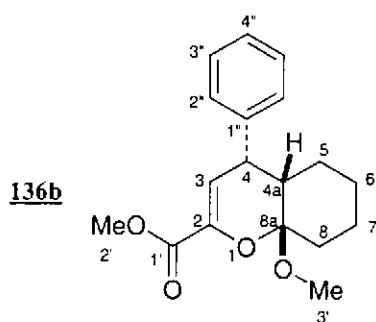
MM = 302,36 g/mol

C₁₈H₂₂O₄

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,2 à 1,8 (m, 7H, H₅+H₆+H₇+H_{8ax}) ; 2,06 (ddd, 1H, H_{4a}, ³J_{H_{4a}-H₅ = 3,4Hz, ³J_{H_{4a}-H₅ = 10,4Hz, ³J_{H₄-H_{4a} = 3,4Hz) ; 2,26 (m, 1H, H_{8eq}), 3,17(s, 3H, H₉) ; 3,28 (dd, 1H, H₄, ³J_{H₃-H₄ = 4,1Hz, ³J_{H₄-H_{4a} = 3,4Hz) ; 3,86 (s, 3H, H₁₁) ; 6,32 (d, 1H, ³J_{H₃-H₄ = 4,1Hz, H₃) ; 7,18 (m, 1H, H_{4'}) ; 7,25 (d, 4H, J = 4,8 Hz, H_{2'}+H_{3'}).}}}}}}

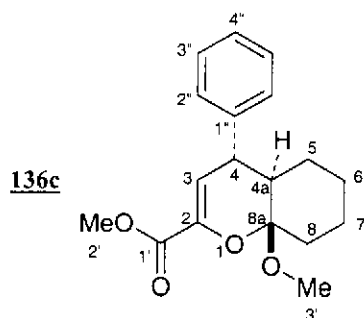
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 22,7 (C₆) ; 23,8 (C₇) ; 30,1 (C₅) ; 31,4 (C₈) ; 43,1 (C_{4a}) ; 44,3 (C₄) ; 47,4 (C₉) ; 51,8 (C₁₁) ; 101,2 (C_{8a}) ; 113,6 (C₃) ; 126,0 (C_{4'}) ; 127,9 (2C₂+2C_{3'}) ; 140,3 (C_{1'}) ; 143,6 (C₂) ; 163,1 (C₁₀).

IR (film) (cm⁻¹) 1734 (ν_{C=O}) ; 1654 (ν_{C=C} alcène conjugué) ; 1604, 1494, 1438 (ν_{C=C} aromatique) et 1085 (ν_{C-O} éther).

Diastéréomère (4*S,4*aS**,8*aS**) 136b**

Rf = 0,63 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,10 à 2,40 (m, 9H, H_{4a}+H₅+H₆+H₇+H₈) ; 3,36 (s, 3H, H_{3'}) ; 3,83 (s, 3H, H_{2'}) ; 4,21 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H4a} = 6,4Hz, ³J_{H3-H4} = 2,5Hz) ; 6,30 (dd, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,5Hz, ⁴J_{H3-H4a} = 1,5Hz) ; 7,15 à 7,34 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*aR**) 136c**

Rf = 0,63 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,10 à 2,40 (m, 9H, H_{4a}+H₅+H₆+H₇+H₈) ; 3,29 (s, 3H, H_{3'}) ; 3,30 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H4a} = 11,1Hz, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz) ; 3,79 (s, 3H, H_{2'}) ; 6,16 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz) ; 7,15 à 7,34 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 22,3 (C₇) ; 25,15 (C₅) ; 26,6 (C₆) ; 30,8 (C₈) ; 41,4 (C_{4a}) ; 45,9 (C_{3'}) ; 48,1 (C_{2'}) ; 51,9 (C₄) ; 100,3 (C_{8a}) ; 117,3 (C₃) ; 126,6 (C_{4''}) ; 128,3 (C_{3''}) ; 128,4 (C_{2''}) ; 139,8 (C_{1''}) ; 142,0 (C₂) ; 163,3 (C_{1'}).

IR (film) (cm⁻¹) 1720 (ν_{C=O} ester) ; 1643 (ν_{C=C}) ; 1433 ; 1284 ; 1246.

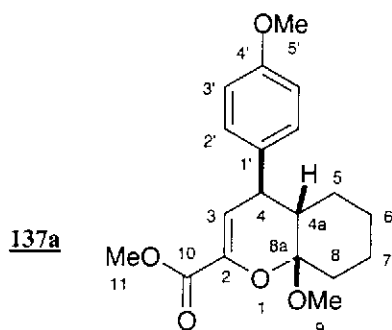
8*a*-Méthoxy-2-méthoxycarbonyl-4-(4-méthoxyphényl)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chromène 137**Protocole A :**

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (317 mg ; 1,44 mmol) ; 1-méthoxycyclohexène **104** (305 mg ; 1,9 éq) ; éther de pétrole ; reflux, 18 h.

Adduit **137** : huile épaisse incolore (320 mg ; 0,96 mmol ; Rdt = 67%) ; 2 diastéréomères non séparés (**137a/137b** = 91/9) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1).

IR (film) (cm^{-1}) 2937, 2857 (ν_{CH}) ; 1733 ($\nu_{\text{C=O ester}}$) ; 1654 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1610 ; 1513 ; 1438 ; 917 ; 831.

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*aS**) 137a**



Rf = 0,49 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

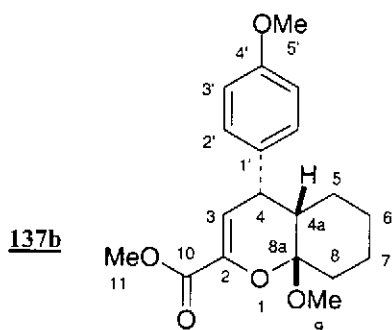
MM = 332,40 g/mol

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,3 à 1,4 (m, 3H, $\text{H}_6+\text{H}_5+\text{H}_{8\text{ax}}$) ; 1,53 (m, 1H, H_7) ; 1,69 (m, 3H, $\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_7$) ; 2,00 (m, 1H, $\text{H}_{4\text{a}}$) ; 2,23 (m, 1H, $\text{H}_{8\text{eq}}$) ; 3,18 (s, 3H, H_9) ; 3,22 (dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 3,4\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_{4\text{a}}} = 3,4\text{Hz}$) ; 3,78 (s, 3H, H_5) ; 3,84 (s, 3H, H_{11}) ; 6,28 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 3,4\text{Hz}$) ; 6,83 (d, 2H, H_2 , $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 11,7\text{Hz}$) ; 7,12 (d, 2H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 11,7\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 22,9 (C_7) ; 23,9 (C_5) ; 30,2 (C_6) ; 31,6 (C_8) ; 42,6 ($\text{C}_{4\text{a}}$) ; 44,7 (C_4) ; 47,7 (C_9) ; 52,1 (C_5') ; 55,1 (C_{11}) ; 101,4 ($\text{C}_{8\text{a}}$) ; 113,5 ($\text{C}_{3'}$) ; 114,2 (C_3) ; 129,1 (C_2) ; 135,9 ($\text{C}_{1'}$) ; 140,2 (C_2) ; 158 ($\text{C}_{4'}$) ; 163,4 (C_{10}).

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*aS**) 137b**



Rf = 0,49 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm), signaux caractéristiques : 3,36 (s, 3H, H_9) ; 3,80 (s, 3H, H_5) ; 3,83 (s, 3H, H_{11}) ; 4,15 (m, 1H, H_4) ; 6,27 (m, 1H, H_3).

5,6-Décaméthylène-5,6-dihydro-6-méthoxy-4-phényl-4H-pyrane-2-carboxylate de méthyle **139**

Protocole A :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (186 mg ; 0,98 mmol) ; 1-méthoxycyclododécène **138** (384 mg ; 2 éq) ; éther de pétrole ; reflux , 60 h.

Adduit **139** : huile épaisse incolore (359 mg ; 0,93 mmol ; Rdt = 95%) ; 4 diastéréomères partiellement séparés (**139a/139b/139c/139d** = 45/2/6/47) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5).

Protocole B :

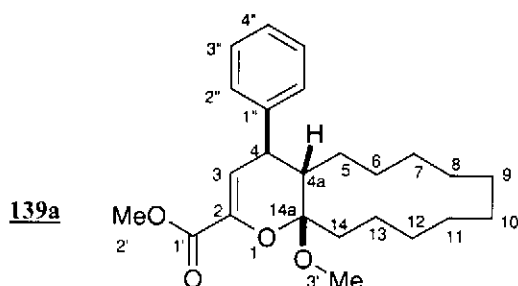
Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (192 mg ; 1,0 mmol) ; 1-méthoxycyclododécène **138** (207 mg ; 2 éq.) ; SnCl₄ 20% mol.

Adduit **139** : Huile épaisse incolore (342 mg ; 0,89 mmol ; Rdt = 89%) ; 3 diastéréomères partiellement séparés (**139a/139b/139c** = 49/7/44) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5).

IR (film) (cm⁻¹) 3026 (ν_{CH} aromatique) ; 2931, 2856 (ν_{CH} aliphatique) ; 1736 (ν_{C=O} ester) ; 1655 (ν_{C=C}) ; 1469 ; 1277 ; 1090.

Diastéréomère (4*R**,5*S**,6*S**) **139a**

139a a été obtenu sous une forme enrichie en présence de **139b** et **139c** après chromatographie sur gel de silice.



R_f = 0,61 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

MM = 386,52 g/mol

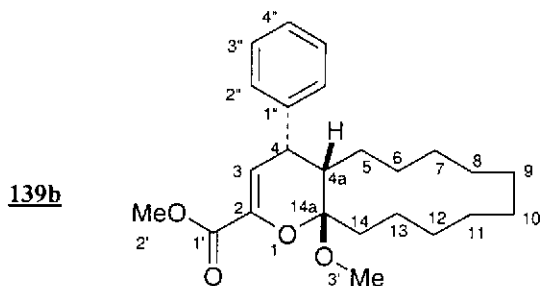
C₂₄H₃₄O₄

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,1 à 2,0 (m, 20H, 2H₅+2H₆+2H₇+2H₈+2H₉+2H₁₀+2H₁₁+2H₁₂+2H₁₃+2H₁₄) ; 2,21 (d, 1H, H_{4a}, ³J_{H4a-H5} = 12,0Hz) ; 3,02 (s, 3H, H₃) ; 3,37 (d, 1H, H₄, ³J_{H4-H3} = 4,9Hz) ; 3,90 (s, 3H, H₂) ; 6,48 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 4,9Hz) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 14,1, 18,6, 22,0, 23,0, 23,1, 25,2, 25,8, 26,0, 26,4 (C₅+C₆+C₇+C₈+C₉+C₁₀+C₁₁+C₁₂+C₁₃) ; 28,6 (C₁₄) ; 42,3 (C_{4a}) ; 43,5 (C_{3'}) ; 47,2 (C₂) ; 52,0 (C₄) ; 104,6 (C_{14a}) ; 114,4 (C₃) ; 125,6 (C_{4''}) ; 127,7 (C_{3''}) ; 127,9 (C_{2''}) ; 140,5 (C_{1''}) ; 144,5 (C₂) ; 163,3 (C₁).

Diastéréomère (4*S,5*aS**,6*S**) 139b**

139b a été obtenu en mélange avec 139a et 139c.

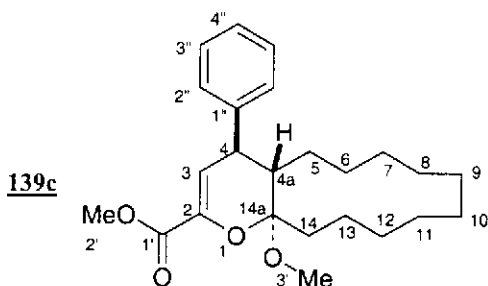


Rf = 0,61 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,1 à 2,2 (m, 21H, H_{4a}+2H₅+2H₆+2H₇+2H₈+2H₉+ 2H₁₀+2H₁₁+2H₁₂+2H₁₃+2H₁₄) ; 3,30 (s, 3H, H_{3'}) ; 3,87 (s, 3H, H_{2'}) ; 4,26 (dd, 1H, H₄, ³J_{H₄-H₃} = 2,5Hz, ³J_{H₄-H_{4a}} = 5,4Hz) ; 6,40 (dd, 1H, H₃, ³J_{H₃-H₄} = 2,5Hz, ⁴J_{H₃-H_{4a}} = 2,0Hz) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

Diastéréomère (4*R,5*S**,6*R**) 139c**

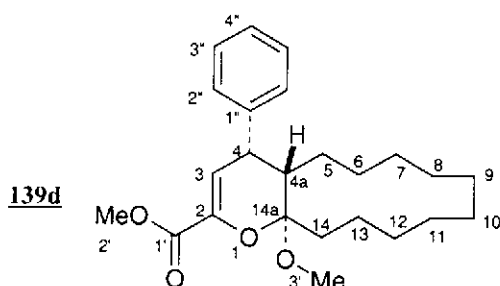
139c a été obtenu sous une forme enrichie en présence de 139a après chromatographie sur gel de silice



Rf = 0,59 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,51 (m, 1H, H₁₄) ; 0,84 (m, 2H, H₁₄+1H₁₃) ; 1,05 à 1,83 (m, 16H, 1H₇+2H₈+2H₉+2H₁₀+2H₁₁+2H₁₂+1H₁₃) ; 1,93 (m, 1H, H_{4a}) ; 2,17 (m, 1H, 1H₅) ; 3,30 (s, 3H, H_{3'}) ; 3,40 (dd, 1H, H₄, ³J_{H₄-H₃} = 2,4Hz, ³J_{H₄-H_{4a}} = 10,8Hz) ; 3,77 (s, 3H, H_{2'}) ; 6,05 (d, 1H, H₃, ³J_{H₃-H₄} = 2,4Hz) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 20,6, 22,8, 23,1, 23,5, 24,2, 25,3, 25,6, 26,8, 27,3 (C₅+C₆+C₇+C₈+C₉+C₁₀+C₁₁+C₁₂+C₁₃) ; 31,0 (C₁₄) ; 41,4 (C_{4a}) ; 44,5 (C_{3'}) ; 48,6 (C_{2'}) ; 51,9 (C₄) ; 104,9 (C_{14a}) ; 117,5 (C₃) ; 126,8 (C_{4''}) ; 128,5 (C_{3''}) ; 128,6 (C_{2''}) ; 139,5 (C_{1''}) ; 143,1 (C₂) ; 163,4 (C₁).

Diastéréomère (4*S,5*S**,6*R**) 139d**

Rf = 0,65 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,14 (m, 1H, H_5) ; 1,2 à 1,8 (m, 18H, $1\text{H}_5+2\text{H}_6+2\text{H}_7+2\text{H}_8+2\text{H}_9+2\text{H}_{10}+2\text{H}_{11}+2\text{H}_{12}+2\text{H}_{13}+1\text{H}_{14}$) ; 2,07 (m, 1H, H_{14}) ; 2,35 (dd, 1H, H_{4a} , $^3J_{\text{H}_{4a}-\text{H}_5} = 10,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 8,0\text{Hz}$) ; 3,22 (s, 3H, H_3) ; 3,64 (dd, 1H, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 5,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 8,0\text{Hz}$) ; 3,81 (s, 3H, H_2) ; 6,29 (d, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 5,0\text{Hz}$) ; 7,15 à 7,30 (m, 5H, $\text{H}_2''+\text{H}_3''+\text{H}_4''$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 20,1, 22,2, 22,3, 22,4, 23,1, 24,5, 25,0, 25,7, 26,3 ($\text{C}_5+\text{C}_6+\text{C}_7+\text{C}_8+\text{C}_9+\text{C}_{10}+\text{C}_{11}+\text{C}_{12}+\text{C}_{13}$) ; 30,2 (C_{14}) ; 39,1 (C_{4a}) ; 40,1 (C_3) ; 47,3 (C_2) ; 51,8 (C_4) ; 104,1 (C_{14a}) ; 116,1 (C_3) ; 126,3 (C_4'') ; 127,2 (C_3'') ; 130,7 (C_2'') ; 139,5 (C_1'') ; 140,0 (C_2) ; 163,4 (C_1).

2-Méthoxycarbonyl-4-phényl-8a-triméthylsiloxy-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4*H*-chromène 144 et 4-(2-oxocyclohexyl)-4-phényl-2-triméthylsiloxybut-2-énoate de méthyle 189.

Protocole A :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (197 mg ; 1,04 mmol) ; **108** (220 mg ; 1,25 éq) ; éther de pétrole/chloroforme (6/1), 60°C, 60 h.

Adduit **144** : huile épaisse incolore (347 mg ; 0,96 mmol ; Rdt = 93%) ; 4 diastéréomères partiellement séparés (**144a/144b/144c/144d** = 86/6/5/3) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

Protocole B :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (728 mg ; 3,8 mmol) ; **108** (718 mg ; 1,1 éq) ; SnCl_4 1% mol.

Adduit **144** : huile épaisse incolore (864 mg ; 2,4 mmol ; Rdt = 63%) ; 4 diastéréomères partiellement séparés (**144a/144b/144c/144d** = 9/12/49/30) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

Adduit **189** : huile épaisse incolore (446 mg ; 1,24 mmol ; Rdt = 33%) ; 2 diastéréomères non séparés (63/37) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1). Une chromatographie éclair est nécessaire pour éviter la dégradation de **189** sur silice.

2-Méthoxycarbonyl-4-phényl-8a-triméthylsiloxy-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène 144

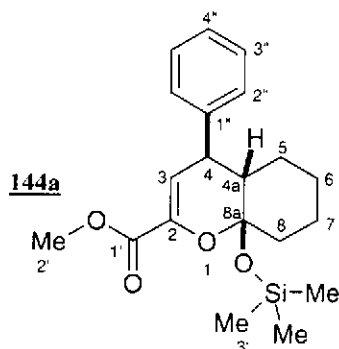
SMHR : Calculé pour $[C_{20}H_{28}O_4Si]^+ \cdot^-$: 360,17569. Trouvé : 360,1755.

Calculé pour $[C_{20}H_{28}O_4Si-C_3H_9SiOH]^+ \cdot^-$: 270,12559. Trouvé : 270,1261.

Calculé pour $[C_{20}H_{28}O_4Si-C_{11}H_{10}O_3]^+ \cdot^-$: 172,11269. Trouvé : 172,1135.

Diastéréomère (4*R,4a*S**,8a*R**) 144a**

144a a été obtenu sous une forme enrichie en présence de **144b** et **144c** après chromatographie sur gel de silice.



R_f = 0,58 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 360,52 g/mol

$C_{20}H_{28}O_4Si$

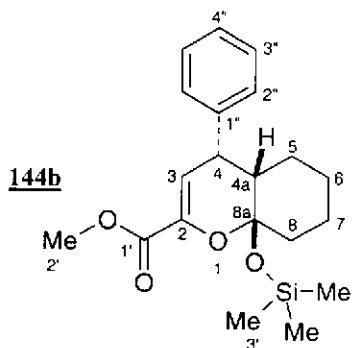
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,05 (s, 9H, H_{3'}) ; 1,3 à 1,75 (m, 7H, 2H₅+2H₆+2H₇+1H₈) ; 2,00 (m, 2H, H_{4a}+H₈) ; 3,35 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H13} = 3,8Hz ; ³J_{H4-H4a} = 4,6Hz) ; 3,81 (s, 3H, H_{2'}) ; 6,22 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 3,8Hz) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 1,6 (C_{3'}) ; 22,7 (C₇) ; 23,4 (C₅) ; 28,6 (C₆) ; 36,3 (C₈) ; 41,9 (C_{4a}) ; 46,0 (C₄) ; 51,9 (C_{2'}) ; 100,9 (C_{8a}) ; 112,3 (C₃) ; 126,1 (C_{4''}) ; 127,9 (C_{3''}) ; 128,1 (C_{2''}) ; 140,9 (C_{1''}) ; 143,5 (C₂) ; 163,4 (C_{1'}).

IR (film) (cm⁻¹) 2950, 2941, 2862 (ν_{C-H}aliphatique) ; 1736 (ν_{C=O}ester) ; 1655 (ν_{C=C}) ; 1439 ; 1252 ; 1090 ; 845 ; 733.

Diastéréomère (4*S,4a*S**,8a*R**) 144b**

144b a été obtenu en mélange avec **144c** après chromatographie sur gel de silice.



R_f = 0,56 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

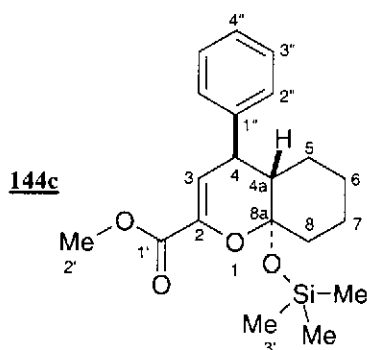
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,17 (s, 9H, H_3) ; 1,3 à 1,85 (m, 8H, $\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_7+\text{H}_8$) ; 2,26 (m, 1H, H_{4a}) ; 3,82 (s, 3H, H_2) ; 4,16 (dd, 1H, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 6,0\text{Hz}$) ; 6,28 (dd, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_{4a}} = 1,5\text{Hz}$) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, $\text{H}_2''+\text{H}_3''+\text{H}_4''$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 1,6 (C_3') ; 23,3 (C_7) ; 23,6 (C_5) ; 24,7 (C_6) ; 38,9 (C_8) ; 41,2 (C_{4a}) ; 43,9 (C_4) ; 52,0 (C_2) ; 100,2 (C_{8a}) ; 112,7 (C_3) ; 126,7 (C_4'') ; 128,2 (C_3'') ; 128,5 (C_2'') ; 141,1 (C_1'') ; 142,3 (C_2) ; 163,3 (C_1).

IR (film) (cm^{-1}) 2949, 2941, 2862 ($\nu_{\text{CHaliphatique}}$) ; 1736 ($\nu_{\text{C=Oester}}$) ; 1649 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1439 ; 1252 ; 1090 ; 845 ; 733.

Diastéréomère ($4R^*$, $4aS^*$, $8aS^*$) **144c**

144c a été obtenu sous une forme enrichie en présence de **144b** après chromatographie sur gel de silice.



Rf = 0,56 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

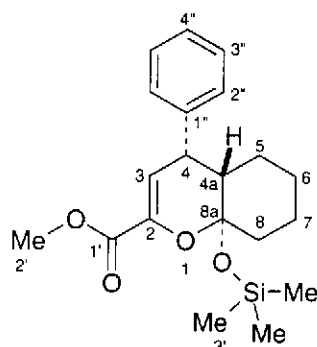
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,17 (s, 9H, H_3) ; 0,85 à 1,85 (m, 8H, $\text{H}_{4a}+2\text{H}_5+2\text{H}_6+2\text{H}_7+1\text{H}_8$) ; 2,14 (m, 1H, H_8) ; 3,18 (dd, 1H, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,3\text{Hz}$; $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 11,0\text{Hz}$) ; 3,79 (s, 3H, H_2) ; 6,13 (d, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,3\text{Hz}$) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, $\text{H}_2''+\text{H}_3''+\text{H}_4''$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 1,3 (C_3') ; 23,1 (C_7) ; 25,4 (C_5) ; 26,9 (C_6) ; 37,6 (C_8) ; 41,4 (C_{4a}) ; 46,8 (C_4) ; 52,0 (C_2) ; 100,1 (C_{8a}) ; 116,4 (C_3) ; 126,7 (C_4'') ; 128,4 (C_3'') ; 128,6 (C_2'') ; 140,5 (C_1'') ; 141,3 (C_2) ; 163,5 (C_1).

IR (film) (cm^{-1}) 2949, 2941, 2862 ($\nu_{\text{CHaliphatique}}$) ; 1736 ($\nu_{\text{C=Oester}}$) ; 1649 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1439 ; 1252 ; 1090 ; 845 ; 733.

Diastéréomère (4*S,4*aS**,8*aS**) 144d**

144d a été obtenu sous une forme cristalline et diastéréomériquement pure après chromatographie sur gel de silice, F = 101-102,5°C.

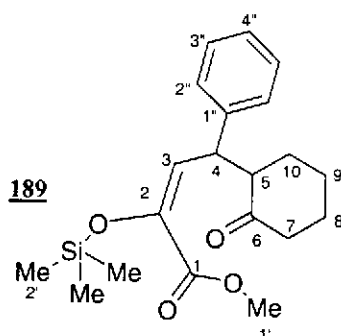


Rf = 0,52 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,13 (s, 9H, $\text{H}_{3'}$) ; 0,95 (m, 1H) ; 1,3 (m, 2H) ; 1,64 (m, 4H) ; 2,03 (ddd, 1H, H_{4a} , $^3\text{J}_{\text{H}_{4a}-\text{H}_4} = 7,9\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{4a}-\text{H}_5} = 12,8\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{4a}-\text{H}_5} = 3,4\text{Hz}$) ; 2,14 (m, 1H, H_8) ; 3,47 (dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 4,9\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 7,9\text{Hz}$) ; 3,83 (s, 3H, $\text{H}_{2'}$) ; 6,36 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 4,9\text{Hz}$) ; 7,15 à 7,32 (m, 5H, $\text{H}_{2''}+\text{H}_{3''}+\text{H}_{4''}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 1,7 ($\text{C}_{3'}$) ; 22,8 (C_7) ; 25,9 (C_5) ; 27,3 (C_6) ; 38,0 (C_8) ; 40,3 (C_{4a}) ; 44,1 (C_4) ; 52,0 ($\text{C}_{2'}$) ; 99,9 (C_{8a}) ; 115,3 (C_3) ; 126,2 ($\text{C}_{4''}$) ; 127,1 ($\text{C}_{3''}$) ; 130,8 ($\text{C}_{2''}$) ; 139,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 141,3 (C_2) ; 163,7 ($\text{C}_{1'}$).

IR (film) (cm^{-1}) 3064, 3032 (ν_{CH} aromatique) ; 2949, 2861 (ν_{CH} aliphatique) ; 1724 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) ; 1655 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$) ; 1439 ; 1265 ; 1068 ; 841.

4-(2-Oxocyclohexyl)-4-phényl-2-triméthylsiloxybut-2-énoate de méthyle 189

MM = 360,52 g/mol

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$

IR (film) (cm^{-1}) 3086, 3060, 3028 (ν_{CH} aromatique) ; 2939, 2862 (ν_{CH} aliphatique) ; 1716 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ester + $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ cétone) ; 1643 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ énoxysilane) ; 1252 ; 1142 ; 850.

Premier isomère

Rf = 0,48 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,19 (s, 9H, H_2) ; 1,1 à 2,5 (m, 8H, $\text{H}_7+\text{H}_8+\text{H}_9+\text{H}_{10}$) ; 2,76 (m, 1H, H_5) ; 3,71 (s, 3H, H_1) ; 4,13 (dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 9,8\text{Hz}$; $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 9,4\text{Hz}$) ; 6,24 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9,8\text{Hz}$) ; 7,14 à 7,35 (m, 5H, $\text{H}_2''+\text{H}_3''+\text{H}_4''$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 0,5 (C_1) ; 23,6 (C_9) ; 24,8 (C_8) ; 27,9 (C_{10}) ; 31,4 (C_7) ; 41,6 (C_4) ; 51,7 (C_1') ; 56,1 (C_5) ; 123,7 (C_3) ; 126,4 (C_4'') ; 128,2, 128,3 ($\text{C}_2''+\text{C}_3''$) ; 140,0 (C_1'') ; 141,3 (C_2) ; 161,1 (C_1) ; 211,6 (C_6).

Deuxième isomère

Rf = 0,48 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,20 (s, 9H, H_2) ; 1,1 à 2,5 (m, 8H, $\text{H}_7+\text{H}_8+\text{H}_9+\text{H}_{10}$) ; 2,76 (m, 1H, H_5) ; 3,73 (s, 3H, H_1) ; 4,26 (dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 10,3\text{Hz}$; $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 8,9\text{Hz}$) ; 6,24 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 10,3\text{Hz}$) ; 7,14 à 7,35 (m, 5H, $\text{H}_2''+\text{H}_3''+\text{H}_4''$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 0,5 (C_1) ; 24,4 (C_9) ; 24,8 (C_8) ; 28,1 (C_{10}) ; 31,4 (C_7) ; 41,2 (C_4) ; 51,7 (C_1') ; 55,8 (C_5) ; 122,9 (C_3) ; 126,2 (C_4'') ; 127,9, 128,2 ($\text{C}_2''+\text{C}_3''$) ; 140,5 (C_1'') ; 142,3 (C_2) ; 165,0 (C_1) ; 211,8 (C_6).

8a-Tert-butyldiméthylsiloxy-2-méthoxycarbonyl-4-phényl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène 145**Protocole A :**

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (188 mg ; 0,99 mmol) ; **142** (263 mg ; 2 éq) ; éther de pétrole/chloroforme (6/1), 60°C, 72h.

Adduit **145** : huile épaisse incolore (385 mg ; 0,96 mmol ; Rdt = 92% ; 3 diastéréomères : **145a/145b/145c** = 93/3/4) qui cristallise lentement pour fournir **145a** sous forme cristalline et diastéréomériquement pure ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

Protocole B :

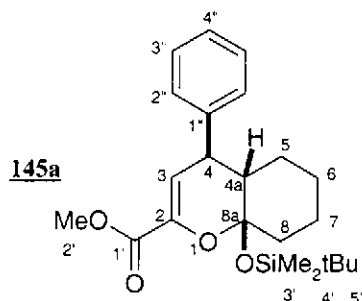
Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (94 mg ; 0,49 mmol) ; **142** (116 mg ; 1,1 éq) ; SnCl_4 5% mol.

Adduit **145** : huile épaisse incolore (197 mg ; 0,49 mmol ; Rdt = 99% ; 2 diastéréomères : **145b/145c** = 11/89) qui cristallise lentement pour fournir **145c** sous forme cristalline et diastéréomériquement pure ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

Analyse ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$) % Calc. : C 68,62 ; H 8,51 ; Si 6,98. Tr. : C 68,45 ; H 8,38 ; Si 6,90.

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*aR**) 145a**

Cristaux incolores, F = 110°C.



Rf = 0,59 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 402,60 g/mol

C₂₃H₃₄O₄Si

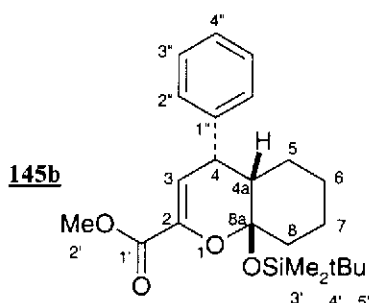
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,10 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,24 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,83 (s, 9H, H_{5'}) ; 1,35 à 1,95 (m, 9H, H_{4a}+2H₅+2H₆+2H₇+2H₈) ; 3,50 (dd, 1H, H₄, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, ³J_{H4-H4a} = 9,5Hz) ; 3,78 (s, 3H, H_{2'}) ; 6,05 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -3,1, -3,2 (2C_{3'}) ; 17,8 (C_{4'}) ; 20,5 (C₇) ; 25,4 (C₅+C₆) ; 25,7 (C_{5'}) ; 33,9 (C₈) ; 40,6 (C_{4a}) ; 45,5 (C₄) ; 51,9 (C₂) ; 101,8 (C_{8a}) ; 112,6 (C₃) ; 126,5 (C_{4''}) ; 128,0 (C_{3''}) ; 128,4 (C_{2''}) ; 141,1 (C_{1''}) ; 142,8 (C₂) ; 163,2 (C_{1'}).

IR (KBr) (cm⁻¹) 1735 (ν_{C=O} ester) ; 1650 (ν_{C=C}) ; 1430 ; 1259 ; 1086.

Diastéréomère (4*S,4*aS**,8*aR**) 145b**

145b a été obtenu sous une forme enrichie dans l'huile résiduelle non cristallisée.

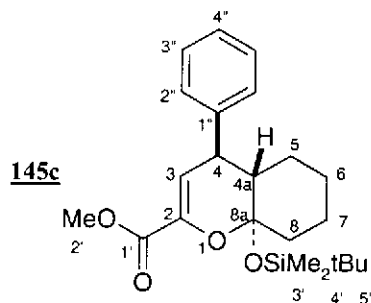


Rf = 0,59 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,10 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,22 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,88 (s, 9H, H_{5'}) ; 1,35 à 1,95 (m, 8H, H_{4a}+2H₅+2H₆+2H₇+1H₈) ; 2,25 (m, 1H, H_{8eq}) ; 3,82 (s, 3H, H_{2'}) ; 4,20 (dd, 1H, H₄, ³J_{H3-H4} = 2,5Hz, ³J_{H4-H4a} = 3,9Hz) ; 6,27 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,5Hz, ⁴J_{H3-H4a} = 1,5Hz) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*aS**) 145c**

Cristaux incolores, F = 126°C.



Rf = 0,54 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,06 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,23 (s, 3H, H_{3''}) ; 0,94 (s, 9H, H_{5'}) ; 1,0 à 1,7 (m, 8H, H_{4a}+2H₅+2H₆+2H₇+H₈) ; 2,15 (m, 1H, H_{8eq}) ; 3,23 (dd, 1H, H₄, ³J_{H3-H4} = 2,2Hz, ³J_{H4-H4a} = 11,2Hz) ; 3,79 (s, 3H, H_{2'}) ; 6,13 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,2Hz) ; 7,10 à 7,36 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -2,8, -3,9 (2C_{3'}) ; 18,4 (C_{4'}) ; 23,0 (C₇) ; 25,4 (C₅) ; 25,9 (C_{5'}) ; 26,9 (C₆) ; 37,6 (C₈) ; 41,5 (C_{4a}) ; 47,2 (C₄) ; 52,0 (C_{2'}) ; 100,0 (C_{8a}) ; 116,3 (C₃) ; 126,7 (C_{4''}) ; 128,4 (C_{3''}) ; 128,6 (C_{2''}) ; 140,6 (C_{1''}) ; 142,2 (C₂) ; 163,5 (C_{1'}).

IR (KBr) (cm⁻¹) 3087, 3062, 3021 (ν_{CH} aromatique) ; 2856 (ν_{CH} aliphatique) ; 1736 (ν_{C=O} ester) ; 1649 (ν_{C=C}) ; 1259 ; 1088 ; 1024 ; 779.

8*a*-Tert-butylidiphénylsiloxy-2-méthoxycarbonyl-4-phényl-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chromène 146**Protocole A :**

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (203 mg ; 1,07 mmol) ; **143** (449 mg ; 1,25 éq) ; éther de pétrole/chloroforme (6/1), 60°C, 7 j.

Adduit **146** : huile épaisse incolore (455 mg ; 0,86 mmol ; Rdt = 80%) ; 2 diastéréomères non séparés (**146a/146c** = 98/2) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

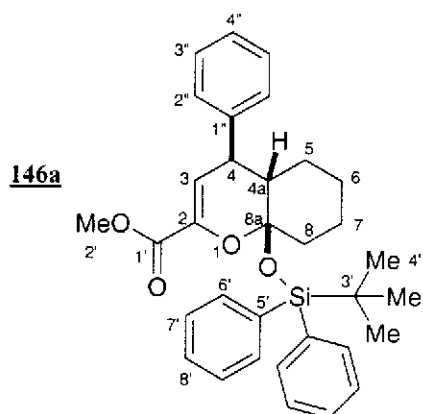
Protocole B :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (187 mg ; 0,98 mmol) ; **143** (364 mg ; 1,1 éq) ; SnCl₄ 1% mol.

Adduit **146** : huile épaisse incolore (435 mg ; 0,83 mmol ; Rdt = 84%) ; 3 diastéréomères non séparés (**146a/146b/146c** = 74/5/21) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

SMHR : Calculé pour [(C₃₃H₃₈O₄Si)-tBu]⁺ : 469,1835. Trouvé : 469,1837

IR (film) (cm⁻¹) 3070, 3049, 3028 (ν_{CH} aromatique) ; 2937, 2860 (ν_{CH} aliphatique) ; 1734 (ν_{C=O} ester) ; 1655 (ν_{C=C}) ; 1427 ; 1282 ; 1267.

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*aR**) 146a**

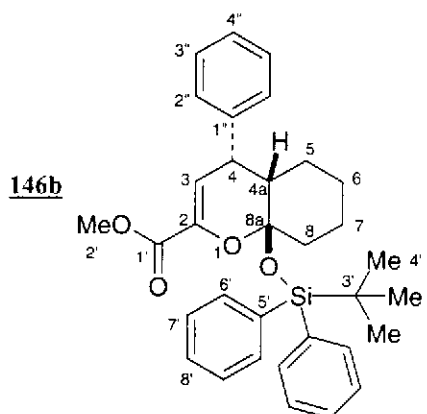
Rf = 0,56 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 526,74 g/mol

C₃₃H₃₈O₄

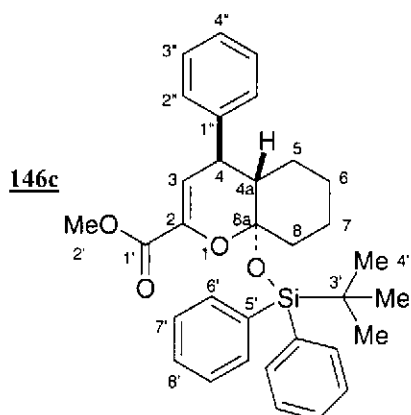
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,11 (s, 9H, H_{4'}) ; 1,28 (m, 1H, 1H₅) ; 1,48 (m, 2H, 1H₅+1H₇) ; 1,62 (m, 1H, H_{4a}) ; 1,65 à 1,85 (m, 5H, 2H₆+1H₇+2H₈) ; 3,37 (dd, 1H, H₄, ³J_{H3-H4} = 2,5Hz, ³J_{H4-H4a} = 10,6Hz) ; 3,57 (s, 3H, H_{2'}) ; 5,71 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,5Hz) ; 6,67 (m, 2H, H_{2''}) ; 7,16 (m, 3H) ; 7,3 à 7,45 (m, 6H) ; 7,77 (m, 4H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 19,3 (C_{3'}) ; 19,6 (C₇) ; 23,5 (C₅) ; 23,9 (C₆) ; 27,4 (C_{4'}) ; 33,2 (C₈) ; 40,2 (C_{4a}) ; 44,2 (C₄) ; 51,8 (C_{2'}) ; 103,0 (C_{8a}) ; 112,7 (C₃) ; 126,6 (C_{4''}) ; 126,9 et 127,3 (C_{2''}+C_{3''}) ; 128,1 (C_{7'}) ; 128,3 (C_{7''}) ; 129,1 (C_{8'}) ; 129,2 (C_{8''}) ; 135,0 (C_{5'}) ; 135,1 (C_{5''}) ; 136,2 (C_{6'}) ; 136,4 (C_{6''}) ; 141,1 (C_{1''}) ; 142,4 (C₂) ; 163,0 (C_{1'}).

Diastéréomère (4*S,4*aS**,8*aR**) 146b**

Rf = 0,56 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm), signaux caractéristiques : 1,15 (s, 9H, H_{4'}) ; 3,79 (s, 3H, H_{2'}) ; 4,47 (dd, 1H, H₄, ³J_{H3-H4} = 2,5Hz, ³J_{H4-H4a} = 5,9Hz) ; 6,34 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,5Hz).

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*aS**) 146c**

Rf = 0,56 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm), signaux caractéristiques : 1,07 (s, 9H, H_{4'}) ; 3,39 (m, 1H, H₄) ; 3,51 (s, 3H, H_{2'}) ; 6,05 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,5Hz).

6-*Tert*-butyldiméthylsiloxy-5,6-dihydro-4-phényl-5,6-triméthylène-4*H*-pyrane-2-carboxylate de méthyle 153

Protocole A :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (200 mg ; 1,05 mmol) ; **150** (261 mg ; 1,25 éq) ; éther de pétrole/chloroforme (6/1), 60°C, 60 h.

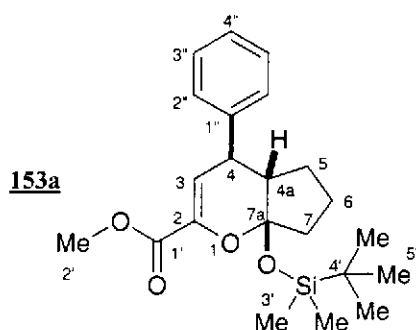
Adduit **153** : huile épaisse incolore (376 mg ; 0,97 mmol ; Rdt = 92%) ; 3 diastéréomères non séparés (**153a/153b/153c** = 84/9/5) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

Protocole B :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (187 mg ; 0,98 mmol) ; **150** (215 mg ; 1,1 éq) ; SnCl₄ 5% mol.

Adduit **153** : huile épaisse incolore (256 mg ; 0,66 mmol ; Rdt = 67%) ; 3 diastéréomères non séparés (**153a/153b/153c**=50/18/32) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

SMHR : Calculé pour [C₂₂H₃₂O₄Si]⁺ : 388,20697. Trouvé : 388,2069.

Diastéréomère (4*R,5*S**,6*R**) 153a**

Rf = 0,52 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

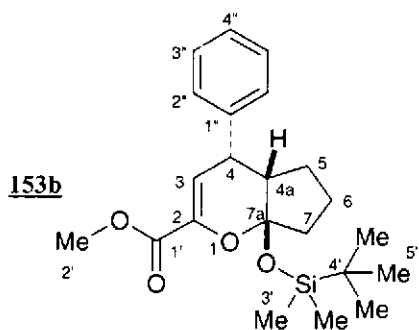
MM = 388,57 g/mol

C₂₂H₃₂O₄Si

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,04 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,07 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,72 (s, 9H, H_{5'}) ; 1,4 à 2,35 (m, 7H, 2H₅+2H₆+2H₇+H_{4a}) ; 3,35 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H4a} = 3,6Hz, ³J_{H3-H4} = 4,0Hz) ; 3,82 (s, 3H, H_{2'}) ; 6,29 (dd, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 4,0Hz, ⁴J_{H3-H4a} = 0,7Hz) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

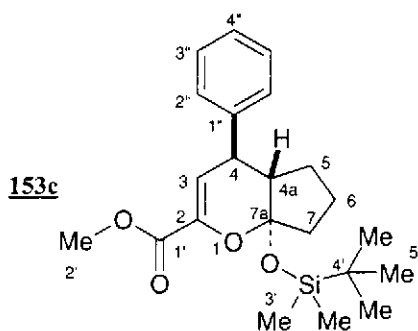
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -3,6 et -3,5 (C_{3'}) ; 17,5 (C_{4'}) ; 18,7 (C₆) ; 25,5 (C_{5'}) ; 28,9 (C₅) ; 37,8 (C₇) ; 40,4 (C_{4a}) ; 48,2 (C_{2'}) ; 52,0 (C₄) ; 106,9 (C_{8a}) ; 112,9 (C₃) ; 126,1 (C_{4''}) ; 127,7 (C_{3''}) ; 128,1 (C_{2''}) ; 141,0 (C_{1''}) ; 143,3 (C₃) ; 163,3 (C_{1'}).

IR (film) (cm⁻¹) 2952, 2927, 2858 (ν_{CH}) ; 1736 (ν_{C=O ester}) ; 1655 (ν_{C=C}) ; 14370 ; 1472 ; 1463 ; 1451.

Diastéréomère (4*S,4a*S**,7a*R**) 153b**

Rf = 0,50 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,11 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,21 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,89 (s, 9H, H_{5'}) ; 1,0 à 2,3 (m, 7H, 2H₅+2H₆+2H₇+H_{4a}) ; 3,81 (s, 3H, H_{2'}) ; 3,83 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H4a} = 6,3Hz, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz) ; 6,22 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz, ⁴J_{H3-H4a} = 1,4Hz) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

Diastéréomère (4*R**,4*aS**,7*aS**) 153cR_f = 0,55 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,07 (s, 3H, H₃) ; 0,23 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,89 (s, 9H, H_{5'}) ; 1,2 à 2,3 (m, 7H, 2H₅+2H₆+2H₇+H_{4a}) ; 3,45 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H4a} = 11,5Hz, ³J_{H3-H4} = 2,1Hz) ; 3,81 (s, 3H, H_{2'}) ; 6,22 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,12Hz) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -4,0 et -3,6 (C₃) ; 17,9 (C₄) ; 18,7 (C₆) ; 25,1 (C₅) ; 25,4 (C₅) ; 35,2 (C₇) ; 41,4 (C_{4a}) ; 49,8 (C_{2'}) ; 51,9 (C₄) ; 105,4 (C_{8a}) ; 116,4 (C₃) ; 126,5 (C_{4''}) ; 128,0 (C_{3''}) ; 128,4 (C_{2''}) ; 142,3 (C_{1''}) ; 142,4 (C₃) ; 163,3 (C_{1'}).

IR (film) (cm⁻¹) 2952, 2927, 2858 (ν_{CH}) ; 1736 (ν_{C=O ester}) ; 1635 (ν_{C=C}) ; 1437 ; 1472 ; 1463 ; 1451.

6-*Tert*-butyldiméthylsiloxy-5,6-dihydro-5,6-hexaméthylène-4-phényl-4*H*-pyrane-2-carboxylate de méthyle 154

Protocole A :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (205 mg ; 1,08 mmol) ; **151** (324 mg ; 1,25 éq) ; éther de pétrole/chloroforme (6/1), 60°C, 3 j.

Adduit **154** : huile épaisse incolore (454 mg ; 1,05 mmol ; Rdt = 98%) ; 3 diastéréomères non séparés (**154a/154b/154c** = 53/16/31) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

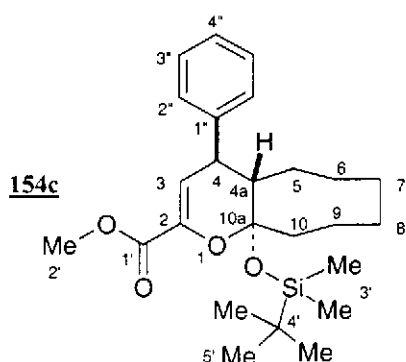
Protocole B :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (217 mg ; 1,14 mmol) ; **151** (300 mg ; 1,1 éq) ; SnCl₄ 5% mol.

Adduit **154** : huile épaisse incolore (395 mg ; 0,92 mmol ; Rdt = 81%) ; 2 diastéréomères non séparés (**154b/154c** = 11/89) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

SMHR : Calculé pour [C₂₅H₃₈O₄Si]⁺ : 430,25392. Trouvé : 430,2543.

IR (film) (cm⁻¹) 3028 (ν_{CH aromatique}) ; 2927 (ν_{CH}) ; 1741 (ν_{C=O ester}) ; 1655 (ν_{C=C}) ; 1462 ; 1451 ; 1437.

Diastéréomère (4*R**,5*S**,6*S**) 154c

Rf = 0,55 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,05 (s, 3H, H_3) ; 0,21 (s, 3H, H_3) ; 0,90 (s, 9H, H_5) ; 1,0 à 2,1 (m, 13H, $\text{H}_{4a}+2\text{H}_5+2\text{H}_6+2\text{H}_7+2\text{H}_8+2\text{H}_9+2\text{H}_{10}$) ; 3,25 (dd, 1H, H_4 , $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 11,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,3\text{Hz}$) ; 3,76 (s, 3H, H_2) ; 6,02 (d, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,3\text{Hz}$) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, $\text{H}_2'+\text{H}_3'+\text{H}_4'$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : -4,0 (C_3) ; -2,7 (C_3') ; 18,2 (C_4) ; 22,0 (C_9) ; 24,5 (C_7) ; 25,7 (C_5) ; 26,9, 27,2 (C_6+C_8) ; 28,1 (C_5) ; 38,1 (C_{10}) ; 42,6 (C_{4a}) ; 43,6 (C_4) ; 51,7 (C_2) ; 103,2 (C_{10a}) ; 116,1 (C_3) ; 126,6 (C_4'') ; 128,4 (C_3'') ; 128,7 (C_2'') ; 140,4 (C_1'') ; 142,6 (C_2) ; 163,4 (C_1).

6-*Tert*-butyldiméthylsiloxy-5,6-décaméthylène-5,6-dihydro-4-phényl-4*H*-pyrane-2-carboxylate de méthyle 155

Protocole A :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (207 mg ; 1,09 mmol) ; **152** (404 mg ; 1,25 éq) ; éther de pétrole/chloroforme (6/1), 60°C, 4,5 j.

Adduit **155** : huile épaisse incolore (438 mg ; 0,90 mmol ; Rdt = 83%) ; 3 diastéréomères non séparés (**155a/155c/155d** = 13/11/76) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

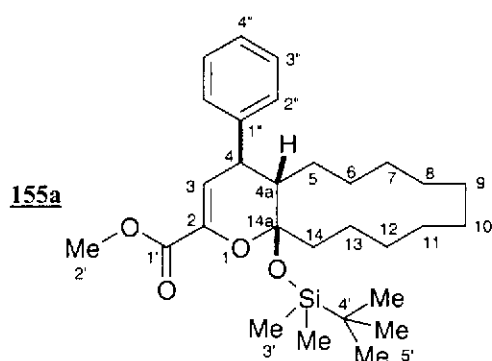
Protocole B :

Benzylidène pyruvate de méthyle **36** (200 mg ; 1,05 mmol) ; **152** (343 mg ; 1,1 éq) ; SnCl_4 5% mol.

Adduit **155** : huile épaisse incolore (479 mg ; 0,98 mmol ; Rdt = 94%) ; 2 diastéréomères partiellement séparés (**155b/155c** = 46/54) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

Analyse ($\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$) % Calc. : C 71,56 ; H 9,53 ; Si 5,77. Tr. : C 71,52 ; H 9,69 ; Si 6,90.

IR (film) (cm^{-1}) 3028, 2931 (ν_{CH} aliphatique) ; 1741 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ester) ; 1655 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$) ; 1471 ; 1279 ; 1251.

Diastéréomère (4*R,5*S**,6*R**) 155a**

Rf = 0,58 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

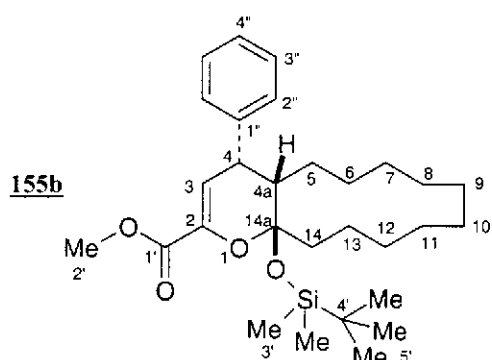
MM = 486,76 g/mol

C₂₉H₄₆O₄Si

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm), signaux caractéristiques : 0,05 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,20 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,80 (s, 9H, H_{5'}) ; 3,33 (m, 1H, H₄) ; 3,82 (s, 3H, H_{2'}) ; 6,35 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 4,1Hz) ; 7,10 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

Diastéréomère (4*S,5*S**,6*R**) 155b**

155b a été obtenu sous une forme enrichie en présence de **155c** après chromatographie sur gel de silice.



Rf = 0,59 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,02 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,14 (m, 1H) ; 0,23 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,52 (m, 1H) ; 0,90 (s, 9H, H_{5'}) ; 0,75 à 1,7 (m, 17H) ; 1,97 (dd, 1H, H_{4a}, ³J_{H4-H4a} = 5,2Hz, ³J_{H4a-H5} = 6,9Hz) ; 2,25 (ddd, 1H, H₁₄, ²J_{H14-H14a} = 14,7Hz, ³J_{H14-H13} = 12,3Hz, ³J_{H14-H13} = 2,9Hz) ; 3,83 (s, 3H, H_{2'}) ; 4,23 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H4a} = 5,2Hz, ³J_{H4-H3} = 1,7Hz) ; 6,35 (dd, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 1,7Hz, ⁴J_{H3-H4a} = 1,7Hz) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -3,87 (C_{3'}) ; -2,85 (C_{3'}) ; 18,3 (C_{4'}) ; 20,0, 21,3, 22,0, 22,5, 24,0, 24,4, 25,4, 26,2 (C₆+C₇+C₈+C₉+C₁₀+C₁₁+C₁₂+C₁₃) ; 26,0 (C_{5'}) ; 26,9 (C_{5'}) ; 35,7 (C₁₄) ; 39,5 (C_{4a}) ; 42,3 (C₄) ; 52,1 (C_{2'}) ; 104,6 (C_{14a}) ; 113,7 (C₃) ; 126,4 (C_{4''}) ; 128,4 (C_{3''}) ; 128,6 (C_{2''}) ; 141,9 (C_{1''}) ; 142,2 (C₂) ; 163,3 (C_{1'}).

10b-Tert-butyl diméthylsiloxy-8-méthoxy-2-méthoxycarbonyl-4-phényl-4a,5,6,10b-tétrahydro-4H-benzo[h]chromène 158

Protocole A :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (194 mg ; 1,02 mmol) ; **157** (371 mg ; 1,25 éq) ; éther de pétrole/Toluène, 65°C, 3 j.

Adduit **158** : huile épaisse incolore (425 mg ; 0,88 mmol ; Rdt = 78%) ; 3 diastéréomères partiellement séparés (**158a/158b/158c** = 23/16/61) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

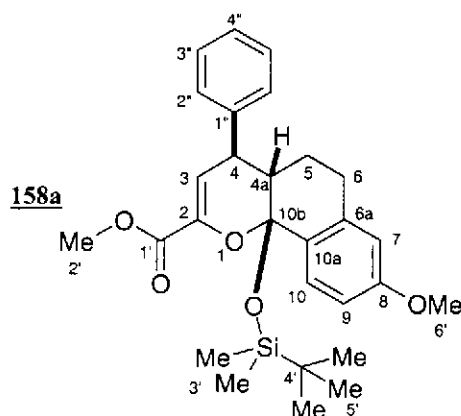
SMHR : Calculé pour $[C_{28}H_{36}O_5Si]^+$: 480,23318. Trouvé : 480,2338.

Calculé pour $[(C_{28}H_{36}O_5Si)-tBu]^+$: 423,16276. Trouvé : 423,1645.

IR (film) (cm^{-1}) 3087, 3062, 3028 (ν_{CH} aromatique) ; 2952, 2929, 2856 (ν_{CH} aliphatique) ; 1734 ($\nu_{C=O}$ ester) ; 1655 ($\nu_{C=C}$) ; 1602 ($\nu_{C=C}$ aromatique) ; 1249,6 ; 838,9.

Diastéréomère (4R*,4aS*,10bS*) 158a

158a a été obtenu sous une forme enrichie en présence de **158c** après chromatographie sur gel de silice.



Rf = 0,56 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 480,67 g/mol

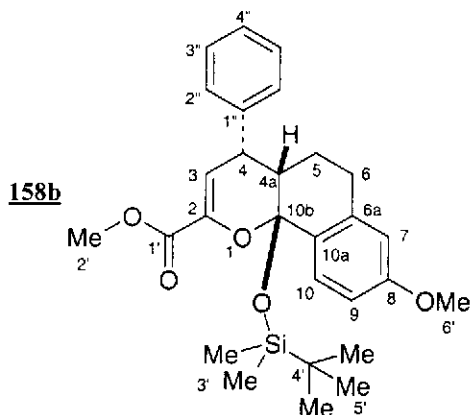
$C_{28}H_{36}O_5Si$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : -0,46 (s, 3H, $H_{3'}$) ; 0,14 (s, 3H, $H_{3''}$) ; 0,83 (s, 9H, H_5) ; 1,82 (m, 1H, H_5) ; 1,95 (ddd, 1H, H_{4a} , $^3J_{H_{4a}-H_5} = 3,5Hz$, $^3J_{H_{4a}-H_5} = 12,0Hz$, $^3J_{H_{4a}-H_4} = 10,8Hz$) ; 2,63 (m, 1H, H_5) ; 2,75 à 3,0 (m, 2H, $2H_6$) ; 3,44 (dd, 1H, H_4 , $^3J_{H_4-H_3} = 2,4Hz$, $^3J_{H_4-H_{4a}} = 10,8Hz$) ; 3,79 (s, 3H, H_6) ; 3,87 (s, 3H, $H_{2'}$) ; 6,26 (d, 1H, H_3 , $^3J_{H_3-H_4} = 2,4Hz$) ; 6,57 (d, 1H, H_7 , $^4J_{H_7-H_9} = 2,5Hz$) ; 6,82 (dd, 1H, H_9 , $^3J_{H_9-H_{10}} = 8,7Hz$, $^4J_{H_9-H_7} = 2,5Hz$) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, $H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}$) ; 7,55 (d, 1H, H_{10} , $^3J_{H_{10}-H_9} = 8,7Hz$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : -4,6, -3,6 ($C_{3'}$) ; 17,8 ($C_{4'}$) ; 18,3 (C_5) ; 22,9 (C_6) ; 25,6 (C_5) ; 42,1 (C_{4a}) ; 45,1 (C_4) ; 51,9 (C_2) ; 54,9 (C_6) ; 96,8 (C_{10b}) ; 111,6 (C_9) ; 112,9 (C_3) ; 116,1 (C_7) ; 126,8 (C_{10}) ; 128,2 ($C_{4''}$) ; 128,4 ($C_{3''}$) ; 128,7 ($C_{2''}$) ; 130,1 (C_{10a}) ; 137,9 (C_{6a}) ; 140,6 ($C_{1''}$) ; 141,9 (C_2) ; 159,5 (C_8) ; 163,4 ($C_{1'}$).

Diastéréomère (4*S,4*aS**,10*bS**) 158b**

158b a été obtenu sous une forme enrichie après chromatographie sur gel de silice.

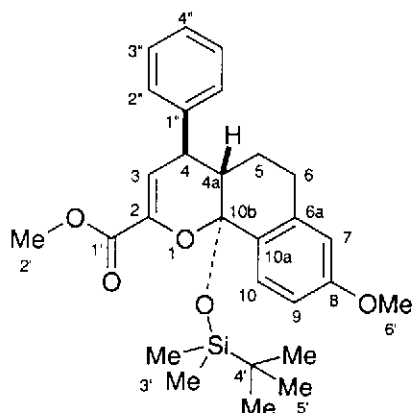


Rf = 0,49 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm), signaux caractéristiques : 0,05 (s, 3H, H_3) ; 0,36 (s, 3H, H_3) ; 0,99 (s, 9H, H_5) ; 3,77 (s, 3H, H_6) ; 4,03 (s, 3H, H_2) ; 4,37 (m, 1H, H_4) ; 6,54 (d, 1H, H_7 , $^4\text{J}_{\text{H}_7-\text{H}_9} = 2,5\text{Hz}$) ; 6,60 (m, 1H, H_3) ; 6,84 (dd, 1H, H_9 , $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 8,7\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_7} = 2,5\text{Hz}$) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, $\text{H}_2 + \text{H}_3 + \text{H}_4$) ; 7,84 (d, 1H, H_{10} , $^3\text{J}_{\text{H}_{10}-\text{H}_9} = 8,7\text{Hz}$).

Diastéréomère (4*R,4*aS**,10*bR**) 158c**

158c a été obtenu en mélange avec 158a.



Rf = 0,56 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,03 (s, 3H, H_3) ; 0,23 (s, 3H, H_3) ; 0,83 (s, 9H, H_5) ; 1,70 (m, 1H, H_5) ; 2,16 (ddd, 1H, H_{4a} , $^3\text{J}_{\text{H}_{4a}-\text{H}_5} = 3,1\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{4a}-\text{H}_5} = 3,7\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{4a}-\text{H}_4} = 11,0\text{Hz}$) ; 2,31 (m, 1H, H_5) ; 2,75 à 3,0 (m, 2H, H_6) ; 3,15 (dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,6\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 11,0\text{Hz}$) ; 3,80 (s, 3H, H_6) ; 3,84 (s, 3H, H_2) ; 5,96 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,6\text{Hz}$) ; 6,66 (d, 1H, H_7 , $^4\text{J}_{\text{H}_7-\text{H}_9} = 2,5\text{Hz}$) ; 6,75 (dd, 1H, H_9 , $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 8,7\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_7} = 2,5\text{Hz}$) ; 7,15 à 7,35 (m, 5H, $\text{H}_2 + \text{H}_3 + \text{H}_4$) ; 7,55 (d, 1H, H_{10} , $^3\text{J}_{\text{H}_{10}-\text{H}_9} = 8,7\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : -3,5, -3,0 (C_3) ; 17,8 (C_4) ; 19,5 (C_5) ; 23,7 (C_6) ; 25,7 (C_5) ; 40,3 (C_{4a}) ; 44,3 (C_4) ; 51,9 (C_2) ; 54,9 (C_6) ; 100,0 (C_{10b}) ; 112,1 (C_9) ; 113,3 (C_3) ; 115,3

(C₇) ; 126,5 (C₁₀) ; 126,9 (C_{4''}) ; 128,0 (C_{3''}) ; 128,6 (C_{2''}) ; 130,0 (C_{10a}) ; 137,7 (C_{6a}) ; 141,1 (C_{1''}) ; 142,0 (C₂) ; 159,4 (C₈) ; 162,8 (C_{1'}).

8a-Tert-butyldiméthylsiloxy-2-méthoxycarbonyl-4a-méthyl-4-phényl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène 161

Protocole A :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (207 mg ; 1,09 mmol) ; **160** (260 mg ; 1,25 éq) 2 isomères (**160a/160b** = 9/1) ; toluène, reflux, 3,5 j.

Adduits **161+162** : huile épaisse incolore (438 mg ; 0,90 mmol ; Rdt = 83%) ; 2 diastéréomères non séparés (**161a/162a** = 9/1) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

Protocole B :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (187 mg ; 0,98 mmol) ; **160** (245 mg ; 1,1 éq) 2 isomères (**160a/160b** = 9/1) ; SnCl₄ 5% mol.

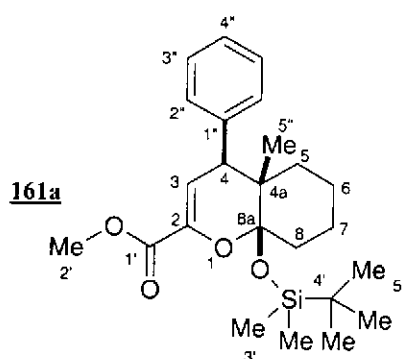
Adduits **161+162** : huile épaisse incolore (383 mg ; 0,92mmol ; Rdt = 93%) ; 6 diastéréomères avant chromatographie sur gel de silice (48,6/44,8/2,5/2/1,1/1) ; 4 diastéréomères (**161a/161c/162a/162c** = 46/45/6/3) partiellement séparés après chromatographie sur gel de silice ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

SMHR : Calculé pour [C₂₄H₃₆O₄Si]⁺ : 416,23827. Trouvé : 416,2380.

Calculé pour [(C₂₄H₃₆O₄Si)-tBu]⁺ : 359,16785. Trouvé : 359,1673.

IR (film) (cm⁻¹) 2858, 2950 (ν_{CH}) ; 1734 (ν_{C=O ester}) ; 1655 (ν_{C=C}) ; 1464 ; 1471 ; 1495 ; 14540 ; 1437.

Diastéréomère (4*R**,4a*S**,8a*R**) 161a



R_f = 0,58 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

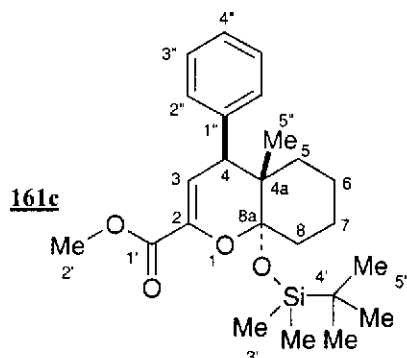
MM = 416,63 g/mol

C₂₄H₃₆O₄Si

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,19 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,28 (s, 3H, H₃) ; 0,59 (s, 3H, H_{5''}) ; 0,93 (s, 9H, H_{5'}) ; 1,35 à 2,0 (m, 8H, 2H₅+2H₆+2H₇+2H₈) ; 3,80 (s, 3H, H_{2'}) ; 4,00 (m, 1H, H₄) ; 6,01 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz) ; 7,14 à 7,32 (m, 5H, H_{2''}+H_{3''}+H_{4''}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : -3,2, -2,7 ($2\text{C}_{3'}$) ; 17,3 ($\text{C}_{5''}$) ; 18,2 ($\text{C}_{4'}$) ; 20,6 (C_7) ; 23,3 (C_6) ; 26,0 ($\text{C}_1\text{-C}_5$) ; 32,5 (C_8) ; 38,8 (C_{4a}) ; 40,3 (C_4) ; 51,9 (C_2) ; 104,3 (C_{8a}) ; 112,2 (C_3) ; 126,6 ($\text{C}_{4''}$) ; 127,7 ($\text{C}_{2''}$) ; 130,0 ($\text{C}_{3''}$) ; 140,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 141,6 (C_2) ; 162,9 ($\text{C}_{1'}$).

Diastéréomère (4*S,4*aS**,8*aR**) 161c**



Rf = 0,63 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,08 (s, 3H, $\text{H}_{3'}$) ; 0,20 (s, 3H, $\text{H}_{3''}$) ; 0,90 (s, 9H, $\text{H}_{5'}$) ; 1,04 (s, 3H, $\text{H}_{5''}$) ; 1,2 à 2,0 (m, 8H, $2\text{H}_5+2\text{H}_6-2\text{H}_7+2\text{H}_8$) ; 3,74 (d, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 2,3\text{Hz}$) ; 3,79 (s, 3H, H_2) ; 6,14 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 2,7\text{Hz}$) ; 7,14 à 7,32 (m, 5H, $\text{H}_{2''}+\text{H}_{3''}+\text{H}_{4''}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : -3,8, -2,7 ($2\text{C}_{3'}$) ; 18,1 ($\text{C}_{4'}$) ; 19,8 ($\text{C}_{5''}$) ; 19,9 (C_6) ; 22,9 (C_7) ; 25,7 (C_5) ; 29,0 (C_5) ; 34,5 (C_8) ; 38,7 (C_{4a}) ; 46,3 (C_4) ; 51,8 (C_2) ; 102,5 (C_{8a}) ; 114,6 (C_3) ; 126,6 ($\text{C}_{4''}$) ; 127,5 ($\text{C}_{2''}$) ; 130,5 ($\text{C}_{3''}$) ; 139,8 ($\text{C}_{1''}$) ; 140,1 (C_2) ; 163,3 ($\text{C}_{1'}$).

8*a*-Tert-butyl diméthylsiloxy-2-méthoxycarbonyl-8-méthyl-4-phényl-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chromène 162

Protocole A :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (207 mg ; 1,09 mmol) ; **160** (260 mg ; 1,25 éq) 2 isomères (**160a/160b** = 1/99) ; toluène ; reflux ; 2,5 j.

Adduits **161+162** (384 mg ; 0,92 mmol ; Rdt = 93%) ; 3 diastéréomères non séparés (**161a/162a/162c** = 71/23/6) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

Protocole B :

Benzylidènepyruvate de méthyle **36** (186 mg ; 0,98 mmol) ; **160** (244 mg ; 1,1 éq.) 2 isomères (**160a/160b** = 1/99) ; SnCl_4 5% mol.

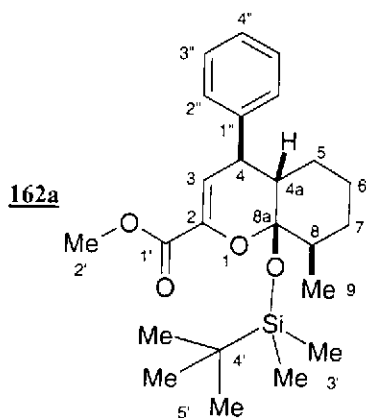
Adduits **161+162** (360 mg ; 0,86mmol ; Rdt = 88%) ; 4 diastéréomères (**161a/161c/162a/162c** = 3/4/68/25) avant chromatographie sur gel de silice ; 2 diastéréomères non séparés (**162a/162c**=71/29) après chromatographie sur gel de silice ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

Analyse ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$). Calc. % : C 69,19 ; H 8,70. Tr. : C 68,88 ; H 8,68.

IR (film) (cm^{-1}) 2939, 2858 ($\nu_{\text{CHaliphatique}}$) ; 1734 ($\nu_{\text{C=O ester}}$) ; 1649 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1471 ; 1350 ; 1253 ; 1095.

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*R**,8*aR**) 162a**

162a cristallise lentement dans le mélange pour fournir des cristaux incolores. F = 127,5-128,5°C.



Rf = 0,62 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 416,63 g/mol

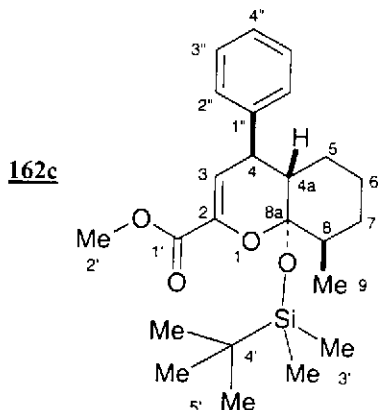
$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,13 (s, 3H, $\text{H}_{3'}$) ; 0,29 (s, 3H, $\text{H}_{3'}$) ; 0,91 (s, 9H, $\text{H}_{5'}$) ; 0,92 (d, 3H, H_9 , $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_8} = 5,4\text{Hz}$) ; 1,36 à 1,80 (m, 6H, $\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_7$) ; 1,86 (m, 2H, H_8+H_{4a}) ; 3,59 (dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 10,8\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,5\text{Hz}$) ; 3,79 (s, 3H, H_2) ; 5,96 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,5\text{Hz}$) ; 7,15 (m, 2H, $\text{H}_{2''}$) ; 7,26 (m, 1H, $\text{H}_{4''}$) ; 7,31 (m, 2H, $\text{H}_{3''}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : -3,3 ($\text{C}_{3'}$) ; -2,9 ($\text{C}_{3'}$) ; 14,0 (C_9) ; 18,2 ($\text{C}_{4'}$) ; 20,0 (C_5) ; 23,8 (C_7) ; 26,0 (C_5) ; 32,0 (C_6) ; 34,3 (C_8) ; 40,4 (C_{4a}) ; 45,9 (C_4) ; 51,9 (C_2) ; 103,8 (C_{8a}) ; 113,3 (C_3) ; 126,9 ($\text{C}_{4''}$) ; 128,3 ($\text{C}_{3''}$) ; 128,6 ($\text{C}_{2''}$) ; 141,2 ($\text{C}_{1''}$) ; 142,7 (C_2) ; 163,2 ($\text{C}_{1'}$).

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*R**,8*aS**) 162c**

162c est obtenu en mélange avec 162a sous forme d'une huile incolore.



Rf = 0,62 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,08 (s, 3H, $\text{H}_{3'}$) ; 0,25 (s, 3H, $\text{H}_{3'}$) ; 0,96 (s, 9H, $\text{H}_{5'}$) ; 1,08 (d, 3H, H_9 , $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_8} = 7,3\text{Hz}$) ; 1,20 à 1,90 (m, 7H, $\text{H}_{4a}+\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_7$) ; 2,28 (m, 1H, H_8) ; 3,25 (dd,

^1H , H_4 , $^3\text{J}_{\text{H4-H4a}} = 11,0\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H4-H3}} = 2,3\text{Hz}$; 3,80 (s, 3H, H_2') ; 6,11 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H3-H4}} = 2,3\text{Hz}$) ; 7,14 à 7,39 (m, 5H, $\text{H}_2''+\text{H}_3''+\text{H}_4''$).

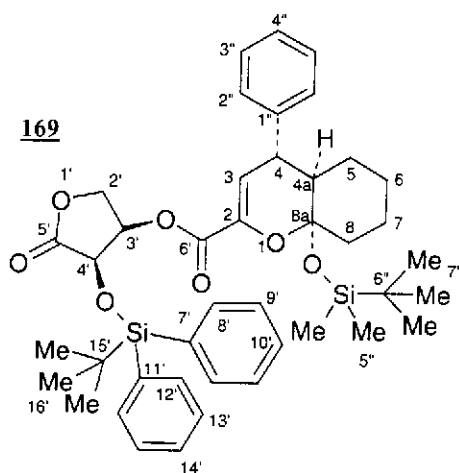
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : -3,9 (C_3') ; -2,8 (C_3) ; 14,5 (C_9) ; 18,4 (C_4) ; 19,5 (C_5) ; 26,0 (C_5') ; 27,2 (C_7) ; 29,1 (C_6) ; 38,6 (C_8) ; 41,0 (C_{4a}) ; 41,5 (C_4) ; 51,9 (C_2') ; 102,1 (C_{8a}) ; 115,5 (C_3) ; 126,7 (C_4'') ; 128,3 (C_3'') ; 128,6 (C_2'') ; 141,0 ($\text{C}_{1''}$) ; 142,5 (C_2) ; 163,4 (C_1).

(3*S*,4*R*)-5-Oxo-4-(*tert*-butyldiphénylsiloxy)tétrahydro-3-furanyl 8a-[*tert*-butyldiméthylsiloxy-(4*S,4*aS**,4*aR**)-4-phényl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4*H*-chromène-2-carboxylate 169**

Protocole A :

168 (415 mg ; 0,81 mmol) ; **142** (343 mg ; 2 éq) ; éther de pétrole/chloroforme (6/1), 60°C, 44 h.

Adduit **169** (490 mg ; 0,67 mmol ; Rdt = 84%) ; 5 diastéréomères (74/9/6/6/5) avant chromatographie sur gel de silice ; après enrichissement du diastéréomère majoritaire (285 mg ; 0,39 mmol ; Rdt = 49%) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).



R_f = 0,46 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 727,04 g/mol

$\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Si}_2$

SMHR : Calculé pour $[(\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Si}_2)+\text{H}]^+$: 727,3486. Trouvé : 727,3438.

Calculé pour $[(\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}_2)-\text{H}]^+$: 725,3330. Trouvé : 725,3331.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,16 (s, 3H, H_5'') ; 0,25 (s, 3H, H_5'') ; 0,86 (s, 9H, H_7'') ; 1,09 (s, 9H, H_{16}') ; 1,0 à 2,0 (m, 9H, $\text{H}_{4a}+2\text{H}_5+2\text{H}_6+2\text{H}_7+2\text{H}_8$) ; 3,52 (dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H4-H3}} = 2,7\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H4-H4a}} = 9,6\text{Hz}$) ; 4,22 (dd, 1H, H_2' , $^2\text{J}_{\text{H2'-H2'}} = 11,2\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H2'-H3'}} = 3,1\text{Hz}$) ; 4,29 (d, 1H, H_2' , $^2\text{J}_{\text{H2'-H2'}} = 11,2\text{Hz}$) ; 4,41 (d, 1H, H_4' , $^3\text{J}_{\text{H3'-H4'}} = 5,0\text{Hz}$) ; 5,39 (dd, 1H, H_3' , $^3\text{J}_{\text{H3'-H4'}} = 5,0\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H2'-H3'}} = 3,1\text{Hz}$) ; 6,14 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H3-H4}} = 2,7\text{Hz}$) ; 7,17 (m, 2H, H_2'') ; 7,15 à 7,45 (m, 9H, $\text{H}_2''+\text{H}_3''+\text{H}_4''+\text{H}_9'+\text{H}_{10}'+\text{H}_{13}'+\text{H}_{14}'$) ; 7,70 (m, 2H, H_8' ou H_{12}') ; 7,81 (m, 2H, H_8' ou H_{12}').

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : -2,9, -2,8 ($2\text{C}_5'$) ; 17,9 (C_6'') ; 19,3 (C_{15}') ; 20,3 (C_7) ; 23,4 (C_5) ; 25,0 (C_6) ; 25,9 (C_7'') ; 26,7 (C_{16}') ; 33,5 (C_8) ; 40,8 (C_{4a}) ; 45,5 (C_4) ; 68,7 (C_2') ; 69,5 (C_4) ; 70,7 (C_3') ; 102,2 (C_{8a}) ; 114,2 (C_3) ; 124,5 (C_4'') ; 125,5, 125,7, 125,8, 126,2, 133,6, 133,7

(C_{2'}+C_{3'}+C_{8'}+C_{9'}+C_{12'}+C_{13'}) ; 127,8, 127,9 (C_{10'}+C_{14'}) ; 140,7 (C_{1'}) ; 142,4 (C₂) ; 161,4 (C₆) ; 172,5 (C₅).

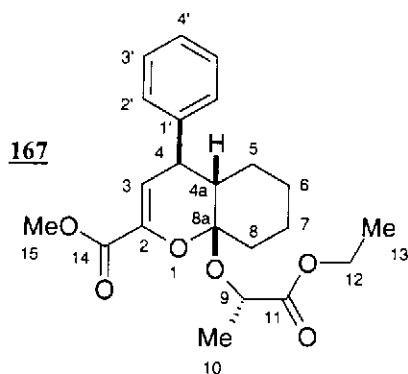
IR (KBr) (cm⁻¹) 2935, 2857 (ν_{CH}) ; 1805 (ν_{C=O} lactone) ; 1741 (ν_{C=O} ester) ; 1648 (ν_{C=C}) ; 1621 ; 1473 ; 1361 ; 1249 ; 1151.

8a-(1-Ethoxycarbonyl)éthoxy-2-méthoxycarbonyl-4-phényl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène 167

Protocole A :

36 (458 mg ; 2,41 mmol) ; **166** (402 mg ; 2,2 mmol) ; éther de pétrole, reflux, 5j.

Adduit **167** sous forme de cristaux blancs (575 mg ; 1,48 mmol ; Rdt = 64,2% ; un diastéréomère unique), F = 60-61°C, [α_D]²⁵ -13,3 (acétone) ; fraction minoritaire (95 mg ; 0,24 mmol ; Rdt = 10,6% ; mélange de diastéréomères) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1).



Rf = 0,54 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

MM = 388,46 g/mol

C₂₂H₂₈O₆

SMHR : Calculé pour [(C₂₂H₂₈O₆)+H]⁺ : 389,1964. Trouvé : 389,1958.

Calculé pour [(C₂₂H₂₈O₆)-OCHMeCO₂Et]⁺ : 270,12559. Trouvé : 270,1261.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,20 (d, 3H, H₁₀, ³J_{H10-H9} = 7,1Hz) ; 1,21 (t, 3H, H₁₃, ³J_{H13-H12} = 7,2Hz) ; 1,1 à 1,6 (m, 5H) ; 1,67 (m, 2H) ; 1,76 (m, 1H, H₅) ; 2,00 (m, 1H, H₈) ; 2,22 (m, 1H, H_{4a}) ; 3,28 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H3} = 4,2Hz, ³J_{H4-H4a} = 3,2Hz) ; 3,84 (s, 3H, H₁₅) ; 4,10 (q, 2H, H₁₂, ³J_{H12-H13} = 7,2Hz) ; 4,47 (q, 1H, H₉, ³J_{H9-H10} = 6,9Hz) ; 6,35 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 4,1Hz) ; 7,19 (m, 1H, H_{4'}) ; 7,29 (m, 4H, H₂+H_{3'}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 14,0 (C₁₃) ; 19,0 (C₁₀) ; 23,0 (C₇) ; 23,9 (C₅) ; 30,9 (C₆) ; 33,1 (C₈) ; 43,1 (C_{4a}) ; 44,0 (C₄) ; 52,2 (C₁₅) ; 60,5 (C₁₂) ; 66,2 (C₉) ; 101,7 (C_{8a}) ; 113,9 (C₃) ; 126,1 (C_{4'}) ; 126,8 et 129,0 (C₂+C_{3'}) ; 140,1 (C_{1'}) ; 143,4 (C₂) ; 163,2 (C₁₄) ; 173,7 (C₁₁).

IR (KBr) (cm⁻¹) 2983, 2937, 2856 (ν_{CH}) ; 1752 ; 1733 ; 1654 (ν_{C=C}) ; 1602 ; 1494 ; 1450 ; 1195 ; 1081.

4-Benzyloxy-8a-tert-butyl-diméthylsiloxy-2-méthoxycarbonyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène 174

Protocole A :

60 (246 mg ; 1,12 mmol) ; **142** (297,3 mg ; 1,25 éq) ; éther de pétrole, reflux, 7 j.

Adduit **174** : huile épaisse incolore (93 mg ; 0,21 mmol ; Rdt = 19%) ; 2 diastéréomères non séparés (**174a/174b** = 87/13) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5).

Protocole B :

60 (160 mg ; 0,73 mmol) ; **142** (169 mg ; 1,1 éq) ; SnCl₄ 5% mol.

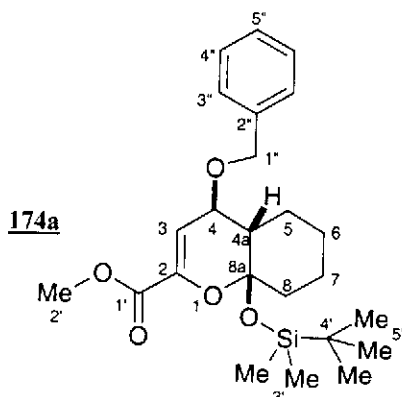
Adduit **174** : Huile épaisse incolore (112 mg ; 0,26 mmol ; Rdt = 35%) ; 2 diastéréomères partiellement séparés (**174b/174c** = 11/89) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5).

SMHR : Calculé pour [C₂₄H₃₆O₅Si]⁺ : 432,23318. Trouvé : 432,2319.

Calculé pour [(C₂₄H₃₆O₅Si)-tBu]⁺ : 375,16276. Trouvé : 375,1633.

IR (film) (cm⁻¹) 2949, 2858 (ν_{CH} aliphatique) ; 1741 (ν_{C=O} ester) ; 1655 (ν_{C=C}) ; 1439 ; 1259 ; 1088.

Diastéréomère (4R*,4aS*,8aR*) 174a



R_f = 0,48 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 432,62 g/mol

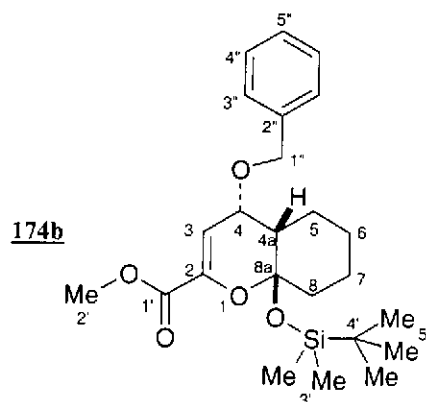
C₂₄H₃₆O₅Si

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,11 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,19 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,84 (s, 9H, H_{5'}) ; 0,8 à 2,1 (m, 9H, H_{4a}+H₅+H₆+H₇+H₈) ; 3,78 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H3} = 3,9Hz, ³J_{H4-H4a} = 3,5Hz) ; 3,88 (s, 3H, H_{2'}) ; 4,53 (d, 1H, H_{1''}, ²J_{H1''-H1''} = 11,8Hz) ; 4,64 (d, 1H, H_{1''}, ²J_{H1''-H1''} = 11,8Hz) ; 6,33 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 3,9Hz) ; 7,25 à 7,40 (m, 5H, H_{3''}+H_{4''}+H_{5''})

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -3,2, -2,7 (C_{3'}) ; 18,0 (C_{4'}) ; 23,0 (C₅+C₇) ; 25,7 (C_{5'}) ; 29,7 (C₆) ; 33,9 (C₈) ; 44,0 (C_{4a}) ; 52,5 (C₂) ; 70,3 (C_{1''}) ; 72,2 (C₄) ; 101,0 (C_{8a}) ; 109,1 (C₃) ; 127,5 (C_{3''}) ; 127,9 (C_{5''}) ; 128,2 (C_{4''}) ; 138,3 (C_{2''}) ; 141,8 (C₂) ; 163,4 (C₂).

Diastéréomère (4*S**,4*aS**,8*aR**) 174b

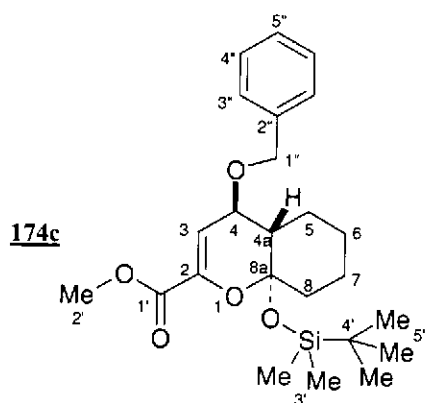
174b a été obtenu sous une forme enrichie en présence de 174c après chromatographie sur gel de silice.



Rf = 0,53 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,01 (s, 3H, H_3) ; 0,14 (s, 3H, H_3) ; 0,77 (s, 9H, H_5) ; 1,1 à 1,9 (m, 9H, $\text{H}_{4a}+2\text{H}_5+2\text{H}_6+2\text{H}_7+2\text{H}_8$) ; 3,78 (s, 3H, H_2) ; 4,56 (m, 2H, $\text{H}_{1''}+\text{H}_4$) ; 4,68 (d, 1H, $\text{H}_{1''}$, $^2\text{J}_{\text{H}_{1''}-\text{H}_{1'}} = 11,8\text{Hz}$) ; 6,08 (dd, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,1\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_{4a}} = 1,4\text{Hz}$) ; 7,25 à 7,40 (m, 5H, $\text{H}_2''+\text{H}_3''+\text{H}_4''$).

Diastéréomère (4*R**,4*aS**,8*aS**) 174c



Rf = 0,60 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,07 (s, 3H, H_3) ; 0,16 (s, 3H, H_3) ; 0,83 (s, 9H, H_5) ; 1,2 à 1,7 (m, 7H, $2\text{H}_5+2\text{H}_6+2\text{H}_7+1\text{H}_8$) ; 2,00 (m, 2H, $\text{H}_{4a}+\text{H}_8$) ; 3,70 (m, 1H, H_4) ; 3,81 (s, 3H, H_2) ; 4,52 (d, 1H, $\text{H}_{1''}$, $^2\text{J}_{\text{H}_{1''}-\text{H}_{1'}} = 11,8\text{Hz}$) ; 4,63 (d, 1H, $\text{H}_{1''}$, $^2\text{J}_{\text{H}_{1''}-\text{H}_{1'}} = 11,8\text{Hz}$) ; 6,24 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 3,8\text{Hz}$) ; 7,25 à 7,40 (m, 5H, $\text{H}_2''+\text{H}_3''+\text{H}_4''$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : -2,7, -3,4 (C_3) ; 18,0 (C_4) ; 23,2, 23,0 (C_5+C_7) ; 25,6 (C_5) ; 27,0 (C_6) ; 37,0 (C_8) ; 43,9 (C_{4a}) ; 52,0 (C_2) ; 70,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 72,0 (C_4) ; 100,5 (C_{8a}) ; 108,6 (C_3) ; 127,9 (C_3'') ; 128,2 (C_5'') ; 128,3 (C_4'') ; 138,3 (C_2'') ; 141,5 (C_2) ; 163,4 (C_2).

4-(1,3-Benzodioxol-5-ylméthoxy)-8a-tert-butyldiméthylsiloxy-2-méthoxycarbonyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène 175

Protocole A :

173 (67 mg ; 0,25 mmol) ; **142** (67 mg ; 1,25 éq) ; éther de pétrole, reflux, 3 j.

Adduit **175** : huile épaisse incolore (46 mg ; 0,096 mmol ; Rdt = 38%) ; 2 diastéréomères non séparés (**175a/175b** = 86/14) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5).

Protocole B :

173 (164 mg ; 0,62 mmol) ; **142** (145 mg ; 1,1 éq) ; SnCl₄ 5% mol.

Adduit **175** : huile épaisse incolore (150 mg ; 0,31 mmol ; Rdt = 51%) ; 3 diastéréomères partiellement séparés (**175a/175b/175c** = 32/18/50) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5).

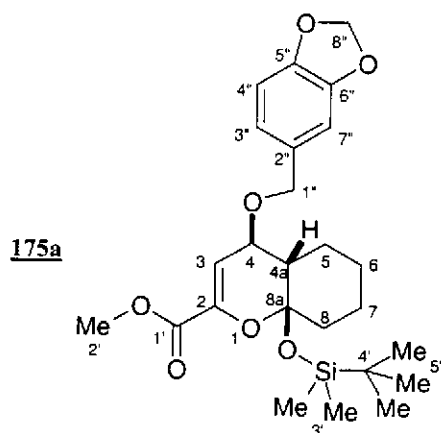
SMHR : Calculé pour [C₂₅H₃₈O₄Si]⁺ : 476,22301. Trouvé : 476,2217.

Calculé pour [(C₂₅H₃₈O₄Si)-tBu]⁺ : 419,15259. Trouvé : 419,1527.

IR (film) (cm⁻¹) 2933, 2858 (ν_{CH} aliphatique) ; 1734 (ν_{C=O} ester) ; 1649 (ν_{C=C}) ; 1491 ; 1444 ; 1252.

Diastéréomère (4*R,4a*S**,8a*R**) 175a**

175a a été obtenu en mélange avec **175b**.



R_f = 0,45 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 476,63 g/mol

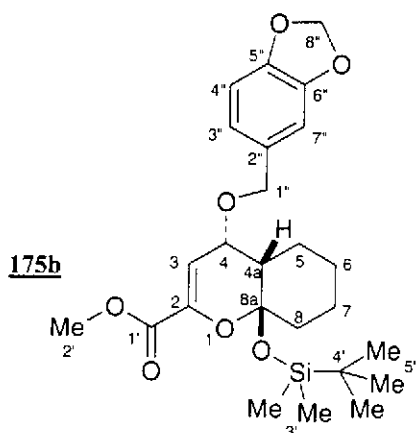
C₂₅H₃₆O₇Si

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,10 (s, 3H, H_{3'}) ; 0,19 (s, 3H, H_{3''}) ; 0,86 (s, 9H, H_{5'}) ; 1,0 à 2,4 (m, 9H, 2H₅+2H₆+2H₇+2H₈+H_{4a}) ; 3,77 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H3} = 3,4Hz, ³J_{H4-H4a} = 3,8Hz) ; 3,83 (s, 3H, H_{2'}) ; 4,16 (d, 1H, H_{1''}, ²J_{H1''-H1''} = 10,6Hz) ; 4,31 (d, 1H, H_{1'}, ²J_{H1'-H1''} = 10,6Hz) ; 5,97 (s, 2H, H_{8''}) ; 6,23 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 3,4Hz) ; 6,7 à 6,9 (m, 3H, H_{3''}+H_{4''}+H_{7''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm), signaux caractéristiques : -3,3, -2,7 (C_{3'}) ; 18,0 (C_{4'}) ; 23,2, 23,0 (C₅+C₇) ; 25,6 (C_{5''}) ; 27,0 (C₆) ; 37,0 (C₈) ; 43,9 (C_{4a}) ; 52,0 (C₂) ; 70,3 (C_{1''}) ; 72,0 (C₄) ; 100,5 (C_{8a}+C_{8''}) ; 108,6 (C₃) ; 141,5 (C₂) ; 147,6 (C_{6''}+C_{5''}) ; 163,4 (C_{1'}).

Diastéréomère (4*S,4*aS**,8*aR**) 175b**

175b été obtenu en mélange avec 175c.



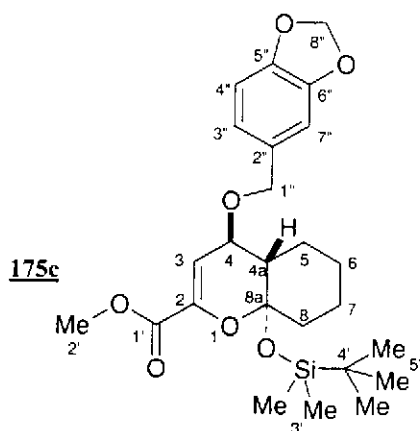
Rf = 0,45 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,04 (s, 3H, H₃) ; 0,17 (s, 3H, H₃) ; 0,80 (s, 9H, H₅) ; 1,0 à 2,4 (m, 9H, 2H₅+2H₆+2H₇+2H₈+H_{4a}) ; 3,80 (s, 3H, H₂) ; 4,48 (d, 1H, H_{1''}, ²J_{H1''-H1''} = 10,9Hz) ; 4,62 (d, 1H, H_{1''}, ²J_{H1''-H1''} = 10,9Hz) ; 4,56 (m, 1H, H₄) ; 5,97 (s, 2H, H_{8''}) ; 6,07 (dd, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 1,6Hz, ⁴J_{H3-H4a} = 1,2Hz) ; 6,7 à 6,9 (m, 3H, H_{3''}+H_{4''}+H_{7''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -3,8, -2,6 (C_{3'}) ; 17,8 (C_{4'}) ; 21,4, 23,1 (C₅+C₇) ; 25,5 (C₅) ; 27,8 (C₆) ; 30,3 (C₈) ; 43,8 (C_{4a}) ; 52,0 (C_{2'}) ; 70,5 (C_{1''}) ; 71,7 (C₄) ; 100,5, 100,9 (C_{8a}+ C_{8''}) ; 110,9 (C₃) ; 147,0, 147,7 (C_{5''}+C_{6''}) ; 162,9 (C_{1'}).

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*aS**) 175c**

175c a été obtenu sous une forme diastéréomériquement pure après chromatographie sur gel de silice.



Rf = 0,49 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : -0,01 (s, 3H, H₃) ; 0,17 (s, 3H, H₃) ; 0,83 (s, 9H, H₅) ; 1,0 à 2,1 (m, 9H, 2H₅+2H₆+2H₇+2H₈+H_{4a}) ; 3,81 (s, 3H, H₂) ; 3,90 (dd, 1H, H₄, ³J_{H3-H4} = 1,9Hz, ³J_{H4-H4a} = 10,2Hz) ; 4,38 (d, 1H, H_{1''}, ²J_{H1''-H1''} = 11,1Hz) ; 4,60 (d, 1H, H_{1''}, ²J_{H1''-H1''} = 11,1Hz) ; 5,95 (s, 2H, H_{8''}) ; 6,25 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 1,84Hz) ; 6,7 à 6,9 (m, 3H, H_{3''}+H_{4''}+H_{7''}).

4-Acétyl-8a-*tert*-butyldiméthylsiloxy-2-méthoxycarbonyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4*H*-chromène 188

Protocole A :

183 (190 mg) ; **142** (144 mg ; 0,68 mmol) ; toluène, TA, 3 j.

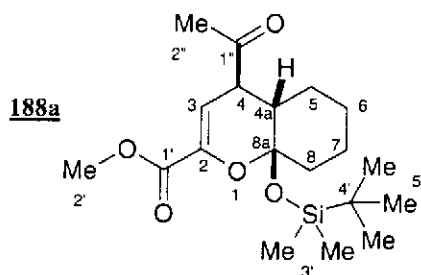
Adduit **188** : huile incolore (66 mg ; 0,18 mmol ; Rdt = 27%) ; 2 diastéréomères non séparés (**188a/188b** = 92/8) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5).

SMHR : Calculé pour $[C_{19}H_{32}O_5Si]^+$: 368,2019. Trouvé : 368,2031.

Calculé pour $[(C_{19}H_{32}O_5Si)-COCH_3]^+$: 325,1835. Trouvé : 325,1844.

IR (film) (cm^{-1}) 2937 (ν_{CH}) ; 2858 (ν_{CH}) ; 1734 ($\nu_{C=O}$ ester) ; 1716 ($\nu_{C=O}$ cétone) ; 1655 ($\nu_{C=C}$) ; 1473 ; 1439.

Diastéréomère (4*R**,4a*S**,8a*R**) 188a



Rf = 0,42 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

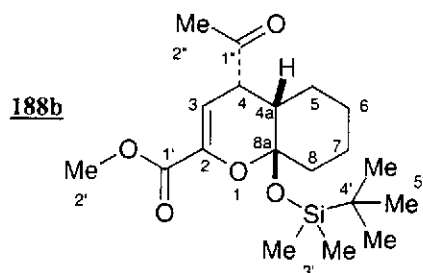
MM = 368,540 g/mol

$C_{19}H_{32}O_5Si$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : -0,02 (s, 3H, H_3) ; 0,19 (s, 3H, H_3) ; 0,79 (s, 9H, H_5) ; 1,1 à 1,8 (m, 7H, $2H_5+2H_6+2H_7+1H_8$) ; 2,20 (m, 1H, H_8) ; 2,24 (s, 3H, H_2'') ; 2,51 (d, 1H, H_4 , $^3J_{H_3-H_4} = 5,2Hz$) ; 2,57 (ddd, 1H, H_{4a} , $^3J_{H_{4a}-H_5} = 12,4Hz$, $^3J_{H_{4a}-H_5} = 4,2Hz$, $^4J_{H_3-H_{4a}} = 1,2Hz$) ; 3,84 (s, 3H, H_2) ; 6,39 (dd, 1H, H_3 , $^3J_{H_3-H_4} = 5,2Hz$, $^4J_{H_3-H_{4a}} = 1,2Hz$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : -3,3 et -2,65 (C_3') ; 17,8 (C_4') ; 23,5 (C_7) ; 24,6 (C_5) ; 25,6 (C_5') ; 28,5 (C_2'') ; 30,3 (C_6) ; 38,1 (C_8) ; 40,2 (C_{4a}) ; 50,6 (C_4) ; 52,0 (C_1) ; 99,1 (C_{8a}) ; 107,8 (C_3) ; 140,1 (C_2) ; 163,03 (C_1') ; 205,0 ($C_{1''}$).

Diastéréomère (4*S**,4a*S**,8a*R**) 188b



Rf = 0,42 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm), signaux caractéristiques : 0,06 (s, 3H, H_3) ; 0,20 (s, 3H, H_3) ; 0,83 (s, 9H, H_5) ; 2,27 (s, 3H, H_2) ; 3,82 (s, 3H, H_2) ; 3,84 (m, 1H, H_4) ; 6,46 (dd, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2,0\text{Hz}$, $^4J_{\text{H}_3-\text{H}_{4a}} = 1,5\text{Hz}$).

4-*Tert*-butoxy-8a-*tert*-butyl-diméthyl-siloxy-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène-2-carboxylate de méthyle 176 et 4-*tert*-butoxy-2-*tert*-butyldiméthylsiloxy-4-(2-oxocyclohexyl)-but-2-énoate de méthyle 193

Protocole B :

57 (105 mg ; 0,57 mmol) ; **142** (132 mg ; 1,1 équ) ; SnCl_4 5% mol.

Mélange d'adduits **176+193** partiellement séparés par chromatographie sur gel de silice : huile épaisse incolore (143 mg ; 0,36 mmol) ; **176** (48 mg ; 0,12 mmol ; Rdt = 21%) 3 diastéréomères (**176a/176b/176c** = 12/51/37) ; **193** (95 mg ; 0,24 mmol ; Rdt = 42%) 3 diastéréomères (93/4/3) ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2).

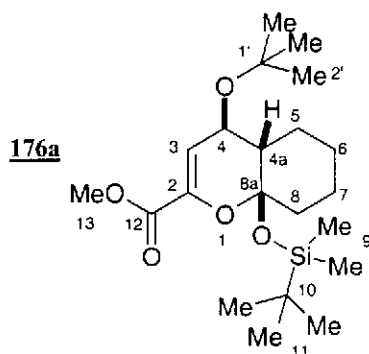
SMHR : Calculé pour $[\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}-t\text{Bu}]^+$: 341,17843. Trouvé : 341,1788.

4-*Tert*-Butoxy-8a-*tert*-butyldiméthylsiloxy-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène-2-carboxylate de méthyle 176

IR (film) (cm^{-1}) 2952, 2934, 2860 (ν_{CH}) ; 1733 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1649 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1252 ; 1088 ; 839.

Diastéréomère (4*R,4a*S**,8a*R**) 176a**

176a a été obtenu en mélange.



Rf = 0,74 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

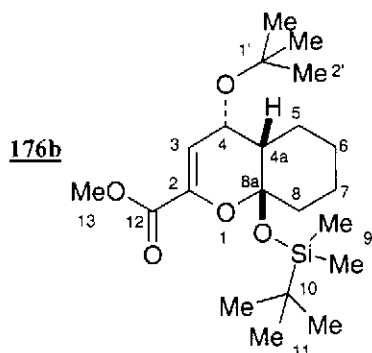
MM = 398,62 g/mol

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm), signaux caractéristiques : 0,06 (s, 3H, H_9) ; 0,15 (s, 3H, H_9) ; 0,86 (s, 9H, H_{11}) ; 1,20 (s, 9H, H_2) ; 3,77 (s, 3H, H_{13}) ; 3,78 (m, 1H, H_4) ; 5,99 (d, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 3,9\text{Hz}$).

Diastéréomère (4*S,4*aS**,8*aR**) 176b**

176b a été obtenu en mélange avec 193.



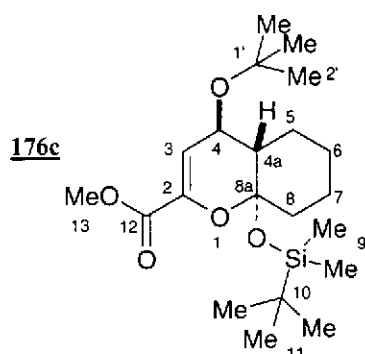
Rf = 0,67 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm), signaux caractéristiques : 0,04 (s, 3H, H₉) ; 0,14 (s, 3H, H₉) ; 0,84 (s, 9H, H₁₁) ; 1,19 (s, 9H, H₂) ; 3,74 (s, 3H, H₁₃) ; 4,70 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H3} = 2,0Hz, ³J_{H4-H4a} = 6,4Hz) ; 5,87 (dd, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,0Hz, ⁴J_{H3-H4a} = 1,5Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -3,8 (C₉) ; -2,6 (C₉) ; 17,9 (C₁₀) ; 22,3, 23,0 (C₅+C₇) ; 24,3 (C₆) ; 25,6 (C₁₁) ; 28,0 (C₂) ; 38,7 (C₈) ; 44,1 (C_{4a}) ; 51,9 (C₁₃) ; 64,0 (C₄) ; 74,2 (C_{1'}) ; 101,6 (C_{8a}) ; 114,5 (C₃) ; 139,8 (C₂) ; 162,9 (C₁₂).

Diastéréomère (4*R,4*aS**,8*aS**) 176c**

176c a été obtenu sous une forme diastéréomériquement pure.



Rf = 0,54 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

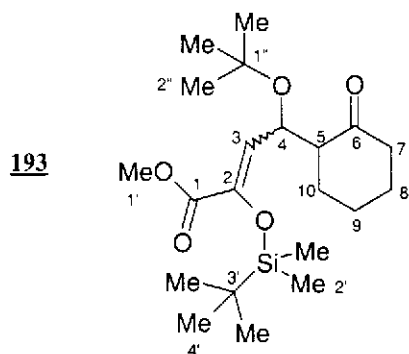
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,00 (s, 3H, H₉) ; 0,17 (s, 3H, H₉) ; 0,88 (s, 9H, H₁₁) ; 1,21 (s, 9H, H₂) ; 1,45 à 1,75 (m, 7H, 2H₅+2H₆+2H₇+1H₈) ; 1,99 (m, 2H, H_{4a}+1H₈) ; 3,76 (s, 3H, H₁₃) ; 4,01 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H3} = 2,0Hz, ³J_{H4-H4a} = 10,3Hz) ; 6,03 (d, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,0Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -4,0 (C₉) ; -2,9 (C₉) ; 18,3 (C₁₀) ; 22,9 (C₅) ; 25,3 (C₇) ; 25,8 (C₁₁) ; 26,4 (C₆) ; 28,4 (C₂) ; 37,7 (C₈) ; 45,8 (C_{4a}) ; 52,0 (C₁₃) ; 65,6 (C₄) ; 74,2 (C_{1'}) ; 101,9 (C_{8a}) ; 116,8 (C₃) ; 140,1 (C₂) ; 163,2 (C₁₂).

4-*Tert*-butoxy-2-*tert*-butyldiméthylsiloxy-4-(2-oxocyclohexyl)-but-2-énoate de méthyle 193

Premier diastéréomère

Ce diastéréomère majoritaire a été obtenu sous une forme diastéréomériquement pure.



Rf = 0,62 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 398,62 g/mol

C₂₁H₃₈O₅Si

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm), signaux caractéristiques : 0,18 (s, 3H, H_{2'}) ; 0,19 (s, 3H, H₂) ; 0,94 (s, 9H, H_{4'}) ; 1,14 (s, 9H, H_{2''}) ; 3,71 (s, 3H, H_{1'}) ; 4,94 (dd, 1H, H₄, ³J_{H₄-H₃} = 8,4Hz, ³J_{H₄-H₅} = 3,9Hz) ; 6,01 (d, 1H, H₃, ³J_{H₃-H₄} = 8,4Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : -4,1 (C₂) ; -4,0 (C_{2'}) ; 18,6 (C₃) ; 24,1 (C₉) ; 25,9 (C_{4'}) ; 26,3 (C₈) ; 27,1 (C₁₀) ; 28,6 (C_{2''}) ; 41,9 (C₇) ; 51,9 (C_{1'}) ; 55,5 (C₅) ; 64,7 (C₄) ; 74,0 (C_{1''}) ; 125,8 (C₃) ; 138,2 (C₂) ; 165,0 (C₁) ; 209,9 (C₆).

IR (film) (cm⁻¹) 2952, 2931, 2858 (ν_{CH} aliphatiques) ; 1728 (ν_{C=O} ester + ν_{C=O} cétone) ; 1643 (ν_{C=C} énoxyasilane) ; 1252 ; 1140 ; 839.

Deuxième diastéréomère

Ce diastéréomère a été obtenu en mélange avec le troisième diastéréomère. Rf = 0,41 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm), signaux caractéristiques : 0,10 (s, 3H, H_{2'}) ; 0,20 (s, 3H, H₂) ; 0,98 (s, 9H, H_{4'}) ; 1,17 (s, 9H, H_{2''}) ; 3,74 (s, 3H, H_{1'}) ; 4,78 (dd, 1H, H₄, ³J_{H₄-H₃} = 8,9Hz, ³J_{H₄-H₅} = 6,4Hz) ; 6,04 (d, 1H, H₃, ³J_{H₃-H₄} = 8,9Hz).

Troisième diastéréomère

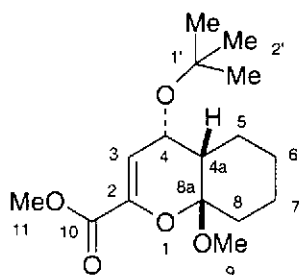
Rf = 0,41 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm), signaux caractéristiques : 0,13 (s, 3H, H_{2'}) ; 0,21 (s, 3H, H₂) ; 0,91 (s, 9H, H_{4'}) ; 1,28 (s, 9H, H_{2''}) ; 3,80 (s, 3H, H_{1'}) ; 5,33 (dd, 1H, H₄, ³J_{H₄-H₃} = 8,9Hz, ³J_{H₄-H₅} = 6,4Hz) ; 5,53 (d, 1H, H₃, ³J_{H₃-H₄} = 8,9Hz).

Etude modèle sur la synthèse des 9-décanolides

4-*Tert*-butoxy-8a-méthoxy-2-méthoxycarbonyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-chromène 177

Dans un ballon sous argon et muni d'une agitation magnétique, on met en solution dans le dichlorométhane (7 mL/mmol), le *tert*-butoxyméthylène-pyruvate de méthyle **57** (2,76 g ; 14,8 mmol) et de méthoxycyclohexène **104** (1,83 g ; 1,1 éq). Le mélange est placé dans un bain à -50°C, on additionne goutte à goutte une solution 1 M de SnCl₄ dans le dichlorométhane (0,2 éq), puis on maintient sous agitation à -50°C pendant 2 h. Le milieu est alors hydrolysé par addition d'une solution saturée de NaHCO₃ (5 mL/mmol d'hétérodiène). Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite à l'éther deux fois. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, puis concentrées sous PR pour obtenir un résidu huileux qui est chromatographié sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5), ce qui fournit l'adduit **177** sous forme de cristaux incolores, F = 74,5-75°C (4,10 g ; 13,7 mmol ; Rdt = 93% ; un seul diastéréomère). La cristallisation peut être réalisée dans un mélange eau/méthanol saturé en adduit.



R_f = 0,55 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

MM = 298,38 g/mol

C₁₆H₂₆O₅

Analyse (C₁₆H₂₆O₅) % Calc.: C 64,40 ; H 8,78. Tr. : C 64,35 ; H 8,76.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,05 (m, 1H, 1H₅) ; 1,16 (m, 1H, 1H₆) ; 1,22 (s, 9H, H₂) ; 1,26 (dd, 1H, 1H₈, ³J_{H8-H7} = 4,4 Hz, ²J_{H8-H8} = 13,3Hz) ; 1,49 (m, 1H, H₇) ; 1,64 à 1,79 (m, 3H, H_{4a}+1H₆+1H₇) ; 1,90 (m, 1H, H₅) ; 2,38 (m, 1H, H₈) ; 3,27 (s, 3H, H₉) ; 3,77 (s, 3H, H₁₁) ; 4,66 (dd, 1H, ³J_{H3-H4} = 2,1Hz, ³J_{H4-H4a} = 6,5Hz, H₄) ; 5,90 (dd, 1H, H₃, ⁴J_{H3-H4a} = 1,6Hz, ³J_{H3-H4} = 2,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 22,3, 22,4 (C₅+C₇) ; 24,4 (C₆) ; 28,0 (C₂) ; 32,4 (C₈) ; 41,9 (C_{4a}) ; 48,2 (C₉) ; 51,8 (C₁₁) ; 63,5 (C₄) ; 74,1 (C₁) ; 102,6 (C_{8a}) ; 115,4 (C₃) ; 139,2 (C₂) ; 162,8 (C₁₀).

IR (film) (cm⁻¹) 1739 (ν_{C=O} ester) ; 1648 (ν_{C=C}) ; 1436.

4-*Tert*-butoxy-8a-méthoxy-2-méthoxycarbonyl-2,3,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-4*H*-chromène 194

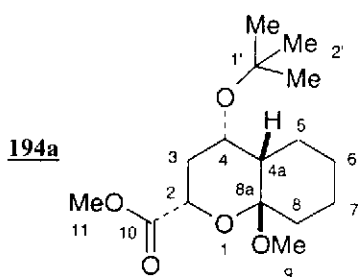
Protocole a : Dans une bombe à hydrogéner, on met en solution dans 40 mL d'éthanol à 95% l'adduit **177** (1,30 g ; 4,6 mmol) et le catalyseur Pd/C (5% en masse). L'hydrogénation s'effectue pendant 18 h sous une pression d'hydrogène de 3,6 bar et sous agitation à TA. La solution est filtrée sur un lit de célite et l'éthanol est évaporé sous PR. Le résidu est alors chromatographié sur 80g de silice avec un éluant toluène/AcOEt (95/5) et les fractions sont contrôlées en CCM. On obtient **194** sous forme d'une huile épaisse incolore (1,059 g ; Rdt = 81% ; 2 diastéréomères : **194a/194b** = 2/1).

Protocole b : Dans un ballon de 250 mL surmonté d'un réfrigérant équipé d'une garde en silicagel, l'adduit **177** (2,98 g ; 10,0 mmol) est mis en solution dans 150 mL de méthanol anhydre. On ajoute alors le magnésium (2,43 g ; 10 éq) et l'agitation est maintenue pendant 4 h en refroidissant éventuellement dans un bain d'eau pour contrôler la réaction. Le méthanol est alors évaporé sous PR et le résidu repris par 150 mL d'éther et agité pendant 5 h. Le mélange est alors filtré sur un lit de célite. Le filtrat est concentré sous PR, abandonnant **194** sous forme d'une huile épaisse incolore (2,8 g ; 9,3 mmol ; Rdt = 93% ; 2 diastéréomères : **194a/194b** = 15/85).

SMHR : Calculé pour $[C_{16}H_{28}O_5]^+$: 300,19367. Trouvé : 300,1943.

Diastéréomère (2*S**,4*S**,4a*S**,8a*S**) 194a

194a a été obtenu sous une forme diastéréomériquement pure après chromatographie sur gel de silice.



Rf = 0,20 (toluène/acétate d'éthyle : 9/1)

MM = 300,40 g/mol

$C_{16}H_{28}O_5$

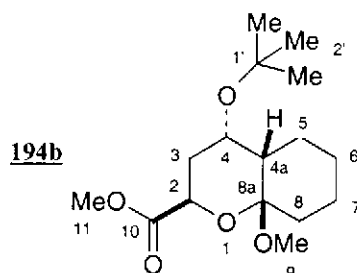
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,11 à 1,27 (m, 2H, $1H_5+1H_8$) ; 1,18 (s, 9H, H_2) ; 1,36 (m, 1H, $1H_5$) ; 1,47 (m, 1H, $1H_7$) ; 1,59 à 1,81 (m, 6H, $2H_3+1H_{4a}+2H_6+1H_7$) ; 2,21 (m, 1H, $1H_8$) ; 3,20 (m, 3H, H_9) ; 3,75 (s, 3H, H_{11}) ; 4,24 (m, 2H, H_4+H_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 21,5, 22,7 (C_7+C_5) ; 25,0 (C_6) ; 28,1 (C_2) ; 31,0 (C_8) ; 33,4 (C_3) ; 45,4 (C_{4a}) ; 47,0 (C_9) ; 52,0 (C_{11}) ; 64,6 (C_4) ; 68,9 (C_2) ; 73,7 ($C_{1'}$) ; 101,0 (C_{8a}) ; 171,8 (C_{10}).

IR (film) (cm^{-1}) 1758 ($\nu_{C=O}$ ester) ; 1450 ; 1361 ; 1065 ; 1195.

Diastéréomère (2*R,4*S**,4*aS**,8*aS**) 194b**

194b a été obtenu sous une forme diastéréomériquement pure après chromatographie sur gel de silice.



Rf = 0,19 (toluène/acétate d'éthyle : 9/1)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,86 (m, 1H) ; 1,22 (s, 9H, H_2) ; 1,1 à 1,9 (m, 8H) ; 2,06 (m, 2H) ; 3,14 (m, 3H, H_9) ; 3,76 (s, 3H, H_{11}) ; 4,35 (d, 1H, H_2 , $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 6,4\text{Hz}$) ; 4,40 (ddd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 11,3\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 4,9\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 4,9\text{Hz}$).

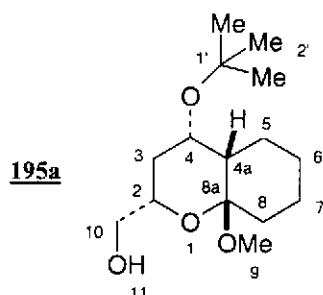
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 21,7, 22,9 (C_7+C_5) ; 24,8 (C_6) ; 27,5 (C_8) ; 28,2 (C_2) ; 33,5 (C_3) ; 46,2 (C_{4a}) ; 48,7 (C_9) ; 51,5 (C_{11}) ; 64,6 (C_4) ; 70,3 (C_2) ; 73,8 ($\text{C}_{1'}$) ; 102,0 (C_{8a}) ; 172,9 (C_{10}).

4-Tert-butoxy-2-hydroxyméthyl-8a-méthoxy-2,3,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-4H-chromène 195

Dans un tricol de 100 mL muni d'une agitation magnétique sous courant d'argon et surmonté d'une ampoule à addition, on met en solution dans 30 mL de THF anhydre LiAlH_4 (320 mg ; 2 éq molaire). L'ester **194** (1,18 g ; 4,17 mmol) en solution dans 30 mL de THF anhydre est additionné, goutte à goutte, à 0°C, par l'ampoule à addition. La réaction se poursuit pendant 18 h après avoir laissé la température remonter à TA. Puis le milieu réactionnel est hydrolysé à 0°C par une solution saturée de Na_2SO_4 (1 mL). La solution est alors filtrée sur célite, séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux incolore obtenu (1,16 g ; Rdt = 102%) est engagé dans l'étape suivante sans purification.

Analyse ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$) % Calc. : C 66,14 ; H 10,35. Tr. : C 66,08 ; H 10,39.

IR (film) (cm^{-1}) 3469 (ν_{OH}) ; 2947, 2852 (ν_{CH}) ; 1450 ; 1361 ; 1213.

Diastéréomère (2*S,4*S**,4*aS**,8*aS**) 195a**

Rf = 0,28 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

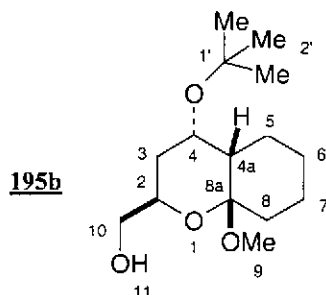
MM = 272,39 g/mol

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,11 à 1,37 (m, 6H) ; 1,18 (s, 9H, H_2) ; 1,49 à 1,82 (m, 4H) ; 2,02 (m, 1H, H_{11} , $^3\text{J}_{\text{H}_{11}-\text{H}_{10}} = 5,4\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{11}-\text{H}_{10}} = 6,9\text{Hz}$) ; 2,10 (ddd, 1H, H_8 , $^2\text{J}_{\text{H}_8-\text{H}_8} = 12,8\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 2,9\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 2,4\text{Hz}$) ; 3,18 (s, 3H, H_2) ; 3,58 (m, 2H, H_{10}) ; 3,75 (m, 1H, H_2) ; 4,23 (ddd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 5,4\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 11,3\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 5,4\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 23,2, 23,8 (C_5+C_7) ; 25,8 (C_6) ; 29,0 (C_2) ; 30,7 (C_8) ; 34,3 (C_3) ; 46,2 (C_{4a}) ; 48,6 (C_9) ; 65,6, 66,6 (C_4+C_{10}) ; 70,6 (C_2) ; 74,3 (C_{11}) ; 100,9 (C_{8a}).

Diastéréomère ($2R^*$, $4S^*$, $4aS^*$, $8aS^*$) **195b**



Rf = 0,22 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,1 à 1,9 (m, 10H) ; 1,19 (s, 9H, H_2) ; 2,05 (m, 1H, H_8) ; 2,88 (m, 1H, H_{11}) ; 3,27 (s, 3H, H_9) ; 3,65 (m, 2H, H_{10}) ; 4,11 (m, 1H, H_2) ; 4,26 (ddd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 5,0\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 10,7\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 5,0\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 22,4, 23,1 (C_5+C_7) ; 24,5 (C_6) ; 28,3 (C_2) ; 28,9 (C_8) ; 33,6 (C_3) ; 44,7 (C_{4a}) ; 47,9 (C_9) ; 63,0 (C_4) ; 66,9 (C_{10}) ; 73,6 (C_{11}) ; 73,7 (C_2) ; 101,1 (C_{8a}).

Tert-butyl ($6S^*$, $7S^*$)-11,12-dioxatricyclo[7.2.1.0 1,6]dodéc-7-yl éther **197 et ($1R^*$, $2S^*$, $9R^*$)-7-méthoxy-8,11-dioxatricyclo[7.2.1.0 2,7]dodécane **198****

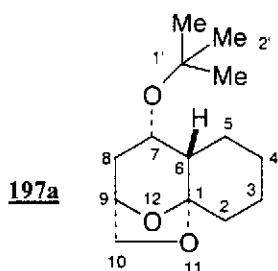
En présence de traces acides, ou dans le chloroforme, l'alcool **195** conduit spontanément à la formation de **197** et **198**.

tert-butyl ($6S^*$, $7S^*$)-11,12-dioxatricyclo[7.2.1.0 1,6]dodec-7-yl éther **197**

Analyse ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$) % Calc. : C 69,96 ; H 10,07. Tr. : C 70,04 ; H 10,04.

IR (film) (cm^{-1}) 2929, 2852 (ν_{CH}) ; 1450 ; 1361 ; 1213 ; 1064.

Diastéréomère ($1R^*$, $6S^*$, $7S^*$, $9S^*$) **197a**



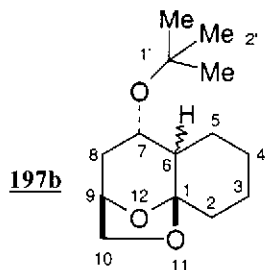
Rf = 0,80 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 240,35 g/mol

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,17 (s, 9H, H_2) ; 1,45 à 1,9 (m, 7H) ; 2,26 (m, 1H) ; 2,72 (m, 1H) ; 3,63 (dd, 1H, H_{10} , $^2\text{J}_{\text{H}_{10}-\text{H}_{10}} = 7,4\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{10}-\text{H}_9} = 2,0\text{Hz}$) ; 4,01 (ddd, 1H, H_{10} , $^2\text{J}_{\text{H}_{10}-\text{H}_{10}} = 7,4\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{10}-\text{H}_9} = 6,4\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H}_{10}-\text{H}_8} = 1,5\text{Hz}$) ; 4,58 (m, 1H, H_9) ; 5,30 (m, 1H, H_7).

Diastéréomère (1*S,7*S**,9*R**) 197b**



Rf = 0,80 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

Diastéréomère majoritaire

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm), signaux caractéristiques : 1,17 (s, 9H, H_2) ; 3,51 (ddd, 1H, H_7 , $2 \times J = 9,8\text{Hz}$, $J = 5,9\text{Hz}$) ; 3,80 (m, 2H, H_{10}) ; 4,48 (m, 1H, H_9).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 23,6 (C_3) ; 25,0 (C_5) ; 28,9 ($\text{C}_{2'}$) ; 27,7 (C_4) ; 34,5 (C_2) ; 39,6 (C_8) ; 49,6 (C_6) ; 68,3 (C_7) ; 68,7 (C_{10}) ; 73,3 (C_9) ; 73,6 (C_9) ; 107,8 (C_1).

Diastéréomère minoritaire

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm), signaux caractéristiques : 1,17 (s, 9H, H_2) ; 3,80 (m, 2H, H_{10}) ; 4,07 (ddd, 1H, H_7 , $J = 11,3\text{Hz}$, $J = 5,9\text{Hz}$, $J = 5,4\text{Hz}$) ; 4,48 (m, 1H, H_9).

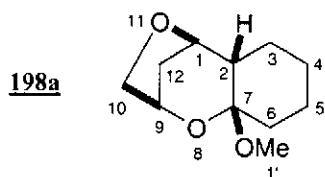
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 23,5 (C_3) ; 24,0 (C_5) ; 24,9 ($\text{C}_{2'}$) ; 28,2 (C_4) ; 34,5 (C_2) ; 35,0 (C_8) ; 48,6 (C_6) ; 64,1 (C_7) ; 68,2 (C_{10}) ; 73,3 (C_9) ; 73,5 (C_9) ; 108,6 (C_1).

(1*R,2*S**,9*R**)-7-Méthoxy-8,11-dioxatricyclo[7.2.1.0^{2,7}]dodécane 198**

Analyse ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$) % Calc. : C 66,64 ; H 9,15. Tr. : C 65,45 ; H 9,01.

IR (film) (cm^{-1}) 2952, 2852 (ν_{CH} aliphatique) ; 1444 ; 1365 ; 1217 ; 1101.

Diastéréomère (1*R,2*S**,7*S**,9*R**) 198a**



Rf = 0,45 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

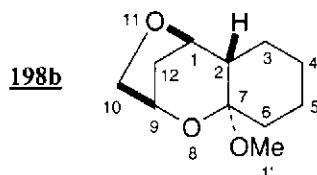
MM = 198,26g/mol

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,1 à 1,8 (m, 10H, $\text{H}_3+\text{H}_4+\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_{12}$) ; 2,03 (ddd, 1H, H_2 , $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 5,9\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 3,9\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_7} = 12,8\text{Hz}$) ; 3,31 (s, 3H, $\text{H}_{1'}$) ; 3,78 (ddd, 1H, H_1 , $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5,9\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_{12}} = 6,4\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_7} = 11,3\text{Hz}$) ; 3,77 à 3,79 (m, 2H, H_{10}) ; 4,56 (m, 1H, H_9).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 22,7 (C_5) ; 23,8 (C_3) ; 24,6 (C_4) ; 31,6 (C_6) ; 34,8 (C_{12}) ; 44,8 (C_2) ; 55,5 ($\text{C}_{1'}$) ; 68,0 (C_{10}) ; 73,3, 73,4 (C_1+C_9) ; 108,2 (C_7).

Diastéréomère ($1R^*,2S^*,7S^*,9R^*$) **198b**



Rf = 0,45 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,1 à 1,8 (m, 10H, $\text{H}_2+\text{H}_3+\text{H}_4+\text{H}_5+\text{H}_6+1\text{H}_{12}$) ; 2,13 (ddd, 1H, H_{12} , $^3J_{\text{H}_{12}-\text{H}_1} = 5,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}_{12}-\text{H}_9} = 2,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}_{12}-\text{H}_9} = 13,3\text{Hz}$) ; 3,22 (ddd, 1H, H_1 , $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{12}} = 5,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{12}} = 10,3\text{Hz}$) ; 3,32 (s, 3H, $\text{H}_{1'}$) ; 3,77 à 3,79 (m, 2H, H_{10}) ; 4,58 (m, 1H, H_9).

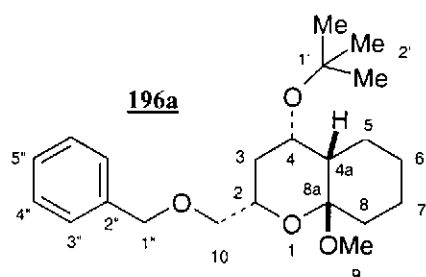
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 23,5 (C_5) ; 24,7 (C_3) ; 26,7 (C_4) ; 34,1 (C_6) ; 34,7 (C_{12}) ; 49,1 (C_2) ; 56,4 ($\text{C}_{1'}$) ; 68,4 (C_{10}) ; 73,2, 73,3 (C_1+C_9) ; 107,3 (C_7).

2-Benzyloxyméthyl-4-*tert*-butoxy-8a-méthoxy-2,3,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-4H-chromène **196**

Dans un bicol de 25 mL sous courant d'argon, muni agitation magnétique et refroidi par un mélange glace/sel, l'alcool **195** brut (1,15 g), obtenu lors de l'étape précédente, est mis en solution dans 10 mL de THF anhydre. On ajoute alors NaH à 60% en masse, en suspension dans une huile minérale (333 mg ; 2 éq), et l'iodure de tétrabutylammonium (308 mg ; 0,83 mmol ; 0,2 éq). On additionne alors goutte à goutte le bromure de benzyle (600 μL ; 1,2 éq). La réaction se poursuit pendant 18 h sous agitation à TA. L'excès de bromure de benzyle est détruit par addition de méthanol (1 mL). Le mélange est évaporé sous PR et le résidu est repris à l'éther et la suspension est filtrée. Le filtrat est évaporé sous PR et le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2), ce qui fournit **196** sous forme d'une huile épaisse incolore [1,36 g ; 3,8 mmol ; Rdt des deux étapes (réduction de l'ester, puis benzylation) = 97%].

SMHR : Calculé pour $[\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4]^+ \cdot$: 362,24571. Trouvé : 362,2447.

IR (film) (cm^{-1}) 3062, 3030 (ν_{CH} aromatiques) ; 2935, 2856 (ν_{CH} aliphatiques) ; 1450 ; 1363 ; 1194 ; 1063.

Diastéréomère (2*S**,4*S**,4*aS**,8*aS**) 196a

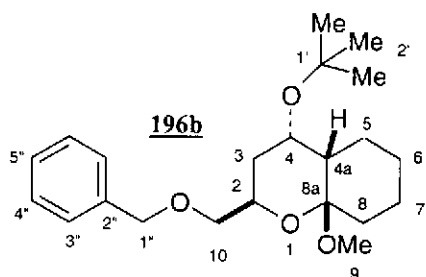
Rf = 0,86 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 362,51 g/mol

C₂₂H₃₄O₄

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,1 à 1,8 (m, 10H, 2H₃+H_{4a}+2H₅+2H₆+2H₇+1H₈) ; 1,18 (s, 9H, H₂) ; 2,12 (m, 1H, 1H₈) ; 3,20 (s, 3H, H₉) ; 3,45 (dd, 1H, H₁₀, ²J_{H10-H10} = 10,3Hz, ³J_{H10-H2} = 4,4Hz) ; 3,56 (dd, 1H, H₁₀, ²J_{H10-H10} = 10,3Hz, ³J_{H10-H2} = 5,4Hz) ; 3,84 (m, 1H, H₂) ; 4,21 (ddd, 1H, H₄, ³J_{H4-H3} = 5,4Hz, ³J_{H4-H3} = 11,3Hz, ³J_{H4-H4a} = 5,4Hz) ; 4,58 (d, 1H, H_{1''}, ²J_{H1''-H1''} = 12,3Hz) ; 4,62 (s, 1H, H_{1''}, ²J_{H1''-H1''} = 12,3Hz) ; 7,14 à 7,38 (m, 5H, H_{3''}+H_{4''}+H_{5''}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 21,9 (C₇) ; 23,0 (C₅) ; 25,3 (C₆) ; 28,5 (C₂) ; 31,2 (C₈) ; 33,8 (C₃) ; 45,6, 46,8 (C_{4a}+C₉) ; 65,2, 69,0 (C₄+C₁₀) ; 73,2, 73,3, 73,5 (C₁+C₂+C_{1''}) ; 100,4 (C_{8a}) ; 127,4, 127,5, 128,3 (C_{3''}+2C_{4''}+C_{5''}) ; 138,6 (C_{2''}).

Diastéréomère (2*R**,4*S**,4*aS**,8*aS**) 196b

Rf = 0,86 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm), signaux caractéristiques : 1,17 (s, 9H, H₂) ; 3,18 (s, 3H, H₉) ; 3,57 (m, 1H, H₁₀) ; 3,66 (dd, 1H, H₁₀, ²J_{H10-H10} = 9,3Hz, ³J_{H10-H2} = 5,9Hz) ; 4,22 (m, 2H, H₄+H₂).

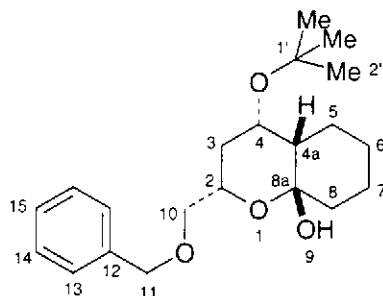
2-Benzyloxyméthyl-4-*tert*-butoxy-8*a*-hydroxy-2,3,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-4H-chromène 199

Dans un ballon de 10 mL muni d'une agitation magnétique, l'acétal **196** (368 mg ; 1,82 mmol) est mis en solution dans 4 mL de THF, puis 2 mL d'une solution de HCl 0,1 M sont additionnés et éventuellement le minimum de THF pour obtenir une solution homogène. L'agitation est maintenue pendant 4 h, puis la solution est versée dans une solution saturée de NaHCO₃. Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ puis concentrée sous PR. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/AcOEt (9/1) ce qui permet la séparation des deux diastéréomères **199** (301 mg ; 0,86 mmol ; Rdt = 85%), lesquels cristallisent lentement, et l'acétal **196** (53 mg ; 0,15 mmol) n'ayant pas réagi.

Analyse (C₂₁H₃₂O₄) % Calc. : C 72,38 ; H 9,25. Tr. : C 72,22 ; H 9,02.

Diastéréomère (2*S,4*S**,4*aS**,8*aS**) 199a**

Cristaux incolores, F = 72-73°C.



Rf = 0,39 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 348,49 g/mol

C₂₁H₃₂O₄

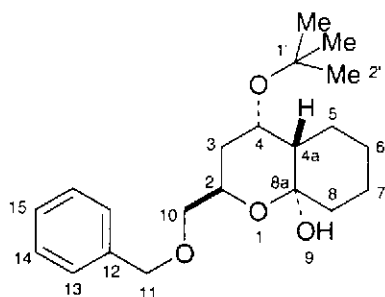
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,86 (m, 1H) ; 1,19 (s, 9H, H₂) ; 1,10 à 1,60 (m, 6H) ; 1,75 (m, 4H) ; 2,00 (s, 1H, H₉) ; 3,42 (dd, 1H, H₁₀, ²J_{H10-H10} = 9,8Hz, ³J_{H10-H2} = 3,9Hz) ; 3,52 (dd, 1H, H₁₀, ²J_{H10-H10} = 9,8Hz, ³J_{H10-H2} = 6,4Hz) ; 4,24 (m, 2H, H₄+H₂) ; 4,57 (d, 1H, H₁₁, ²J_{H11-H11} = 12,8Hz) ; 4,61 (d, 1H, H₁₁, ²J_{H11-H11} = 12,8Hz) ; 7,25 à 7,35 (m, 5H, H₁₃+H₁₄+H₁₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 21,6 (C₇) ; 23,2 (C₅) ; 25,1 (C₆) ; 28,3 (C₂) ; 31,1 (C₃) ; 40,3 (C₈) ; 45,1 (C_{4a}) ; 65,1 (C₄) ; 68,7 (C₂) ; 73,1 (C₁₀) ; 73,4 (C₁₁) ; 75,5 (C₁) ; 97,7 (C_{8a}) ; 127,4 (C₁₅) ; 127,5 (C₁₄) ; 128,2 (C₁₃) ; 138,3 (C₁₂).

IR (KBr) (cm⁻¹) 3409 (ν_{OH}) ; 2936, 2861 (ν_{CH aliphatique}) ; 1450 ; 1360.

Diastéréomère (2*R,4*S**,4*aS**,8*aR**) 199b**

Cristaux incolores, F = 76-77°C



Rf = 0,50 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

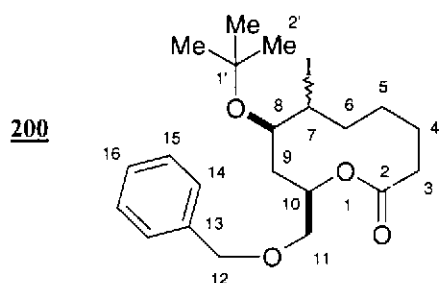
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,20 (s, 9H, H₂) ; 1,20 à 1,82 (m, 11H, H₃+H₄+H_{4a}+H₅+H₆+H₇+H₈) ; 3,50 (dd, 1H, H₁₀, ²J_{H10-H10} = 10,3Hz, ³J_{H10-H2} = 4,7Hz) ; 3,57 (dd, 1H, H₁₀, ²J_{H10-H10} = 10,3Hz, ³J_{H10-H2} = 4,7Hz) ; 3,87 (ddd, 1H, H₄, ³J_{H4-H4a} = 2,1Hz, ³J_{H4-H3} = 2,3Hz, ³J_{H4-H3} = 2,5Hz) ; 4,37 (ddt, 1H, H₂, 2^{×3}J_{H2-H10} = 4,7Hz, ³J_{H2-H3} = 2,8Hz, ³J_{H2-H3} = 11,3Hz) ; 4,55 (d, 1H, H₁₁, ²J_{H11-H11} = 12,3Hz) ; 4,62 (d, 1H, H₁₁, ²J_{H11-H11} = 12,3Hz) ; 5,71 (d, 1H, H₉, ⁴J_{H9-H8} = 2,3Hz) ; 7,25 à 7,36 (m, 5H, H₁₃+H₁₄+H₁₅).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 22,9 (C_7) ; 25,8 (C_5) ; 27,1 (C_6) ; 28,3 (C_2) ; 35,9 (C_{4a}) ; 37,5 (C_3) ; 45,4 (C_8) ; 64,1 (C_4) ; 69,2 (C_2) ; 73,2 ($\text{C}_{10}+\text{C}_{11}$) ; 74,7 (C_1) ; 97,9 (C_{8a}) ; 127,3 (C_{15}) ; 127,5 (C_{14}) ; 128,1 (C_{13}) ; 138,4 (C_{12}).

IR (KBr) (cm^{-1}) 3409,5 (ν_{OH}) ; 2936,3, 2861,2 (ν_{CH} aliphatique) ; 1450,5 ; 1359,7.

10-Benzyloxyméthyl-8-*tert*-butoxy-7-iodo-oxadécane-2-one 200

Dans un réacteur de photolyse muni d'une agitation magnétique, on met en solution dans 60 mL de cyclohexane le lactol **199** (200 mg ; 0,595 mmol), l'iode (149,5 mg ; 1 éq) et le diacétate d'iodosobenzène (203,7 mg ; 1,1 éq). Le montage est enveloppé dans du papier d'aluminium, puis plongé dans un bain d'eau à 40°C et placé sous courant d'argon. Le milieu est soumis à l'irradiation d'une lampe UV-Visible d'une puissance de 100W pendant 1,5 h. Le milieu réactionnel oxydant est alors détruit par addition de Na_2SO_3 aqueux 0,1 M jusqu'à décoloration. La phase aqueuse est séparée et extraite une fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 et les solvants sont évaporés. Le résidu ainsi recueilli est chromatographié sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/AcOEt (9/1). Les fractions sont contrôlées en CCM et les plaques sont révélées à l'acide phosphomolybdique. La lactone **200** est obtenue en deux fraction correspondant à chaque diastéréomère. La première fraction apparaît sous forme d'une huile orange (57 mg ; 0,12 mmol ; Rdt = 16%). La seconde fraction apparaît sous forme d'une huile épaisse incolore (151 mg ; 0,32 mmol ; Rdt = 41% ; dont 10% en masse d'une lactone, probablement **201** ; Rdt corrigé en lactone **200** = 37%), rendement global = 57%.



MM = 474,38 g/mol
 $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IO}_4$

Diastéréomère majoritaire

Rf = 0,53 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

SMHR : Calculé pour $[\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IO}_4 - \text{I}]^+$: 347,22223. Trouvé : 347,2223.

Calculé pour $[(\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IO}_4) - \text{C}_4\text{H}_8]^+$: 418,06411. Trouvé : 418,0631.

SM m/z (intensité rel.) : 418 ($[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$, 1) ; 347 ($[\text{M} - \text{I}]^+$, 1) ; 311 (5) ; 292 (1) ; 291 ($[\text{M} - \text{I} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$, 5) ; 273 (5) ; 183 (24) ; 107 (12) ; 92 (27) ; 91 (100) ; 69 (18) ; 57 (70) ; 55 (15).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,26 (s, 9H, $\text{H}_{2''}$) ; 1,45 (m, 1H, H_5) ; 1,65 (m, 2H, $1\text{H}_6+1\text{H}_4$) ; 1,83 (ddd, 1H, 1H_9 , $^2\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_9} = 16,2\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 4,4\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_8} = 4,9\text{Hz}$) ; 1,95 (m, 3H, $1\text{H}_4+1\text{H}_5+1\text{H}_6$) ; 2,21 (ddd, 1H, H_3 , $^2\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_3} = 15,7\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 12,3\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 3,5\text{Hz}$) ; 2,29 (m, 1H, 1H_9) ; 2,64 (ddd, 1H, 1H_3 , $^2\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_3} = 15,7\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 4,9\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 3,5\text{Hz}$) ; 3,62

(m, 1H, H₈) ; 3,68 (dd, 1H, H₁₁, ²J_{H11-H11} = 10,8Hz, ³J_{H11-H10} = 3,5Hz) ; 3,86 (dd, 1H, H₁₁, ²J_{H11-H11} = 10,8Hz, ³J_{H11-H10} = 8,4Hz) ; 4,53 (ddd, 1H, H₇, ³J_{H7-H8} = 9,0Hz, ³J_{H7-H6} = 9,3Hz, ³J_{H7-H6} = 2,5Hz) ; 4,54 (d, 1H, H₁₂, ²J_{H12-H12} = 12,3Hz) ; 4,59 (d, 1H, H₁₂, ²J_{H12-H12} = 12,3Hz) ; 5,29 (dddd, 1H, H₁₀, ³J_{H10-H11} = 3,5Hz, ³J_{H10-H11} = 8,4Hz, ³J_{H10-H9} = 4,9Hz, ³J_{H10-H9} = 4,4Hz) ; 7,27 à 7,37 (m, 5H, H₁₄+H₁₅+H₁₆).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 19,7 (C₄) ; 26,2 (C₅) ; 28,9 (C₂) ; 32,9 (C₆) ; 35,0 (C₃+C₉) ; 41,0 (C₇) ; 71,4 (C₁₁) ; 72,7 (C₈) ; 72,9 (C₁₀) ; 73,1 (C₁₂) ; 74,9 (C₁) ; 127,6 (C₁₄+C₁₆) ; 128,4 (C₁₅) ; 137,9 (C₁₃) ; 172,9 (C₂).

IR (film) (cm⁻¹) 3064, 3028 (ν_{CH} aromatique) ; 2974, 2869 (ν_{CH} aliphatique) ; 1728 (ν_{C=O} lactone) ; 1456 ; 1365 ; 1259 ; 1084 ; 737.

Diastéréomère minoritaire

R_f = 0,60 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

SMHR : Calculé pour [C₂₁H₃₁IO₄]⁺ : 474,12671. Trouvé : 474,1280.

SM m/z (intensité rel.) : 474 (M⁺) ; 418 ([M-C₄H₈]⁺, 3) ; 347 ([M-I]⁺, 2) ; 311 (4) ; 292 (1) ; 291 ([M-I-C₄H₈]⁺, 7) ; 273 (3) ; 271 (2) ; 242 (1) ; 233 (2) ; 183 (20) ; 107 (18) ; 92 (40) ; 91 (100) ; 69 (29) ; 57 (79) ; 55 (19).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,23 (s, 9H, H₂^o) ; 1,35 à 1,90 (m, 5H, 2H₃+2H₂+1H₅) ; 2,0 à 2,15 (m, 2H, H₁) ; 2,25 (m, 1H, 1H₅) ; 2,30 à 2,50 (m, 2H, 2H₄) ; 3,50 (dd, 1H, H₇, ²J_{H7-H7} = 10,0Hz, ³J_{H7-H6} = 5,4Hz) ; 3,55 (m, 1H, H₄) ; 3,59 (dd, 1H, H₇, ²J_{H7-H7} = 10,0Hz, ³J_{H7-H6} = 5,4Hz) ; 4,19 (dt, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,5Hz, ³J_{H3-H1} = 7,4Hz) ; 4,52 (d, 1H, H₈, ²J_{H8-H8} = 12,3Hz) ; 4,59 (d, 1H, H₈, ²J_{H8-H8} = 12,3Hz) ; 5,04 (m, 1H, H₆) ; 7,26 à 7,38 (m, 5H, H₁₀+H₁₁+H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 22,1 (C₄) ; 26,2 (C₅) ; 28,9 (C₂) ; 32,9 (C₆) ; 34,0 (C₃) ; 38,1 (C₉) ; 41,6 (C₇) ; 71,5 (C₁₁) ; 71,8 (C₈) ; 72,8 (C₁₀) ; 73,1 (C₁₂) ; 74,2 (C₁) ; 127,6 (C₁₄) ; 127,7 (C₁₆) ; 128,4 (C₁₅) ; 137,8 (C₁₃) ; 173,9 (C₂).

IR (film) (cm⁻¹) 3064, 3030 (ν_{CH} aromatique) ; 2974, 2935, 2869 (ν_{CH} aliphatique) ; 1732 (ν_{C=O} lactone) ; 1456 ; 1365 ; 1226 ; 1134 ; 1074.

Etudes sur la synthèse totale des décarestrictines J et H

I. Première voie

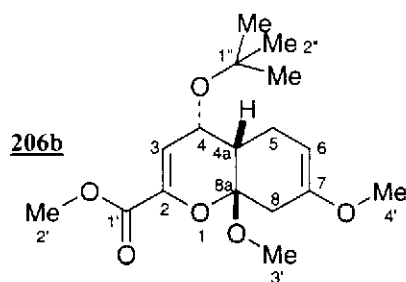
4-(*Tert*-butoxy)-7,8a-diméthoxy-2-méthoxycarbonyl-4a,5,8,8a-tétrahydro-4*H*-chromène 206

Dans un ballon sous argon et muni d'une agitation magnétique, on met en solution dans le dichlorométhane (7 mL/mmol), le *tert*-butoxyméthylène-pyruvate de méthyle **57** (7,3 g ; 39,2 mmol) et le diénophile **205** (6,04 g ; 1,1 éq). Le mélange est placé dans un bain à -50°C, puis on additionne goutte à goutte une solution 1M de SnCl₄ dans le dichlorométhane (20% molaire), en maintenant sous agitation à -50°C pendant 2 h. Le milieu est alors hydrolysé par addition d'une solution saturée de NaHCO₃ (5 mL/mmol). Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, puis concentrées sous PR abandonnant un résidu huileux qui est chromatographié sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1) ce qui fournit l'adduit **206** sous forme d'une huile épaisse incolore (8,52 g ; 26,1 mmol ; Rdt = 67% ; deux diastéréomères : 84/16).

SMHR : Calculé pour [C₁₇H₂₆O₆]⁺ : 326,17294. Trouvé : 326,1747.

IR (film) (cm⁻¹) 2974, 2835 (ν_{CH} aliphatique) ; 1739 (ν_{C=O} ester) ; 1682 (ν_{C=C}) ; 1649 (ν_{C=C}) ; 1439 ; 1365 ; 1215.

Diastéréomère (4*S**,4*aS**,8*aS**) 206b



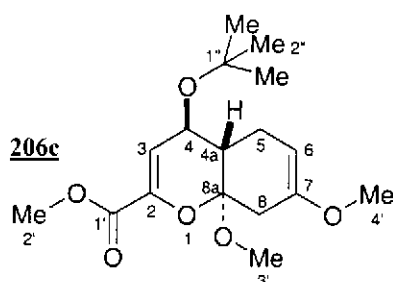
Rf = 0,44 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 326,38 g/mol

C₁₇H₂₆O₆

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,22 (s, 9H, H_{2''}) ; 1,95 à 2,15 (m, 2H, H₅+H_{4a}) ; 2,27 (ddd, 1H, H₅, ²J_{H5-H5} = 15,7Hz, ³J_{H5-H6} = 5,4Hz, ³J_{H5-H4a} = 4,9Hz) ; 2,37 (dd, 1H, H₈, ³J_{H8-H6} = 2,0Hz, ²J_{H8-H8} = 16,7Hz) ; 2,72 (d, 1H, H₈, ²J_{H8-H8} = 16,7Hz) ; 3,31 (s, 3H, H₃) ; 3,50 (s, 3H, H_{4'}) ; 3,76 (s, 3H, H₂) ; 4,61 (m, 1H, H₆) ; 4,72 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H3} = 2,0Hz, ³J_{H4-H4a} = 6,4Hz) ; 5,92 (dd, 1H, H₃, ³J_{H4-H3} = 2,0Hz, ⁴J_{H3-H4a} = 1,5Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 21,4 (C₅) ; 28,0 (C_{2''}) ; 36,6 (C₈) ; 38,9 (C_{4a}) ; 48,9 (C_{3'}) ; 52,0 (C₂) ; 54,1 (C₄) ; 64,1 (C₄) ; 74,4 (C_{1''}) ; 91,5 (C₆) ; 102,9 (C_{8a}) ; 115,8 (C₃) ; 139,4 (C₂) ; 150,6 (C₇) ; 162,8 (C₁).

Diastéréomère (4*R**,4*aS**,8*aR**) 206c

Rf = 0,44 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

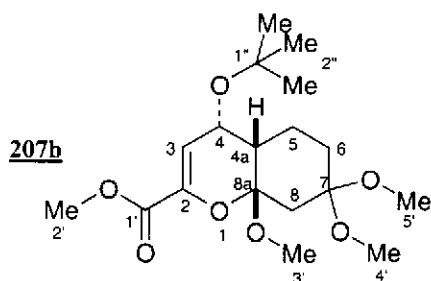
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm), signaux caractéristiques : 1,25 (s, 9H, H_2'') ; 3,28 (s, 3H, H_3) ; 3,52 (s, 3H, H_4') ; 3,77 (s, 3H, H_2') ; 6,07 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,5\text{Hz}$).

4-(*Tert*-butoxy)-2-méthoxycarbonyl-7,7,8*a*-triméthoxy-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chromène 207

Dans un ballon de 250 mL équipé d'une agitation magnétique, le mélange d'adduits **206b/206c** (9,19 g ; 28,2 mmol ; **206b/206c** : 84/16) est mis en solution dans 200 mL de méthanol. On ajoute alors 1 mL d'acide dichloracétique et l'agitation est poursuivie pendant 18 h. Le milieu est neutralisé par addition de NaHCO_3 (5 g) puis filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par 200 mL d'éther. La suspension est filtrée et le filtrat est évaporé sous PR. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1), ce qui fournit un mélange **207b/207c** (85/15) sous forme de cristaux incolores (9,90 g ; 27,6 mmol ; Rdt = 98%). F = 102-103°C.

Analyse ($\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_7$) % Calc. : C 60,32 ; H 8,44. Tr. : C 60,28 ; H 8,37.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2970, 2833 ($\nu_{\text{CHaliphatique}}$) ; 1739 ($\nu_{\text{C=Oester}}$) ; 1682 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1647 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1437 ; 1363 ; 1223 ; 1047.

Diastéréomère (4*S**,4*aS**,8*aS**) 207b

Rf = 0,25 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

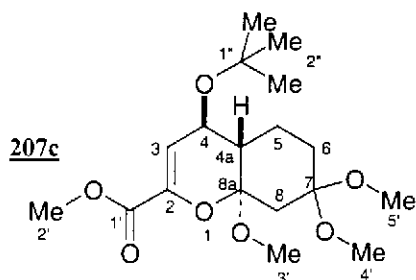
MM = 358,43 g/mol

 $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_7$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,22 (s, 9H, H_2'') ; 1,29 (m, 2H, $1\text{H}_5+1\text{H}_6$) ; 1,40 (d, 1H, 1H_8 , $^2\text{J}_{\text{H}_8-\text{H}_8} = 14,3\text{Hz}$) ; 1,75 à 1,90 (m, 2H, $\text{H}_{4a}+1\text{H}_5$) ; 2,13 (ddd, 1H, 1H_6 , $^4\text{J}_{\text{H}_8-\text{H}_6} = 2,5\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 9,3\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 2,9\text{Hz}$) ; 2,80 (dd, 1H, 1H_8 , $^2\text{J}_{\text{H}_8-\text{H}_8} = 14,3\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H}_8-\text{H}_6} = 2,5\text{Hz}$) ; 3,20 (s, 3H, H_4') ; 3,25 (s, 3H, H_5') ; 3,29 (s, 3H, H_3') ; 3,77 (s, 1H, H_2') ; 4,63 (dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,0\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 6,4\text{Hz}$) ; 5,88 (dd, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,0\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_{4a}} = 1,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 18,3 (C_5) ; 28,0 ($\text{C}_{2''}$) ; 32,5 (C_6) ; 37,5 (C_8) ; 42,1 (C_{4a}) ; 47,3, 48,2 (C_4+C_5) ; 48,4 (C_3') ; 51,9 (C_2) ; 63,2 (C_4) ; 74,3 ($\text{C}_{1''}$) ; 99,9 (C_7) ; 101,8 (C_{8a}) ; 114,6 (C_3) ; 139,1 (C_2) ; 162,6 ($\text{C}_{1'}$).

Diastéréomère ($4R^*$, $4aS^*$, $8aR^*$) **207c**



Rf = 0,25 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 358,43 g/mol

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_7$

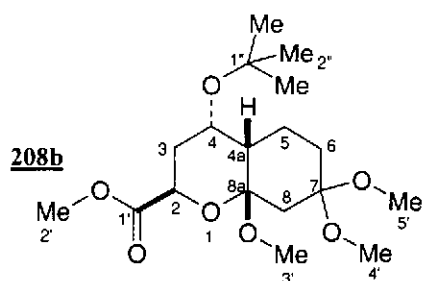
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm), signaux caractéristiques : 1,24 (s, 9H, $\text{H}_{2''}$) ; 3,17 (s, 3H, $\text{H}_{4'}$) ; 3,23 (s, 3H, $\text{H}_{5'}$) ; 3,28 (s, 3H, $\text{H}_{3'}$) ; 3,79 (s, 1H, $\text{H}_{2'}$) ; 4,12 (dd, 1H, H_4 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,0\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_{4a}} = 9,8\text{Hz}$) ; 6,06 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,0\text{Hz}$).

4-*Tert*-butoxy-2-méthoxycarbonyl-7,7,8a-triméthoxyoctahydro-2H-chromène **208**

Dans un ballon de 500 mL surmonté d'un réfrigérant équipé d'une garde à silicagel, le mélange d'adduits **207b/207c** (9,65 g ; 26,9 mmol ; **207b/207c** : 85/15) est mis en solution dans 250 mL de méthanol anhydre. On ajoute alors le magnésium (6,55 g ; 10 éq) et l'agitation est maintenue pendant 4 h en refroidissant éventuellement dans un bain d'eau pour contrôler la réaction. Le méthanol est alors évaporé sous PR et le résidu repris par 150 mL d'éther et agité pendant 5 h. Le mélange est alors filtré sur un lit de célite. Le filtrat est concentré sous PR et le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un éluant toluène/acétate d'éthyle (9/1) ce qui fournit **208** (7,61 g ; 21,1 mmol ; Rdt = 79% ; 4 diastéréomères : 63/21/12/4) sous forme de cristaux incolores, F = 89,0°C.

IR (KBr) (cm^{-1}) 2972 ($\nu_{\text{C-H}}$ aliphatique) ; 1739 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1446 ; 1361 ; 1203 ; 1057.

Diastéréomère majoritaire **208b**



Rf = 0,43 (toluène/acétate d'éthyle : 1/1)

MM = 360,442 g/mol

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_7$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,22 (s, 9H, $\text{H}_{2''}$) ; 1,29 (dd, 1H, H_5 , $^3\text{J}_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 13,3\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_5-\text{H}_{4a}} = 3,4\text{Hz}$) ; 1,40 (d, 1H, H_8 , $^2\text{J}_{\text{H}_8-\text{H}_8} = 13,8\text{Hz}$) ; 1,51 (dd, 1H, H_5 , $^3\text{J}_{\text{H}_5-\text{H}_{4a}} = 2,9\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 12,8\text{Hz}$) ; 1,65 à 1,80 (m, 2H, $\text{H}_{4a}-\text{H}_6$) ; 1,84 (dd, 1H, H_3 , $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 11,8\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 6,4\text{Hz}$) ;

2,02 (dd, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 13,3Hz, ³J_{H3-H2} = 4,9Hz) ; 2,13 (dddd, 1H, H₆, ²J_{H6-H6} = 13,3Hz, ³J_{H6-H5} = 3,4Hz, ⁴J_{H6-H8} = 2,9Hz) ; 2,50 (dd, 1H, H₈, ²J_{H8-H8} = 13,8Hz, ⁴J_{H8-H6} = 2,9Hz) ; 3,16 (s, 3H, H_{4'}) ; 3,19 (s, 3H, H_{5'}) ; 3,20 (s, 3H, H_{3'}) ; 3,74 (s, 3H, H_{2'}) ; 4,38 (m, 2H, H₂-H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 17,6 (C₅) ; 27,6 (C₃) ; 28,2 (C_{2''}) ; 31,8 (C₆) ; 39,6 (C₈) ; 46,4 (C_{4a}) ; 47,4, 48,1, 48,9 (C₃+C₄+C₅) ; 51,5 (C₂) ; 61,7 (C₄) ; 70,5 (C₂) ; 74,0 (C_{1'}) ; 100,1 (C₇) ; 102,1 (C_{8a}) ; 172,8 (C₁).

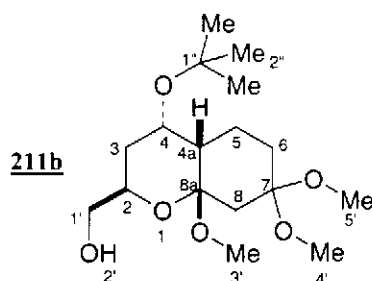
4-Tert-butoxy-2-hydroxyméthyl-7,7,8a-triméthoxy-2,3,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-4H-chromène 211

Dans un tricol de 250 mL muni d'une agitation magnétique, placé sous courant d'argon et surmonté d'une ampoule à addition, on met en solution LiAlH₄ (1,16 g ; 4 éq molaire) dans 50 mL d'éther anhydre. L'ester **208** (2,75 g ; 7,63 mmol ; 4 diastéréomères : 63/21/12/4) en solution dans 50 ml d'éther anhydre est additionné, goutte à goutte, à 0°C. La réaction se poursuit pendant 18 h après avoir laissé la température remonter à 20°C. Puis le milieu réactionnel est hydrolysé à 0°C par une solution saturée de Na₂SO₄ (4 mL). La solution est alors filtrée sur célite, séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous PR. Le résidu huileux incolore (2,56 g ; Rdt = 106%) est chromatographié sur gel de silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant, ce qui fournit le mélange de diastéréomères **211** dont **211b** est le diastéréomère majoritaire (1,30 g ; 5,96 mmol ; Rdt = 78% ; 2 diastéréomères : 82/18).

SMHR : Calculé pour [C₁₇H₃₂O₆Si]⁺ : 332,13616. Trouvé : 332,1360.

IR (film) (cm⁻¹) 3448,1 (ν_{OH}) ; 2973,7, 2829,1 (ν_{CHaliphatique}) ; 1456,0 ; 1361,5 ; 1195,6 ; 1056,8 ; 732,8.

Diastéréomère majoritaire 211b



R_f = 0,30 (acétate d'éthyle)

MM = 332,43 g/mol

C₁₇H₃₂O₆

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,20 (s, 9H, H_{2''}) ; 1,32 (dd, 1H, H₅, ³J_{H6-H6} = 13,3Hz, ³J_{H6-H5} = 3,5Hz, ³J_{H6-H5} = 12,3Hz) ; 1,45 (d, 1H, H₈, ²J_{H8-H8} = 13,8Hz) ; 1,50 (dd, 1H, H₅, ³J_{H5-H4a} = 2,5Hz, ³J_{H5-H6} = 12,3Hz) ; 1,62 (ddd, 1H, H₃, ²J_{H3-H3} = 13,3Hz, ³J_{H3-H2} = 4,9Hz, ³J_{H3-H4} = 11,8Hz) ; 1,70 à 1,82 (m, 2H, H_{4a}-H₅) ; 1,87 (ddd, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 5,4Hz, ³J_{H3-H3} = 13,3Hz, ³J_{H3-H2} = 7,9Hz) ; 2,14 (dddd, 1H, H₆, ²J_{H6-H6} = 13,3Hz, ³J_{H6-H5} = 6,4Hz, ⁴J_{H6-H8} = 2,9Hz, ³J_{H6-H5} = 2,5Hz) ; 2,46 (dd, 1H, H₈, ²J_{H8-H8} = 13,8Hz, ⁴J_{H8-H6} = 2,9Hz) ; 2,90 (dd, 1H, H_{2'}, ³J_{H2'-H1'} = 4,4Hz, ³J_{H2'-H1'} = 7,9Hz) ; 3,18 (s, 3H, H_{3'} ou H_{4'} ou H_{5'}) ; 3,21 (s, 3H, H_{3'} ou H_{4'} ou H_{5'}) ; 3,29 (s, 3H, H_{3'} ou H_{4'} ou H_{5'}) ; 3,63 (ddd, 1H, H_{1'}, ²J_{H1'-H1'} = 11,3Hz, ³J_{H1'-H2'} = 7,9Hz, ³J_{H1'-H2} =

5,4Hz) ; 3,72 (ddd, 1H, H_{1'}, ²J_{H_{1'}-H_{1'} = 11,3Hz, ³J_{H_{2'}-H_{1'} = 4,4Hz, ³J_{H_{1'}-H_{2'} = 3,9Hz) ; 4,13 (ddd, 1H, H_{2'}, ³J_{H_{3'}-H_{2'} = 7,9Hz, ³J_{H_{1'}-H_{2'} = 5,4Hz, ³J_{H_{1'}-H_{2'} = 3,9Hz) ; 4,27 (ddd, 1H, H_{4'}, ³J_{H_{3'}-H_{4'} = 5,4Hz, ³J_{H_{4'-H_{4a'}} = 4,4Hz, ³J_{H_{3'-H_{4'}} = 11,8Hz).}}}}}}}}}

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 18,0 (C₅) ; 28,3 (C_{2''}) ; 28,5 (C₆) ; 31,5 (C₃) ; 40,2 (C₈) ; 45,3 (C_{4a}) ; 47,4, 47,9, 48,0 (C₁₂-C₁₃-C₁₄) ; 62,3 (C_{1'}) ; 66,3 (C₄) ; 73,7 (C₂) ; 74,2 (C₂) ; 100,2 (C₇) ; 101,3 (C_{8a}).

2-(Benzyloxy)méthyl-4-(*tert*-butoxy)-7,7,8a-triméthoxyoctahydro-2*H*-chromène 212

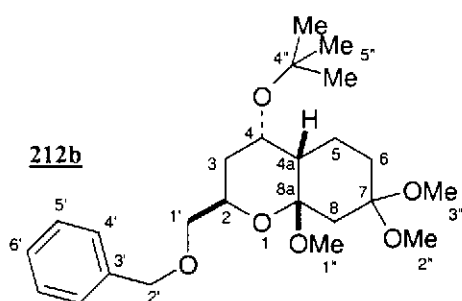
Dans un bicol de 25 mL sous courant d'argon et muni agitation magnétique, on met en solution dans 5 mL de DMF anhydre du NaH à 60% en masse en suspension dans une huile minérale (125 mg ; 2,0 éq). On ajoute alors goutte à goutte, à 0°C, par une ampoule à addition, une solution de l'alcool **211** (0,507 mg ; 1,52 mmol ; 4 diastéréomères : 63/21/12/4) dans 5 mL de DMF. Le bromure de benzyle (0,725 g ; 1,5 éq) est ajouté à la même température, puis on laisse remonter à TA. Au bout de 48 h, le milieu réactionnel est hydrolysé à 0°C par H₂O (5 mL) et extrait 3 fois à l'éther. Après séchage (MgSO₄), l'éther est évaporé sous PR. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2). Le composé **212** est obtenu sous forme d'une huile incolore (527 mg ; 1,25 mmol ; Rdt = 82% ; 4 diastéréomères : 63/21/12/4).

SMHR : Calculé pour [(C₂₄H₃₈O₆Si)-OMe]⁺ : 391,24845. Trouvé : 391,2506.

Calculé pour [(C₁₉H₃₂O₅Si)-COCH₃]⁺ : 325,1835. Trouvé : 325,1844.

IR (film) (cm⁻¹) 3030 (ν_{CHaromatique}) ; 2972 (ν_{CHaliphatique}) ; 1454 ; 1361.

Diastéréomère majoritaire 212b



R_f = 0,27 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 422,55 g/mol

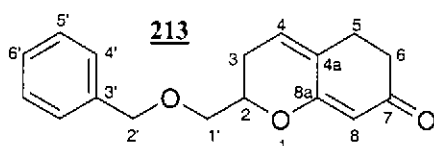
C₂₄H₃₈O₆

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,17 (s, 9H, H_{5''}) ; 1,20 à 1,90 (m, 7H, H_{4a}+2H₅+1H₆+1H₈) ; 2,11 (m, 1H, 1H₆) ; 3,19 (dd, 1H, H₈) ; 3,16 (s, 6H, H_{2''}+H_{3''}) ; 3,19 (s, 3H, H_{1''}) ; 3,60 (dd, 1H, H_{1'}, ³J_{H_{1'}-H_{2'} = 5,2Hz, ²J_{H_{1'}-H_{1'} = 8,6Hz) ; 3,68 (dd, 1H, H_{1'}, ³J_{H_{1'}-H_{2'} = 8,9Hz, ²J_{H_{1'}-H_{1'} = 8,6Hz) ; 4,20 (m, 2H, H₄+H₂) ; 4,49 (d, 1H, H_{2'}, ²J_{H_{2'}-H_{2'} = 12,3Hz) ; 4,56 (d, 1H, H_{2'}, ²J_{H_{2'}-H_{2'} = 12,3Hz) ; 7,20 à 7,40 (m, 5H, H_{4'}+H_{5'}+H_{6'}).}}}}}}

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 17,6 (C_5) ; 28,3 ($\text{C}_{5''}$) ; 28,3 (C_3) ; 31,4 (C_6) ; 40,5 (C_8) ; 46,1 (C_{4a}) ; 47,4, 47,8 ($\text{C}_{2''}+\text{C}_{3''}$) ; 47,9 ($\text{C}_{1''}$) ; 61,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 71,7 (C_2) ; 72,3 (C_4) ; 72,9 ($\text{C}_{2'}$) ; 73,7 ($\text{C}_{4''}$) ; 100,1 (C_7) ; 101,2 (C_{8a}) ; 127,4 (C_6') ; 127,5 (C_5') ; 128,2 (C_4') ; 138,3 (C_3').

2-(Benzyloxy)méthyl-2,3,5,6-tétrahydro-7H-chromèn-7-one 213

Dans un ballon de 10 mL muni d'une agitation magnétique, l'acétal **212** (415 mg ; 0,98 mmol) est mis en solution dans 4 mL de THF, puis 2 mL d'une solution de HCl 0,5 M sont additionnés. L'agitation est maintenue pendant 24 h, puis la solution est versée dans une solution saturée de NaHCO_3 . Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous PR. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec l'éther comme éluant. La chroménone **213** est obtenue sous forme d'une huile incolore (220 mg ; 0,82 mmol ; Rdt = 83%).



Rf = 0,37 (éther)

MM = 270,32 g/mol

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$

SMHR : Calculé pour $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3]^+$: 270,12559. Trouvé : 270,1235.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,25 à 2,50 (m, 4H, H_3+H_5) ; 2,55 à 2,70 (m, 2H, H_6) ; 3,63 (d, 1H, $\text{H}_{1'}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{1'}-\text{H}_2} = 4,4\text{Hz}$) ; 3,63 (d, 1H, $\text{H}_{1'}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{1'}-\text{H}_2} = 4,4\text{Hz}$) ; 4,21 (dddd, 1H, H_2 , $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_{1'}} = 4,4\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 4,7\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 11,1\text{Hz}$) ; 4,58 (s, 1H, H_2') ; 4,59 (s, 1H, H_2') ; 5,52 (s, 1H, H_8 , $^5\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_8} = 1,23\text{Hz}$) ; 6,19 (ddd, 1H, H_4 , $^5\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_8} = 1,2\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2,0\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 4,9\text{Hz}$) ; 7,25 à 7,37 (m, 5H, $\text{H}_4'+\text{H}_5'+\text{H}_6'$).

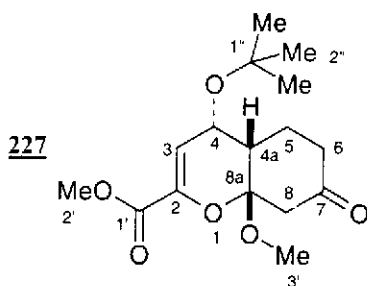
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 28,1 (C_5) ; 27,5 (C_3) ; 36,4 (C_6) ; 70,7 ($\text{C}_{1'}$) ; 73,2 ($\text{C}_{2'}$) ; 74,1 (C_2) ; 106,6 (C_8) ; 126,9 (C_4) ; 127,4 (C_4') ; 127,5 (C_6') ; 128,2 ($\text{C}_5'+\text{C}_{4a}$) ; 137,4 ($\text{C}_{3'}$) ; 166,2 (C_{8a}) ; 198,8 (C_7).

IR (film) (cm^{-1}) 3030 ($\nu_{\text{CHaromatique}}$) ; 2904 ($\nu_{\text{CHaliphatique}}$) ; 1664 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$) ; 1591 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$) ; 1408 ; 1180.

II. Deuxième voie

4-*Tert*-butoxy-8a-méthoxy-7-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4*H*-chromène-2-carboxylate de méthyle **227**

L'éther d'énol **206** s'hydrolyse spontanément à l'air pour conduire à **227** qui cristallise facilement, F = 153-154°C.



Rf = 0,24 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 312,37 g/mol

C₁₆H₂₄O₆

Analyse (C₁₆H₂₄O₆) % Calc. : C 61,52 ; H 7,75. Tr. : C 61,21 ; H 7,71.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,25 (s, 9H, H_{2'}) ; 1,47 (m, 1H, H₅) ; 2,20 (m, 2H, H₅+H_{4a}) ; 2,31 (dd, 1H, H_{6ax}, ³J_{H6-H5} = 6,4Hz, ²J_{H6-H6} = 14,3Hz) ; 2,39 (d, 1H, H₉, ²J_{H8-H8} = 14,8Hz) ; 2,50 (dddd, 1H, H_{6eq}, ²J_{H6-H6} = 14,3Hz, ³J_{H6-H5} = 4,3Hz, ³J_{H6-H5} = 2,0Hz, ⁴J_{H6-H8} = 2,5Hz) ; 3,12 (dd, 1H, H₈, ²J_{H8-H8} = 12,3Hz, ⁴J_{H8-H6} = 2,5Hz) ; 3,28 (s, 3H, H_{3'}) ; 3,76 (s, 3H, H_{2'}) ; 4,72 (dd, 1H, H₄, ³J_{H4-H5} = 6,4Hz, ³J_{H4-H3} = 2,0Hz) ; 5,96 (dd, 1H, H₃, ³J_{H3-H4} = 2,0Hz, ⁴J_{H3-H5} = 1,5Hz).

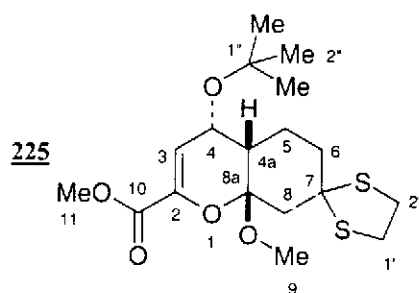
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 19,9 (C₅) ; 27,9 (C_{2'}) ; 39,7 (C₆) ; 41,0 (C_{4a}) ; 47,7 (C₈) ; 48,9 (C₃) ; 52,0 (C_{2'}) ; 63,4 (C₄) ; 74,5 (C_{1'}) ; 103,6 (C_{8a}) ; 115,8 (C₃) ; 138,9 (C₂) ; 162,2 (C_{1'}) ; 205,8 (C₇).

IR (KBr) (cm⁻¹) 2968, 2918, 2846 (ν_{CH}) ; 1736 (ν_{C=O} ester) ; 1710 (ν_{C=O} cétone) ; 1643 (ν_{C=C}) ; 1439.

4-*Tert*-butoxy-7-[1,3]dithiolan-2-yl-8a-méthoxy-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4*H*-chromène-2-carboxylate de méthyle **225**

A partir de l'éther d'énol **206** : Dans un ballon de 50 mL sous argon et muni d'une agitation magnétique, on introduit le cycloadduit **206** (1,08 g ; 3,31 mmol) et l'éthane-1,2-dithiol (277 μL ; 1 éq) en solution dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. La solution est refroidie dans un bain acétone/carboglance (-78°C). On additionne alors goutte à goutte TMSOTf (800 μL ; 1,25 éq), puis l'agitation est maintenue pendant 4 h à -78°C. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé par addition en une fois de 10 mL d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est séparée de la phase organique puis extraite deux fois avec 50 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur MgSO₄ et concentrées sous PR. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5). Le composé **225** est obtenu sous forme d'une huile incolore très épaisse (1,02 g ; Rdt = 82,4%).

A partir de la cétone **227** : Dans un tricol de 25 mL sous argon et muni d'une agitation magnétique et équipé de septums, la cétone **227** (401 mg ; 1,43 mmol) est mise en solution dans 5 mL d'éther anhydre, puis du ZnI_2 (14 mg ; 3% mol.) est additionné. A l'aide d'une seringue, le 1,2-bis-triméthylsilanylsulfanyléthane (404 μ L ; 1,1 éq) est additionné goutte à goutte et l'agitation est poursuivie pendant 48 h. Le milieu est alors hydrolysé par addition d'eau (5 mL). La phase aqueuse est séparée et extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous PR. Le résidu est chromatographie sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1), ce qui fournit le thioacétal **225** sous forme d'une huile incolore (258 mg ; 0,69 mmol ; Rdt = 48% ; 1 seul diastéréomère).



Rf = 0,32 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 373,51 g/mol

$C_{18}H_{28}O_5S_2$

SMHR : Calculé pour $[C_{18}H_{28}O_5S_2]^+$: 388,13782. Trouvé : 388,1360.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,22 (s, 9H, $H_{2''}$) ; 1,52 (dddd, 1H, H_{5ax} , $^3J_{H5-H4a} = 13,3Hz$, $^3J_{H5-H6} = 13,3Hz$, $^3J_{H5-H6} = 3,0Hz$, $^2J_{H5-H5} = 13,8Hz$) ; 1,78 (m, 2H, $H_{4a}+1H_6$) ; 1,91 (dddd, 1H, H_{5eq} , $^2J_{H5-H5} = 13,8Hz$, $^3J_{H5-H6} = 3,4Hz$, $^3J_{H5-H6} = 3,4Hz$, $^3J_{H5-H4a} = 3,4Hz$) ; 2,12 (d, 1H, $1H_8$, $^2J_{H8-H8} = 13,8Hz$) ; 2,17 (m, 1H, H_6) ; 2,99 (dd, 1H, H_{8eq} , $^2J_{H8-H8} = 13,8Hz$, $^4J_{H8-H6} = 2,5Hz$) ; 3,15 (m, 1H, $1H_{1'}$) ; 3,28 (m, 3H, $1H_{1'}+2H_2$) ; 3,29 (s, 3H, H_9) ; 3,80 (s, 3H, H_{11}) ; 4,64 (dd, 1H, H_4 , $^3J_{H4-H4a} = 6,4Hz$, $^3J_{H4-H3} = 2,0Hz$) ; 5,93 (dd, 1H, H_3 , $^3J_{H3-H4} = 2,0Hz$, $^4J_{H3-H4a} = 1,5Hz$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 162,5 (C_{10}) ; 138,8 (C_2) ; 115,3 (C_3) ; 101,6 (C_{8a}) ; 74,4 ($C_{1''}$) ; 65,4 (C_7) ; 63,1 (C_4) ; 52,1 (C_{11}) ; 48,7 (C_9) ; 46,3 ($C_{1'}$) ; 43,1 (C_2) ; 41,4 (C_{4a}) ; 39,4 (C_8) ; 37,8 (C_6) ; 28,0 ($C_{2''}$) ; 21,4 (C_5).

IR (film) (cm^{-1}) 2970, 2931, 2850 (ν_{CH} aliphatique) ; 1734 ($\nu_{C=O}$ ester) ; 1655 ($\nu_{C=C}$) ; 1439 ; 1315 ; 1196 ; 1070 ; 912 ; 733.

4-Tert-butoxy-7-[1,3]dithiolan-2-yl-8a-méthoxy-octahydrochromène-2-carboxylate de méthyle **228**

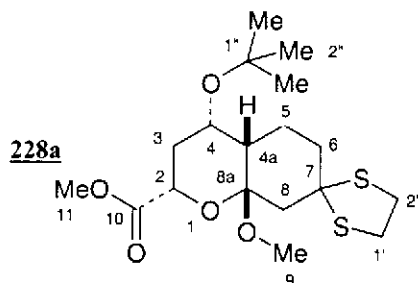
Dans un ballon de 250 mL surmonté d'un réfrigérant équipé d'une garde en silicagel, le dithiane **225** (792 mg ; 2,12 mmol) est mis en solution dans 50 mL de méthanol anhydre. On ajoute alors le magnésium (496 mg ; 10 éq) et l'agitation est maintenue jusqu'à ce que tout le magnésium ait réagi. Le méthanol est alors évaporé sous PR, et le résidu est repris par 50 mL d'éther et agité pendant 5 h. Le mélange est filtré sur un lit de célite. Le filtrat est concentré sous PR puis chromatographié sur gel de silice, avec un éluant toluène/acétate d'éthyle (98/2).

Le composé **228** est obtenu sous forme d'un solide blanc (665 mg ; Rdt = 84% ; 4 diastéréomères : 64/21/8/7 ; diastéréomères majoritaires **228a/228b** : 1/3).

Analyse (C₁₈H₃₀O₅S₂) % Calc. : C 55,36 ; H 7,74 ; S 16,42. Tr. : C 55,42 ; H 7,72 ; S 16,61.

IR (film) (cm⁻¹) 2974, 2952, 2927 (ν_{CH} aliphatique) ; 1736 (ν_{C=O} ester) ; 1363 ; 1225 ; 1180 ; 1055.

Diastéréomère (2S*,4S*,4aS*,8aS*) 228a



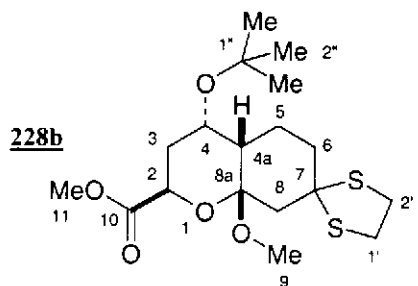
Rf = 0,33 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 375,53 g/mol

C₁₈H₃₀O₅S₂

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm), signaux caractéristiques : 1,18 (s, 9H, H_{2''}) ; 2,81 (dd, 1H, H_{8eq}, ²J_{H8-H8} = 13,8Hz ; ⁴J_{H8-H6} = 2,5Hz) ; 3,21 (s, 3H, H₉) ; 3,19 à 3,31 (m, 4H, H₁+H₂) ; 3,77 (s, 3H, H₁₁) ; 4,23 (m, 2H, H₄+H₂).

Diastéréomère (2R*,4S*,4aS*,8aS*) 228b



Rf = 0,39 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

MM = 375,53 g/mol

C₁₈H₃₀O₅S₂

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,22 (s, 9H, H_{2''}) ; 1,67 (m, 1H, 1H₅) ; 1,72 à 1,92 (m, 5H, 2H₃+H_{4a}+1H₆+1H₅) ; 2,09 (d, 1H, H_{8ax}, ²J_{H8-H8} = 13,8Hz) ; 2,16 (m, 1H, H₆) ; 2,66 (dd, 1H, H_{8eq}, ²J_{H8-H8} = 13,8Hz ; ⁴J_{H8-H6} = 2,0Hz) ; 3,17 (s, 3H, H₉) ; 3,19 à 3,31 (m, 4H, H₁+H₂) ; 3,74 (s, 3H, H₁₁) ; 4,37 (ddd, 1H, H₄, ³J_{H4-H3} = 11,8Hz ; ³J_{H4-H3} = 4,9Hz ; ³J_{H4-H4a} = 4,9Hz) ; 4,43 (d, 1H, H₂, ³J_{H2-H3} = 5,9Hz).

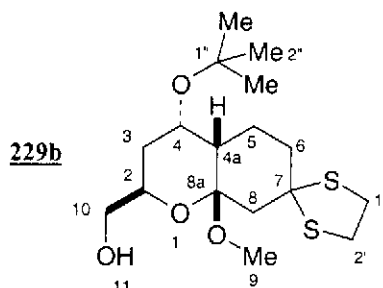
2-Hydroxyméthyl-4-*tert*-butoxy-7-([1,3]dithiolan-2-yl)-8a-méthoxy-octahydrochromène **229**

Dans un tricol de 25 mL muni d'une agitation magnétique, placé sous courant d'argon et surmonté d'une ampoule à addition, on met en solution dans 5 mL de THF anhydre du LiAlH₄ (130 mg ; 2 éq molaire). L'ester **228** (660 mg ; 1,69 mmol) en solution dans 5 mL de THF anhydre est additionné, goutte à goutte, à 0°C, par l'ampoule à addition. La réaction se poursuit pendant 18 h après avoir laissé la température remonter à 20°C. Le milieu réactionnel est hydrolysé à 0°C par une solution saturée de Na₂SO₄ (1 mL). La solution est filtrée sur

célite, séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous PR. Le résidu huileux incolore (595 mg ; Rdt = 98% ; 4 diastéréomères) est engagé dans l'étape suivante sans purification.

SMHR : Calculé pour $[\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{S}_2\text{-MeOH}]^+ \cdot^-$: 330,13234. Trouvé : 330,1324.

Diastéréomère majoritaire



MM = 347,52 g/mol

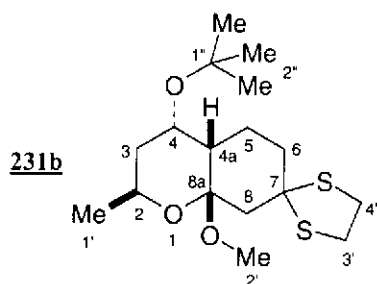
$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{S}_2$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm), signaux caractéristiques : 1,19 (s, 9H, H_2'') ; 2,12 (d, 1H, H_8 , $^2\text{J}_{\text{H}_8\text{-H}_8} = 13,8\text{Hz}$) ; 2,65 (dd, 1H, H_8 , $^2\text{J}_{\text{H}_8\text{-H}_8} = 13,8\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H}_8\text{-H}_6} = 2,5\text{Hz}$) ; 3,15 à 3,32 (m, 4H, H_1+H_2) ; 3,29 (s, 3H, H_9) ; 4,19 (m, 1H, H_2) ; 4,25 (m, 1H, H_4).

4-Tert-Butoxy-7-([1,3]Dithiolan-2-yl)-8a-méthoxy-2-méthyl-octahydrochromène 231

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, placé sous azote et équipé d'une ampoule à addition, l'alcool **229** (499 mg ; 1,27 mmol), la triéthylamine (446 μL ; 2,5 éq) et le chlorhydrate de triméthylamine (121 mg ; 1 éq) sont mis en solution dans 2 mL de toluène anhydre. On additionne le chlorure de tosylo (303 mg ; 1,5 éq) en solution dans 2 mL de toluène anhydre et l'agitation est maintenue pendant 1 h. L'excès de TsCl est décomposé par addition de N,N -diméthyléthylènediamine et l'agitation est poursuivie pendant 10 min. Après addition d'eau, le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, puis avec une solution saturée de NaCl . Elle est ensuite séchée sur Na_2SO_4 , puis concentrée sous PR, ce qui fournit un résidu huileux (860 mg) qui est engagé sans purifications dans l'étape suivante.

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, placé sous azote et équipé d'une ampoule à addition, le résidu huileux obtenu est mis en solution dans 2 mL de THF anhydre. Le mélange est refroidi dans un bain de glace et une solution de LiEt_3BH 1,5 M (4,2 mL ; 5 éq) dans le THF est additionnée goutte à goutte et l'agitation est maintenue pendant 2h en laissant la température remonter à TA. L'excès d'hydrure est décomposé par addition d'eau. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , puis concentrées sous PR. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1), ce qui fournit **231** sous forme d'une huile incolore (225 mg ; 0,65 mmol ; Rdt = 47% ; 4 diastéréomères) et une fraction d'alcool **229** (81 mg)



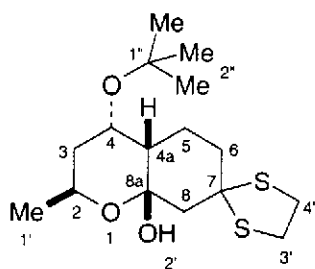
MM = 346,55 g/mol

 $C_{17}H_{30}O_3S_2$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,20 (s, 9H, $H_{2''}$) ; 1,35 (d, 3H, $H_{1'}$, $^3J_{H_{1'}-H_2} = 6,9Hz$) ; 1,38 (m, 1H) ; 1,70 à 2,20 (m, 6H) ; 2,02 (d, 1H, H_8 , $^2J_{H_8-H_8} = 13,8Hz$) ; 2,66 (dd, 1H, H_8 , $^2J_{H_8-H_8} = 13,8Hz$, $^4J_{H_8-H_6} = 2,0Hz$) ; 3,22 (s, 3H, $H_{2'}$) ; 3,20 à 3,28 (m, 4H, H_3+H_4') ; 4,30 (m, 2H, H_2+H_4).

4-Tert-butoxy-7-([1,3]dithiolan-2-yl)-8a-hydroxy-2-méthyl-octahydrochromène 232

Dans un ballon de 10 mL muni d'une agitation magnétique, l'acétal **231** (220 mg ; 0,63 mmol) est mis en solution dans 4 mL de THF, puis 2 mL d'une solution de HCl 0,1 M sont additionnés et éventuellement le minimum de THF pour obtenir une solution homogène. L'agitation est maintenue pendant 4 h, puis la solution est versée dans une solution saturée de $NaHCO_3$. Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous PR. Le résidu est alors chromatographié sur gel de silice avec un éluant cyclohexane/AcOEt (9/1) ce qui fournit le lactol **232** dont une fraction diastéréomériquement pure a été obtenue (66 mg ; 0,20 mmol ; Rdt = 31%).



MM = 332,53 g/mol

 $C_{16}H_{28}O_3S_2$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,18 (d, 3H, $H_{1'}$, $^3J_{H_{1'}-H_2} = 6,4Hz$) ; 1,22 (s, 9H, $H_{2''}$) ; 2,21 (m, 1H) ; 2,36 (dd, 1H, $^2J_{H_8-H_8} = 13,8Hz$, $^4J_{H_8-H_6} = 2,5Hz$) ; 3,12 à 3,32 (m, 4H, H_3+H_4') ; 3,89 (ddd, 1H, H_4 , $^3J_{H_4-H_{4a}} = 2,5Hz$, $2 \times ^3J_{H_4-H_3} = 2,5Hz$) ; 4,29 (ddq, 1H, H_2 , $^3J_{H_2-H_{1'}} = 6,4Hz$, $^3J_{H_2-H_3} = 2,5Hz$, $^3J_{H_2-H_3} = 11,8Hz$).

Tentative d'accès à la macrolactone

Dans un réacteur de photolyse muni d'une agitation magnétique, on met en solution dans 60 mL de cyclohexane le lactol **232** (66 mg ; 0,2 mmol), l'iode (51 mg ; 1 éq) et le diacétate d'iodosobenzène (73 mg ; 1,1 éq). Le montage est enveloppé dans du papier d'aluminium, puis plongé dans un bain d'eau à 40°C et placé sous courant d'argon. Le milieu est soumis à l'irradiation d'une lampe UV-Visible d'une puissance de 100W pendant 1,5 h. Le milieu réactionnel oxydant est alors détruit par addition de Na₂SO₃ aqueux 0,1 M jusqu'à décoloration. La phase aqueuse est séparée et extraite une fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est un produit de dégradation.

Résumé

Ce travail a consisté, dans un premier temps, en l'étude de la cycloaddition d'éthers d'énols et d'énoxysilanes de cétones cycliques avec des 1-oxabutadiènes activés par une fonction ester en position 2. Elle a permis de proposer des mécanismes réactionnels pour les deux modes catalytiques émergents [Eu(fod)₃ et SnCl₄]. Nous avons montré que la mise en jeu d'hétérodiènes et de diénophiles appropriés pouvait conduire aux adduits bicycliques attendus, avec de hauts rendements et de façon très stéréosélective.

Le potentiel synthétique des produits de ce type de cycloaddition a ensuite été illustré lors de l'accès en 6 étapes à un 9-décanolide modèle. Partant d'un adduit de configuration totalement stéréocontrôlée, obtenu par cycloaddition entre le *tert*-butoxyméthylènepyruvate de méthyle et le 1-méthoxycyclohexène, nous sommes parvenus, par aménagement fonctionnel suivi de l'oxydation radicalaire d'un lactol bicyclique sous irradiation UV en présence d'iode, à préparer un 9-décanolide iodé.

Nous avons alors entrepris la synthèse de macrolactones d'origine naturelle (décarestrictines J et H) selon la même stratégie. Afin de mener à bien ce projet, un diénophile inédit (1,5-diméthoxycyclohexa-1,4-diène) a été choisi. La transformation de l'adduit obtenu a ensuite nécessité une étude visant à déterminer le meilleur groupement protecteur de la fonction carbonyle des décarestrictines J et H. Enfin, la protection de cette fonction sous forme de dithiane nous a permis d'accéder à un précurseur avancé de nos cibles de synthèse.

Mots clés :

Hétérocycloaddition

1-Oxabutadiène

Diels-Alder

Mukaiyama-Michael

Énoxysilanes

Décarestrictines

Éthers d'énols

9-Décanolide

Eu(fod)₃

SnCl₄

Abstract

The development of a new strategy for the synthesis of ten membered lactones, led us to study, in a first time, the cycloaddition of cyclic enol ethers and enoxysilanes with electrodefficient 1-oxabutadienes. Two complementary catalytic conditions [Eu(fod)₃ and SnCl₄] were successfully used, and the particular structure of the bicyclic adducts obtained allowed us to propose a mechanism for each catalytic mode. Using the right heterodiene and dienophile, we've reached high yields and stereoselectivities.

The potential of these hetero Diels-Alder adducts was next illustrated by the six steps synthesis of a model 9-decanolide. Starting from a diastereomerically pure adduct, coming from the cycloaddition of 1-methoxycyclohexene with methyl *tert*-butoxymethylenepyruvate, we managed, after some transformations and the radical oxidation of a bicyclic lactol under UV irradiation in the presence of iodine, to prepare an iodo-9-decanolide.

Then, we've attempted to carry out the synthesis of two natural macrolactones (decarestrictines J and H) according to the same strategy. In order to succeed in this project, a new dienophile (1,5-dimethoxycyclohexa-1,4-diene) has been engaged. This led us to find the best protecting group for the carbonyl group of the decarestrictines J and H. Finally, we succeeded to prepare a precursor very close to our goal using a protection as a dithiane for this group.

Key words :

Hetero cycloaddition

Diels-Alder

Enoxysilanes

Enol ethers

Eu(fod)₃

1-Oxabutadiene

Mukaiyama-Michael

Decarestrictines

9-Decanolide

SnCl₄

ANNEXES

Données cristallographiques

Références	177	145a	145c
Référence base de données Cambridge	CCDC 165572	CCDC 165571	CCDC 165573
Formule brute	C ₁₆ H ₂₆ O ₅	C ₂₃ H ₃₄ O ₄ Si	C ₂₃ H ₃₄ O ₄ Si
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	298.37	402.59	402.59
Paramètres de maille a =	13,781 (1) Å	28,084 (3) Å	9,459 (2) Å
b =	29,081 (5) Å	8,3502 (7) Å	11,159 (2) Å
c =	8,430 (1) Å	20,303 (2) Å	12,489 (2) Å
α =	90°	90°	89,41 (1)°
β =	90°	98,37 (2)°	72,02 (1)°
γ =	90°	90°	70,12 (1)°
Volume ; Z	3378,5 (7) Å ³ ; 8	4710,5(9) Å ³ ; 8	1172,5 (2) Å ³ ; 2
Densité calculée (g.cm ⁻³)	1,173	1,135	1,140
Système cristallin, groupe d'espace	Orthorhombic, <i>Pccn</i>	Monoclinic, <i>C2/c</i>	Triclinic, <i>P-1</i>
Température (°K), méthode de balayage	293, ω	293, 2θ/ω	293, 2θ/ω
2θ plage d'acquisition (°)	2-50	2-60	2-50
Raies de diffractions, Nb de paramètres affinés	2965, 196	6914, 276	3845, 285
(hkl) _{min} , (hkl) _{max}	-16 -34 -10, 16 34 10	-39 -11 -28, 39 11 28	-10 -13 0, 10 13 14
χ ²	1,028	1,029	1,063
R ₁ [I > 2σ(I)] ; wR ₂	0,0535 ; 0,1375	0,0536 ; 0,1809	0,0783 ; 0,2423

Un monocristal sélectionné à l'aide d'un microscope optique, est monté sur une fibre de verre. Les paramètres de maille sont obtenus par une recherche aléatoire des raies de diffraction. Les données de diffraction des rayons X ont été collectées à l'aide d'un diffractomètre à quartes cercle Siemens AED2 équipé d'un monochromateur graphite

MoK α_1 ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Les intensités des raies de diffraction sont corrigées par des effets Lorentz et de polarisation, mais aucune correction d'absorption n'a été appliquée. Les facteurs de diffusion sont tirés de "International Table for X-ray Crystallography". Le groupe spatial est déduit des extinctions systématiques. La structure a été résolue à l'aide des méthodes directes du programme SHELXS-86 et par affinages successifs et cartes de Fourier différence à l'aide du programme SHELXL-97. Le positionnement des atomes d'hydrogène a été réalisé en appliquant des contraintes géométriques (options AFIX et DFIX de SHELXL-97). Les données cristallographiques ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Centre.

Communications orales et par affiches

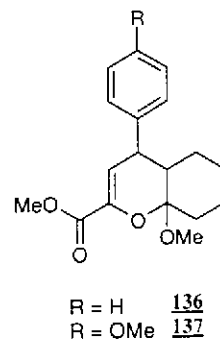
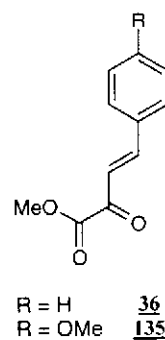
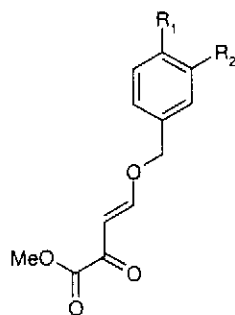
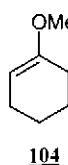
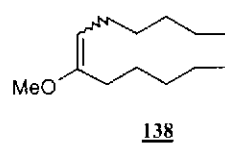
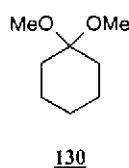
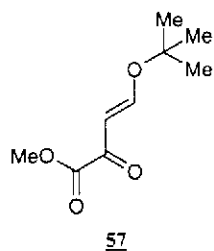
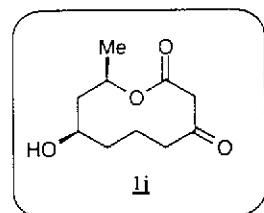
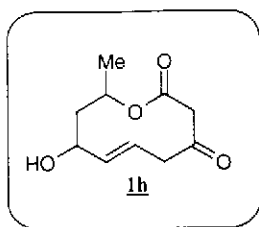
Publications

I. Communications orales et par affiches

- ✓ **SFC Section locale Basse-Normandie - Sarthe**, juin 1998. Affiche + communication orale.
- ✓ **SFC Palaiseau**, section chimie organique, septembre 1998. Affiche.
- ✓ **RCOM1 Marseille**, catalyse et réactivité, 11-12 Mai 2000, Affiche + communication orale
- ✓ **SFC Section locale Basse-Normandie - Sarthe**, 20 Juin 2000. Affiche + communication orale.
- ✓ **SFC 2000**, 18-22 Septembre 2000. Affiche.

II. Publications

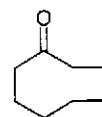
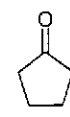
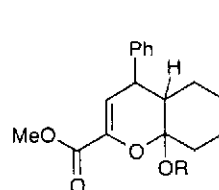
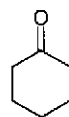
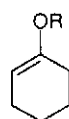
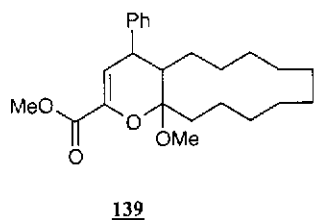
- ✓ G. Dujardin, A. Martel, E. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8647-8650. "Eu(fod)₃ and SnCl₄-catalysed heterocycloadditions of O-silyl enol ethers deriving from cyclic ketones. "
- ✓ A. Martel, S. Leconte, G. Dujardin, E. Brown, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, en cours.



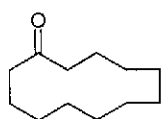
R = H **135**
R = OMe

R = H **137**
R = OMe

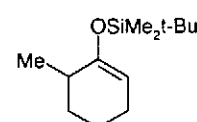
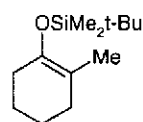
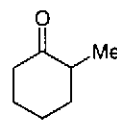
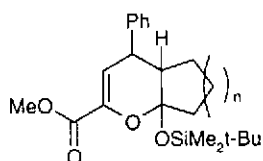
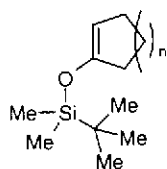
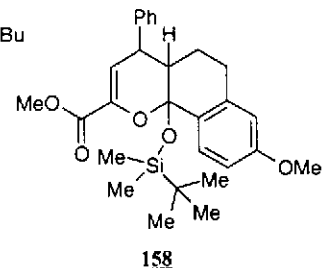
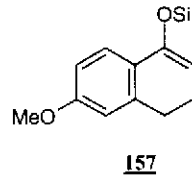
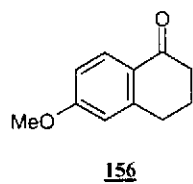
R₁, R₂ = H **60**
R₁, R₂ = CH₂OCH₂ **173**



R = SiMe₃ **144**
R = SiMe₂t-Bu **145**
R = SiPh₂t-Bu **146**

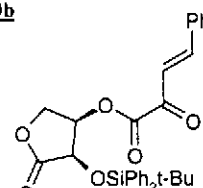
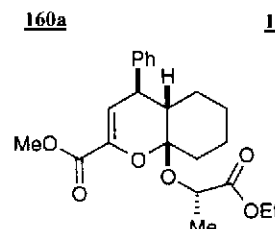
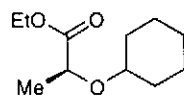
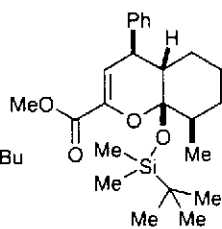
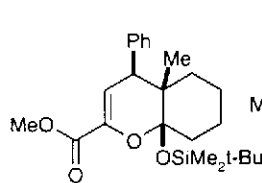


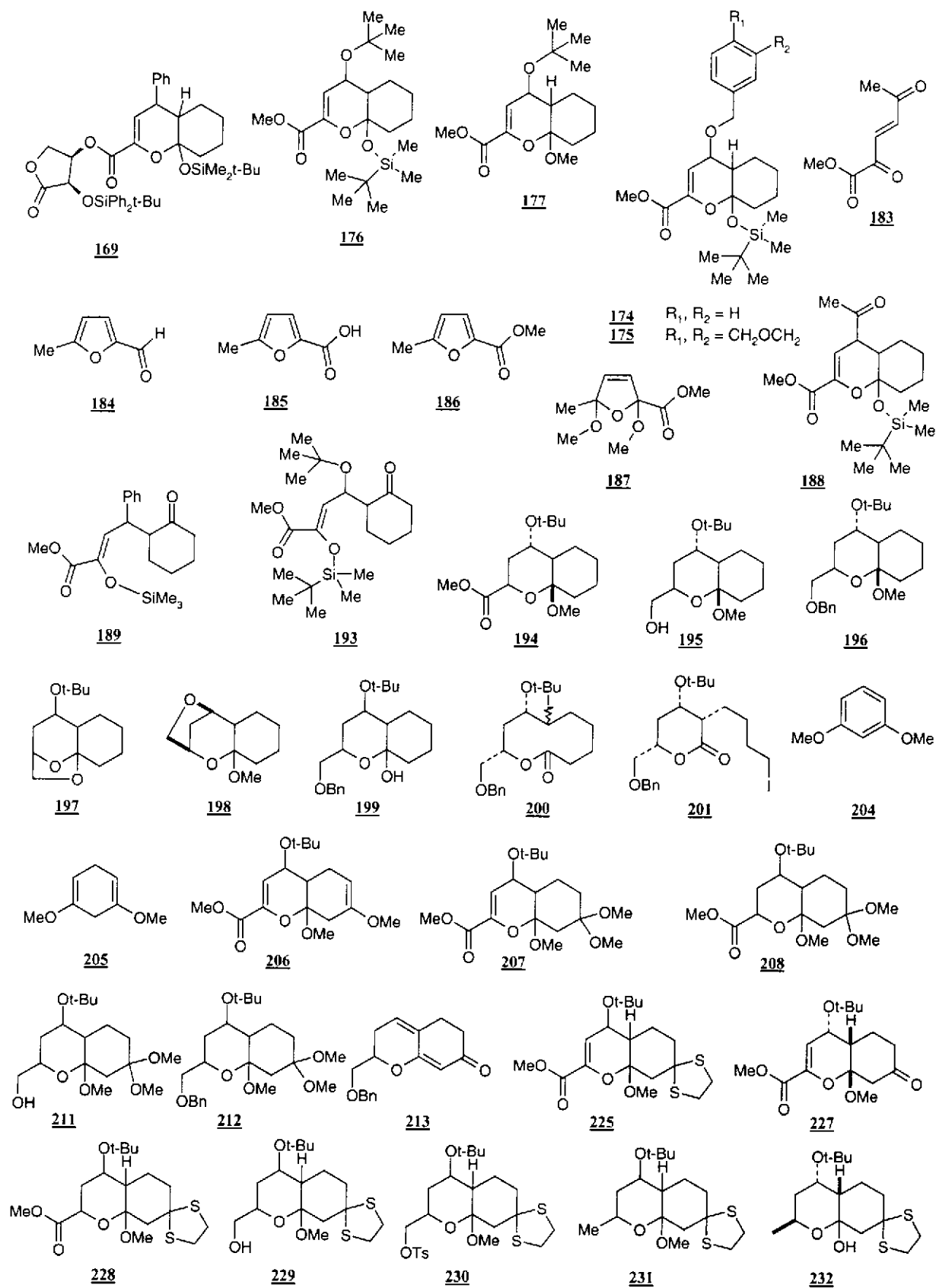
R = SiMe₃ **108**
R = SiMe₂t-Bu **142**
R = SiPh₂t-Bu **143**



n=1 **150**
n=4 **151**
n=8 **152**

n=1 **153**
n=4 **154**
n=8 **155**





Résumé

Ce travail a consisté, dans un premier temps, en l'étude de la cycloaddition d'éthers d'énols et d'énoxysilanes de cétones cycliques avec des 1-oxabutadiènes activés par une fonction ester en position 2. Elle a permis de proposer des mécanismes réactionnels pour les deux modes catalytiques émergents [Eu(fod)₃ et SnCl₄]. Nous avons montré que la mise en jeu d'hétérodiènes et de diénophiles appropriés pouvait conduire aux adduits bicycliques attendus, avec de hauts rendements et de façon très stéréosélective.

Le potentiel synthétique des produits de ce type de cycloaddition a ensuite été illustré lors de l'accès en 6 étapes à un 9-décanolide modèle. Partant d'un adduit de configuration totalement stéréocontrôlée, obtenu par cycloaddition entre le *tert*-butoxyméthylène-pyruvate de méthyle et le 1-méthoxycyclohexène, nous sommes parvenus, par aménagement fonctionnel suivi de l'oxydation radicalaire d'un lactol bicyclique sous irradiation UV en présence d'iode, à préparer un 9-décanolide iodé.

Nous avons alors entrepris la synthèse de macrolactones d'origine naturelle (décastrictines J et H) selon la même stratégie. Afin de mener à bien ce projet, un diénophile inédit (1,5-diméthoxycyclohexa-1,4-diène) a été choisi. La transformation de l'adduit obtenu a ensuite nécessité une étude visant à déterminer le meilleur groupement protecteur de la fonction carbonyle des décastrictines J et H. Enfin, la protection de cette fonction sous forme de dithiane nous a permis d'accéder à un précurseur avancé de nos cibles de synthèse.

Mots clés :

Hétérocycloaddition

1-Oxabutadiène

Diels-Alder

Mukaiyama-Michael

Énoxysilanes

Décastrictines

Éthers d'énols

9-Décanolide

Eu(fod)₃

SnCl₄