

Université catholique de Louvain

Faculté des Sciences

Ecole doctorale de Chimie

Unité de Chimie Organique et Médicinale

Laboratoire du Pr. I.E. Markò



Nouvelle méthodologie de synthèse de spirocétals.

Application à la Milbémycine β 3.

Dissertation présentée en vue de
l'obtention du grade de docteur en sciences

Thomas JACQUES

2006

Jury

Pr. J. Marchand (Présidente) (UCL)

Pr. I.E. Markò (Promoteur) (UCL)

Pr. O. Riant (UCL)

Pr. J.-F. Gohy (UCL)

Pr. A. Krief (FUNDP)

Pr. J.-M. Campagne (ICSN, Gif-sur-Yvette)

La connaissance tue l'action, pour agir il faut que
les yeux se voilent d'un bandeau d'illusion.

[Friedrich Nietzsche]

Tout le monde nous apporte quelque chose, que ce soit par ses bonnes actions, ses mauvaises actions ou son inaction. Chacun s'illustre dans son ou ses domaines et je voudrais profiter de cette page pour remercier tous ceux qui m'ont inspiré durant ce doctorat.

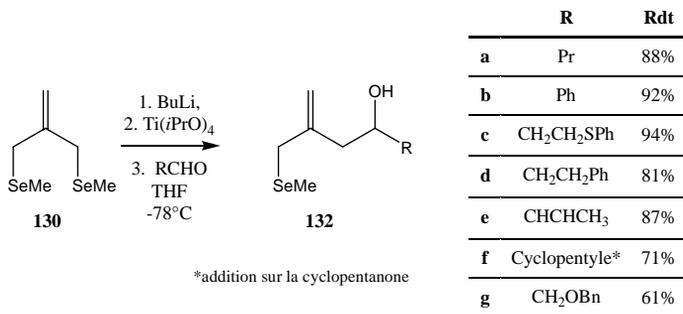
Dans la catégorie Meilleur Promoteur, le Pr. I.E. Markò, seul candidat ☺, pour ses nombreux conseils, sa jovialité, son soutien et pour les discussions (parfois animées) autour d'un bon repas. Dans la catégorie Meilleur Second Rôle, Juliette (seule candidate, les autres ont déclaré forfait ☺☺), pour son énergie, son sourire, sa disponibilité... Dans la catégorie Meilleur Staff Technique, Fabio et René, toujours prêts à rendre service, leur travail nous facilite tant le nôtre et est parfois (même souvent) beaucoup moins passionnant que le nôtre.

Dans la catégorie Meilleure Comédie-Dramatique, les membres du laboratoire ORGA, pour les bons et moins bons moments que nous avons passés ensemble. Dans la catégorie Meilleur Film Interactif, Alain, Anne-françoise G., Bernard, Bénédicte, Benoît A., Cédric D., Cédric L., Dorothée, Freddi, Jean-Christophe, Michaël, Nicolas, Pierre J., Raphaël D.. Que de bons moments j'ai passé avec vous ! Au laboratoire, lors d'un repas, en soirée, sur un terrain de sport, partout nous avons échangé des mots, des éclats de rire... Dans la catégorie Meilleur Scénario, mes parents, inconditionnel soutien, plein d'amour, ils sont formidables (au bas mot) ! Dans la catégorie Meilleur Film d'Amour, Karine, Romane et ..., je vous Aime ! Dans la catégorie Meilleure Aventure Humaine, Paul-Henri, Régis, Sang-Hyun, Vianney, avec qui j'ai vécu, et je continue à vivre, beaucoup de moments intenses. Une pensée pour mes frères et sœur, mes collègues et clients nocturnes avec qui nous avons créé plus qu'une relation familiale ou de travail. Et une dernière pensée pour le Pr. M. Devillers qui a cru en moi.

Enfin, dans la catégorie Meilleur Producteur, mes parents, le FRIA, Janssens Pharmaceutica, l'UCL, Sang-Hyun, le FNRS et Fedichem Wallonie.

Résumé

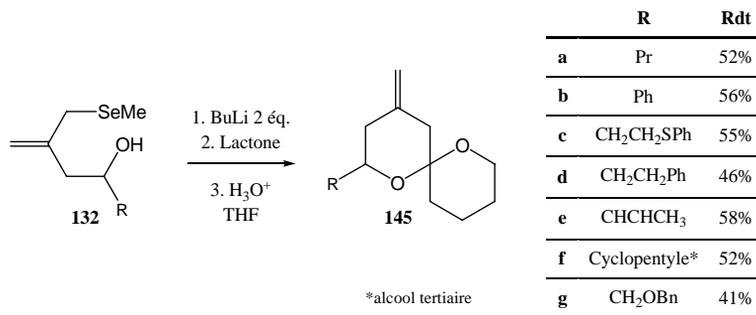
Au cours de notre doctorat, nous avons développé une nouvelle méthodologie de synthèse de spirocétals. Cette nouvelle approche débute par la formation d'alcools homoallyliques **132** au départ du diséléniure **130** (Schéma 1).



*addition sur la cyclopentanone

Schéma 1

L'ajout de deux équivalents de n-butyllithium à **132**, suivi de l'addition d'une lactone et d'un traitement post-réactionnel acide permet d'isoler les spirocétals **145** recherchés avec des rendements acceptables (Schéma 2).



*alcool tertiaire

Schéma 2

Une première application de notre méthodologie a été de préparer la phéromone **126a** de manière racémique en 4 étapes au départ de **130** (Schéma 3).

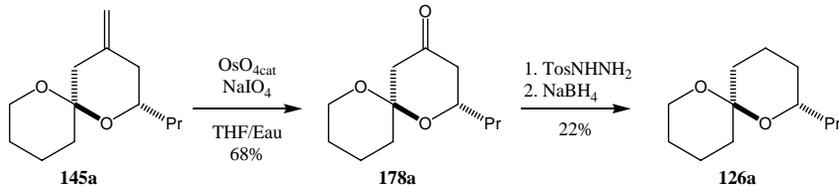


Schéma 3

La seconde application de notre approche a été de réaliser la synthèse totale de la Milbémycine β 3. Nous nous en sommes fortement rapproché en préparant les 4 synthons issus de notre rétrosynthèse de manière énantio- et diastéréosélective (Schéma 4).

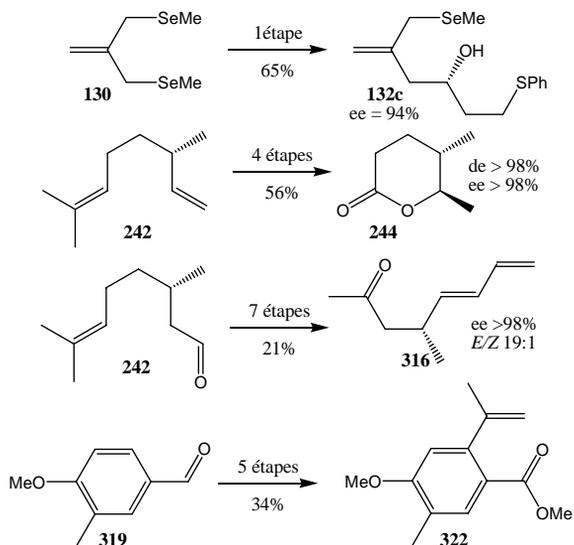


Schéma 4

Enfin, nous avons commencé le couplage de ces fragments et nous ne sommes plus qu'à 4 étapes de la synthèse totale de cette macrolactone (Schéma 5).

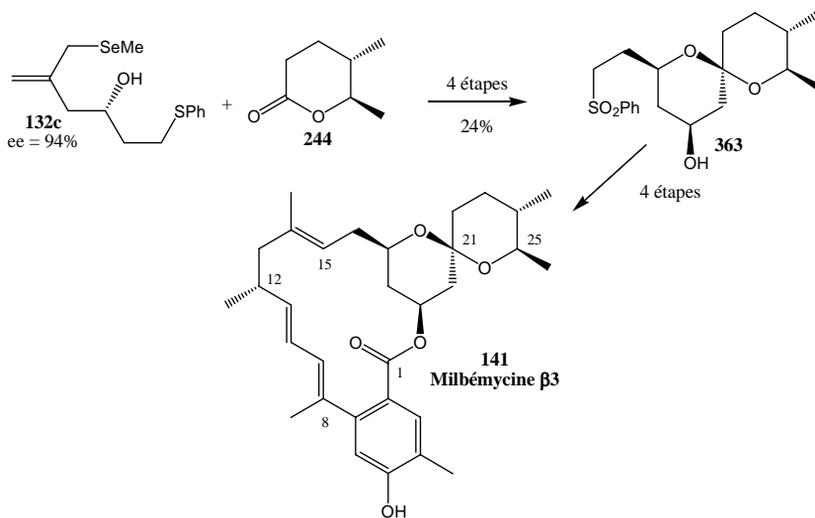
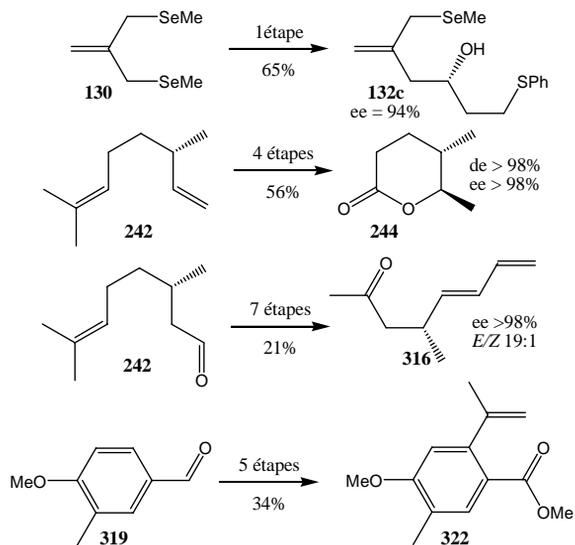


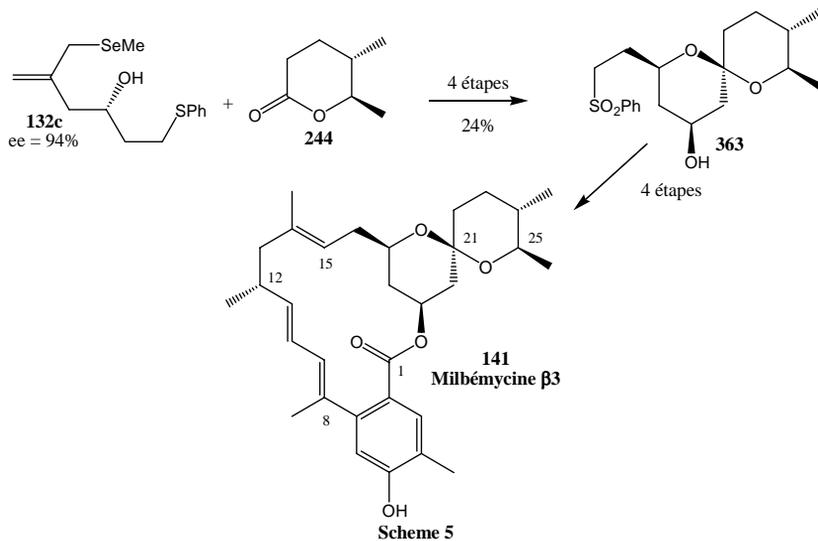
Schéma 5

The second application was the total synthesis of Milbemycin β 3. We prepared the 4 fragments resulting from our retrosynthesis with excellent diastereo- and enantioselective control (Scheme 4).



Scheme 4

At least, we prepared the alcohol **363** and we are just 4 steps from the desired macrolacton (Scheme 5).



Scheme 5

Abréviations

9-BBN	9-borabicyclo-[3.3.1]-nonane	LAH	Hydruure de lithium et d'aluminium
Ac	Acétyle	LDA	Diisopropylamide de lithium
AiBN	Azobisisobutyronitrile	LDBB	Lithium 4,4'-di- <i>tert</i> -butylbiphénylide
APTS	Acide <i>p</i> -toluène sulfonique	mCPBA	Acide <i>m</i> -chloro- <i>per</i> benzoïque
aq.	Aqueux	MPLC	Chromatographie liquide à pression moyenne
Bn	Benzyle	MPO	4-méthoxypyridine-N-oxyde
BOM	Benzyloxyméthyle	MS	Spectrométrie de masse
BuLi	<i>n</i> -butyllithium	NIS	N-iodosuccinimide
Bz	Benzoyle	NMO	Oxyde de N-méthylmorpholine
Cat.	Catalytique	OTf	Triflate
CCM	Chromatographie sur couche mince	PCC	Pyridinium chlorochromate
Cp	Cyclopentadiényle	PhI	Phtalimidyle
CSA	Acide camphor sulfonique	PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyle
cy	Cyclohexyle	PPTS	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
d.e.	Excès diastéréoisomérique	py	Pyridine
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	RCM	Méthatèse cyclisante
DCM	Dichlorométhane	RMN	Résonance magnétique nucléaire
DHP	Dihydropyranne	RX	Diffraction des rayons X
DiBAI	Diisopropylamide de lithium	SMS	Silyl Modified Sakurai reaction
DIP-Cl	Chloro-diisopinocampheylborane	t.a.	Température ambiante
DL ₅₀	Dose létale pour 50% des sujets	TBAF	Fluorure de <i>tetra</i> -butylammonium
DMAP	Diméthylaminopyridine	TBDMS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
DMSO	Diméthylsulfoxyde	TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyle
e.e.	Excès énantiomérique	TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
EP	Ether de pétrole	TEA	Triéthylamine
éq.	Equivalent	TES	Triéthylsilyle
GC	Chromatographie gazeuse	TFA	Acide trifluoroacétique
HDA	Diisopropylamine	THF	Tétrahydrofurane
HMPA	Hexaméthyl-phosphoramide	THP	Tétrahydropyranyle
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance	TMEDA	Tetraméthylethylène diamine
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid	TMS	Triméthylsilyle
IMSC	IntraMolecular Sakurai Cyclisation	TPS	Triisopropylsilyle
ISMS	Intramolecular Silyl Modified Sakurai reaction	Tr	Trityle
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium	Ts	Tosyle
		TTFA	Tris-trifluoroacétate de Thallium
		U.V.	Ultra-violet

Table des matières.

A. AVANT-PROPOS	1
B. LES SPIROCETALS	2
1. NATURE, FONCTIONS ET CARACTÉRISTIQUES.....	2
2. SYNTHÈSES DE SPIROCÉTALS.....	6
2.1. <i>Dihydroxycétones et analogues</i>	6
2.2. <i>Addition sur lactones</i>	12
2.3. <i>Dérivés du dihydropyranne</i>	14
3. RÉSULTATS.....	18
3.1. <i>Travaux antérieurs</i>	18
3.2. <i>Objectifs de la thèse</i>	20
3.3. <i>Approche ISMS</i>	21
3.3.1. <i>Synthèse d'alcools homoallyliques</i>	21
3.3.2. <i>Synthèse d'ortholactones</i>	24
3.3.3. <i>Synthèse de spirocétals</i>	26
3.4. <i>Approche alternative</i>	28
3.4.1. <i>Débroussaillage</i>	28
3.4.2. <i>Optimisation</i>	36
3.5. <i>Synthèse de phéromones</i>	42
4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	47
C. LA MILBEMYCINE β3	51
1. INTRODUCTION.....	51
2. SYNTHÈSES TOTALES DE LA MILBÉMYCINE β 3.....	58
2.1. <i>Smith et al.</i>	58
2.2. <i>Williams et al.</i>	61
2.3. <i>Baker et al.</i>	65
2.4. <i>Kocienski et al.</i>	68
2.5. <i>Barrett et al.</i>	72
2.6. <i>Crimmins et al.</i>	74
2.7. <i>Point de vue</i>	77
3. NOTRE RÉTROSYNTHÈSE DE LA MILBÉMYCINE β 3.....	78
4. RÉSULTATS.....	79
5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	97

D. PARTIE EXPERIMENTALE.....	102
1. 3-(MÉTHYLSÉLÉNYL)-2-((MÉTHYLSÉLÉNYL)MÉTHYL)PROPÈNE.....	103
2. 3-(MÉTHYLSÉLÉNYL)-2-((TRIMÉTHYLSILYL)MÉTHYL)PROPÈNE.....	105
3. 5-((TRIMÉTHYLSILYL)MÉTHYL)-1-(PHÉNYLTHIO)HEX-5-ÈN-3-OL.....	107
4. TRIMÉTHYL(2-MÉTHYLENE-6-(PHÉNYLTHIO)-4-(TRIMÉTHYLSILOXY)HEXYL)SILANE.....	109
5. 2-CHLOROMÉTHYL-[1.4.6]-TRIOXA-SPIRO-[4.5]-DÉCANE.....	111
6. 2-(MÉTHYLSÉLÉNYLMÉTHYL)HEPT-1-ÈN-4-OL.....	113
7. 3-(MÉTHYLSÉLÉNYLMÉTHYL)-1-PHÉNYLBUT-3-ÈN-1-OL.....	115
8. 5-(MÉTHYLSÉLÉNYLMÉTHYL)-1-(PHÉNYLTHIO)HEX-5-ÈN-3-OL.....	116
9. 5-(MÉTHYLSÉLÉNYLMÉTHYL)-1-PHÉNYLHEX-5-ÈN-3-OL.....	117
10. (E)-2-(MÉTHYLSÉLÉNYLMÉTHYL)HEPTA-1,5-DIÈN-4-OL.....	118
11. 1-(2-(MÉTHYLSÉLÉNYLMÉTHYL)ALLYL)CYCLOPENTANOL.....	119
12. 1-(BENZYLOXY)-4-(MÉTHYLSÉLÉNYLMÉTHYL)PENT-4-ÈN-2-OL.....	120
13. 2-[(2-PHÉNYTHIO)ÉTHYL]-4-MÉTHYLÈNE-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	121
14. 2-PHÉNYL-4-MÉTHYLÈNE-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	124
15. 2-PROPYL-4-MÉTHYLÈNE-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	125
16. 2-DIHYDROCINAMYL-4-MÉTHYLÈNE-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	126
17. 2-E-CROTYL-4-MÉTHYLÈNE-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	127
18. 2-CYCLOPENTYL-4-MÉTHYLÈNE-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	128
19. 2-[(BENZYLOXY)MÉTHYL]-4-MÉTHYLÈNE-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	129
20. (2S,6R,8R,9S)-2-[(2-PHÉNYTHIO)ÉTHYL]-4-MÉTHYLÈNE-8,9-DIMÉTHYL-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	130
21. 2-PROPYL-4-ONE-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	131
22. 2-PROPYL-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	133
23. 2-[(PHÉNYLSULPHONYL)ÉTHYL]-4-MÉTHYLÈNE-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	135
24. 2-[(PHÉNYLSULPHONYL)ÉTHYL]-4-OXO-1,7-DIOXASPIRO-[5,5]-UNDECANE.....	137
25. 2,3-DIBROMOBUTAN-1-OL.....	139
26. (E)-3-BROMOBUT-2-ÈN-1-OL.....	141
27. (E)-3-BROMOBUT-2-ÈNAL.....	143
28. (E)-4-BROMOPENTA-1,3-DIÈNE.....	145
29. 3-PHÉNYLTHIO-1-PROPANAL.....	146
30. (S)-4-MÉTHYLHEX-5-ÈNAL.....	148
31. ACIDE (S)-4-MÉTHYLHEX-5-ÈNOIQUE.....	150
32. (5S,6S)-TETRAHYDRO-5-MÉTHYL-6-((PHÉNYLSÉLÉNYL)MÉTHYL)PYRAN-2-ONE.....	152
33. (5S,6R)-TETRAHYDRO-5,6-DIMÉTHYLPYRAN-2-ONE.....	154

34. (4R)-4,8-DIMÉTHYLNON-7-ÈN-2-OL	156
35. ((4R)-4,8-DIMÉTHYLNON-7-ÈN-2-YLOXY)(TERT-BUTYL)DIMÉTHYLSILANE	158
36. ((E,4S)-4-MÉTHYLOCTA-7-AL-2-YLOXY)(TERT-BUTYL)DIMÉTHYLSILANE	160
37. ((E,4S)-4-MÉTHYLOCTA-5-ÈN-7-AL-2-YLOXY)(TERT-BUTYL)DIMÉTHYLSILANE	162
38. ((E,4S)-4-MÉTHYLOCTA-5,7-DIÈN-2-YLOXY)(TERT-BUTYL)DIMÉTHYLSILANE	164
39. (E,4S)-4-MÉTHYLOCTA-5,7-DIÈN-2-OL.....	166
40. (S,E)-4-MÉTHYLOCTA-5,7-DIÈN-2-ONE	168
41. ACIDE 4-MÉTHOXY-3-MÉTHYLBENZOÏQUE	170
42. 4-MÉTHOXY-3-MÉTHYLBENZOATE DE MÉTHYLE.....	172
43. 2-IODO-4-MÉTHOXY-5-MÉTHYLBENZOATE DE MÉTHYLE	174
44. 4-MÉTHOXY-5-MÉTHYL-2-(PROP-1-ÈN-2-YL)BENZOATE DE MÉTHYLE	176
45. T-BUTYL-PROPYL-IMINE.....	178
46. T-BUTYL-[(2-MÉTHYL)-PENT-4-ÈNYL]-IMINE.....	179
47. 2-MÉTHYLPENT-4-ÈNAL	180
48. 2-MÉTHYL-4-OXPENTANAL.....	182
49. (S)-DIHYDRO-5-METHYLFURAN-2(3H)-ONE	184
50. (S)-DIHYDRO-5-MÉTHYL-3-MÉTHYLENEFURAN-2(3H)-ONE	186
51. (3R,5S)-DIHYDRO-3,5-DIMETHYLFURAN-2(3H)-ONE.....	188
52. (3R,5S)-TETRAHYDRO-3,5-DIMÉTHYLFURAN-2-OL	190
53. (2S,6R,8R,9S)-2-[(PHÉNYLSULPHONYL)ÉTHYL]-4-OXO-8,9-DIMÉTHYL-1,7-DIOXASPIRO-[5.5]-UNDECANE	191
54. (2S,4S,6R,8R,9S)-2-[(PHÉNYLSULPHONYL)ÉTHYL]-4-OL-8,9-DIMÉTHYL-1,7-DIOXASPIRO-[5.5]-UNDECANE	192
55. (S)-5-((MÉTHYLSÉLÉNYL)MÉTHYL)-1-(PHÉNYLTHIO)HEX-5-ÈN-3-OL.....	193

A. *Avant-propos.*

La chimie est capricieuse ! Si elle ne l'était pas, la recherche n'aurait plus lieu d'être. Chaque fois que notre modèle prédit le résultat d'une nouvelle réaction, un produit inattendu est susceptible d'être obtenu. C'est cela qui est passionnant dans la chimie (et dans les autres sciences expérimentales comme la physique...), on ne sait jamais à quoi s'attendre ! On espère que nos cogitations *a priori* (inspirées par le modèle) seront égales à nos constatations *a posteriori*, mais bien souvent il faut s'armer de patience et de rigueur pour arriver à ses fins. D'autres expériences peuvent être menées pour tenter d'expliquer la formation du nouveau produit ; formation qui nous paraîtra dès lors évidente... Pour nous aider, de nouvelles techniques d'analyse se sont développées (HPLC, MPLC, GC, MS, RX...), mais c'est surtout la Résonance Magnétique Nucléaire qui, pour le chimiste organicien, se révèle un atout majeur. Une série d'expériences à une et deux dimensions va nous proposer un petit casse-tête chinois, révélateur de la structure de notre nouveau produit. D'autres séquences (après dérivatisation par exemple) permettront d'obtenir sa stéréochimie relative et absolue. Une fois toutes ses caractéristiques établies, la synthèse pourra continuer vers l'objectif final : un polymère, un catalyseur, un médicament... Enfin, il y a aussi le travail d'optimisation des réactions afin de pouvoir arriver à des rendements acceptables (...pour l'industrie). La chimie, c'est donc un défi, un jeu où l'on ne peut pas toujours gagner, dans lequel il existe des chemins détournés, des raccourcis... A nous de trouver notre voie.

Par après, de nouveaux spirocétals furent trouvés dans la famille des *Asteraceae* (dont la chicorée sauvage). Ceux-ci combinent le motif cétal avec une fonction éther d'énol (**5,6**) (Schéma 8).

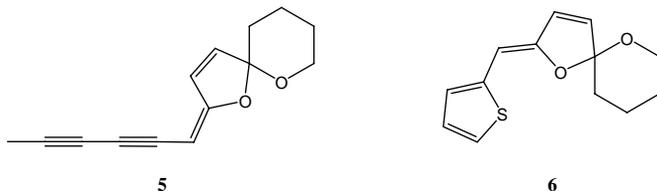
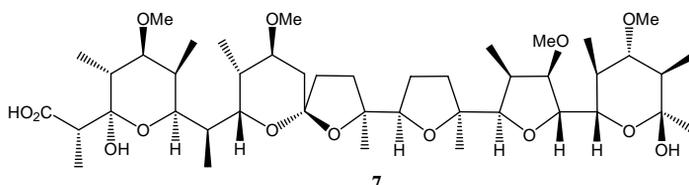
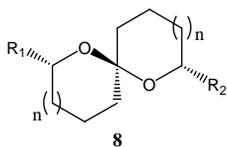


Schéma 8

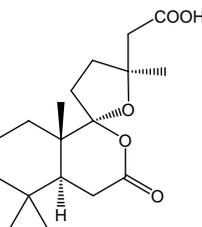
Depuis les années 70, une multitude de composés possédant une unité spirocétal ont été isolés, dont une bonne partie sont des polyéthers (**7**) issus des « fournisseurs de cibles » que sont les actinomycètes. On en trouve des simples, provenant d'insectes (phéromones **8**) ainsi que des plus complexes, originaires de micro-organismes marins, tels que l'acide okadaïque (**10**) qui possède trois motifs spirocétals ; remarquons le chrysothame (**9**) qui est un des rares exemples de lactone-spirocétal (Schéma 9).



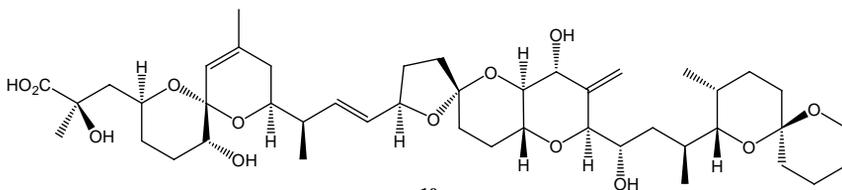
7
Ionomycine A
Ionophore, antibiotique



8
Phéromones de mouche
 $R_1, R_2 = \text{Me, Et, Pr, Bu, H}$
 $n = 0, 1$



9
Chrysothame



10
Acide Okadaïque
Inhibiteur de phosphatase

Schéma 9

La famille des Avermectines et Milbémycines est l'une des plus étudiées. En effet, plusieurs de ses membres se sont révélés être actifs contre l'onchocerciasis. Nous parlerons de cette famille plus en détail dans le chapitre C qui lui est consacré. La nature foisonne donc de spirocétals de toutes origines et de toutes tailles possédant des activités biologiques variées. De telles molécules sont de parfaites cibles pour les chercheurs, qu'ils appartiennent au monde académique ou au milieu industriel. De nombreux articles scientifiques ainsi que des brevets sont publiés chaque année dans ce domaine et une multitude de synthèses de ce motif ont été élaborées pour préparer efficacement les molécules naturelles possédant les activités biologiques les plus intéressantes. Avant d'explicitier celles-ci, nous allons brièvement décrire quelques caractéristiques importantes des spirocétals [5,5], qui sont les plus étudiés et qui nous intéressent plus particulièrement.

Dans un cycle carboné à 6 chaînons, les substituants encombrants préfèrent généralement occuper une position équatoriale. Cependant, en 1974, Luger¹ décrit le tétrahydropyranne polyhydroxylé **11** et place tous ses substituants en position axiale ! Cette dichotomie apparente peut être expliquée par l'effet anomérique. Les interactions entre les orbitales de ce tétrahydropyranne sont représentées dans la double projection de Newman **12**. L'atome de chlore étant le plus électronégatif, il peut attirer les électrons de l'orbitale n antipériplanaire de l'oxygène dans son orbitale σ^* C-Cl. Une interaction entre une orbitale vide et une orbitale pleine conduisant toujours à la stabilisation d'une des deux orbitales et à la déstabilisation de l'autre, la liaison C-O va se raccourcir et la liaison C-Cl va s'allonger. Ce changement dans les longueurs de liaisons a été démontré dans le cas du *cis*-2,3-dichloro-2,4-dioxane **13**, décrit par Romers² en 1969 (Schéma 10).

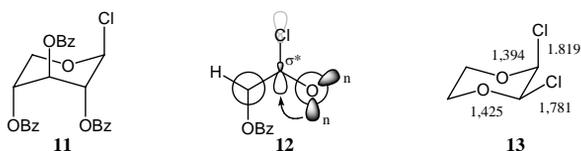


Schéma 10

La liaison C-O est plus courte et la liaison C-Cl est plus longue là où l'effet anomérique est présent. Plus le substituant est électronégatif, plus l'effet anomérique est important, pouvant atteindre les 3kcal/mol pour les α -halo-glycosides. En 1981, Deslongchamps³ étudia le cas des 1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecanes. Ses études ont confirmé celles de Descotes *et al.*⁴ sur la valeur de l'effet anomérique dans un spirocétal : 2,4 kcal/mol de stabilisation. Il s'est aussi intéressé à la valeur de l'interaction stérique provoquée par la présence d'un substituant en position axiale :

¹ Luger, P.; Durette, P. L. and Paulsen, H. *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 2615-25

² Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R. and Havinga, E. *Topics in Stereochemistry*, **1969**, *4*, 39-97

³ Deslongchamps, P. ; Rowan, D. D. ; Pothier, N. ; Sauvé, T. and Saunders J. K. *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 1105

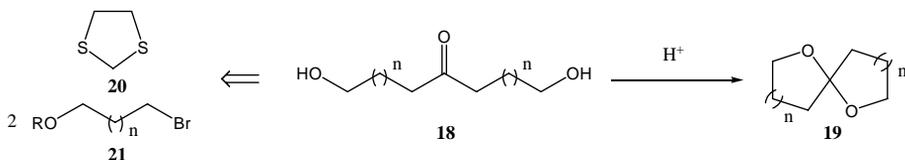
⁴ Descottes, G. ; Gelin, M. and Bahurel, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 3723

2. Synthèses de spirocétals.

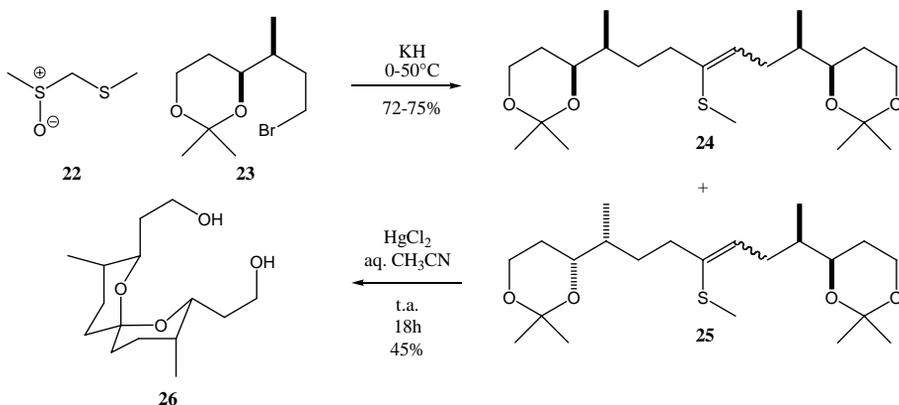
De nombreuses méthodes de préparation de spirocétals ont été développées depuis leur découverte, toutefois la cyclisation en milieu acide des céto-diols correspondants reste une des méthodes les plus efficaces et les plus répandues dans la littérature. L'excellente revue d'Albizati⁷ et Perron a fait le point sur la présence du motif spirocétal au sein des substances naturelles et a décrit les principales méthodes de synthèse jusqu'en 1989. Depuis lors, très peu de nouvelles méthodologies ont été publiées dans ce domaine. Nous allons illustrer ce paragraphe par quelques exemples de synthèse de molécules naturelles, selon différentes stratégies, et également montrer l'originalité de certaines approches synthétiques des précurseurs de cyclisation.

2.1. Dihydroxycétones et analogues.

Le schéma classique de cyclisation illustré ci-dessous représente la majeure partie des synthèses décrites de spirocétals (Schéma 13). Il existe une multitude de séquences pour préparer le précurseur **18**, la plus simple consistant en la double alkylation du dithiane **20**.



Evans⁸ emploie cette disconnection dans ses études sur la synthèse de la Calcimycine en 1978 (Schéma 14). L'étape de cyclisation est couplée avec l'hydrolyse du thioéther d'énol **25**.



⁷ Albizati, K. F. and Perron, F. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1617

⁸ Evans, D. A. ; Sacks, C. E.; Whitney, R. A. and Mandel, N. G. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 727

Une seconde publication d'Evans⁹, en 1999, décrit la synthèse énantiosélective de l'Altohyrtine C. L'alcool homoallylique **28** est formé au départ de l'allylsilane **27** par transmétalement au SnCl₄. Après fonctionnalisation, la β-céto-cétone **29** cyclise sous conditions acides et avec un contrôle total de la stéréochimie en spirocétal **30**, fragment C1-C15 de l'Altohyrtine C (Schéma 15).

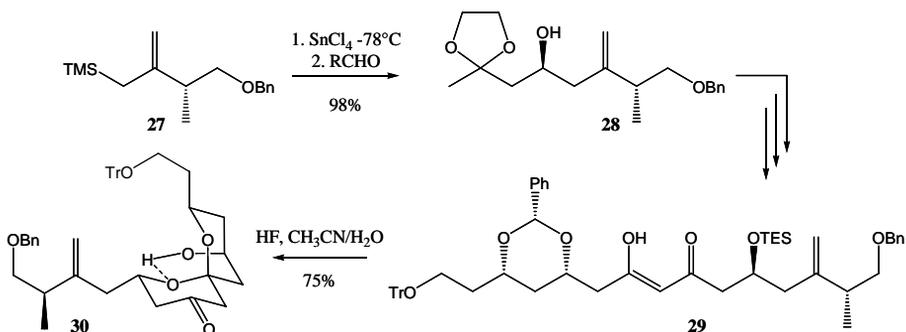


Schéma 15

L'alcool axial **30** est stabilisé par un pont hydrogène impliquant l'oxygène du cycle voisin, situation très fréquente dans la chimie des spirocétals. De même, l'addition de MeLi.CeCl₃ sur la fonction cétone de **30** va conduire exclusivement à l'alcool axial.

Trost¹⁰ utilise la dicétone **31** lors de sa synthèse totale de la Saponacolide B. Celle-ci conduit en milieu acide au spirocétal **32** avec un très bon rendement. (Schéma 16).

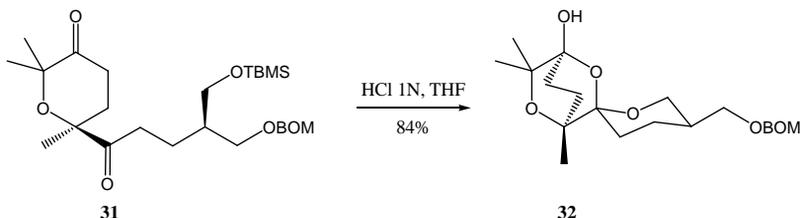


Schéma 16

Après modifications, la fonction lactol ainsi obtenue a été utilisée par plusieurs auteurs pour fonctionnaliser par la suite le spirocétal **32**.

⁹ Evans, D. A.; Trotter, W.B.; Coleman, P.J.; Côté, B.; Dias, L.C.; Rajapaske, H.A. and Tyler, A.N. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8671

¹⁰ Trost, B.M. and Corte, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 3664

Par exemple, Mead¹¹ fait réagir l'acétal **33** avec de l'allyltriméthylsilane en présence de TMSOTf pour générer des spirocétals monoanomériques **34** (Schéma 17).

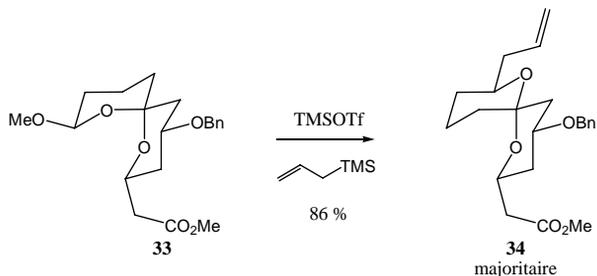


Schéma 17

Les cyclisations d'hydroxypolycétone ne sont pas rares. Hashimoto¹² forme trois cycles en une seule opération au départ de l'énone **35**. L'équilibration en milieu basique est nécessaire pour n'obtenir qu'un seul diastéréoisomère. En effet, le traitement acide conduit à un mélange de lactols intermédiaires et d'isomères de **36** (Schéma 18). Ce mélange conduit à **36** en présence de LiOMe. Notons que cet équilibre n'est possible que parce que la dernière cyclisation s'opère sur une énone, générant ainsi un énolate qui permet la réversibilité en milieu basique.

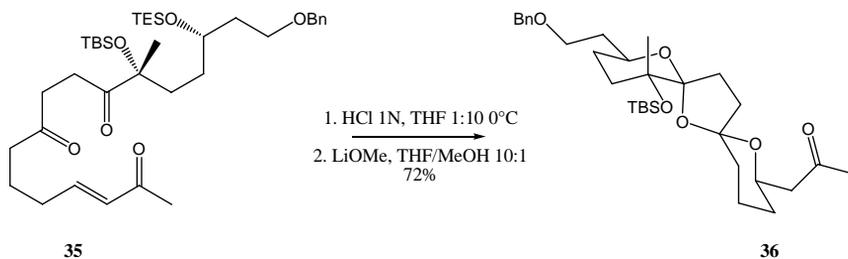


Schéma 18

¹¹ Mead, K.T. and Zemribo, R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3891

¹² Nakamura, S.; Inagaki, J.; Sugimoto, T.; Kudo, M.; Nakajima, M. and Hashimoto, S. *Org. Lett.*, **2001**, 4075

La réaction de Henry permet également de former des précurseurs de cyclisation. Ballini¹³ illustre cette voie par la synthèse de phéromones sexuelles de mouches. Le mélange de l'hydroxy-aldéhyde protégé **38** et du 5-nitroalcool **37**, en présence d'alumine, sans solvant et à 40°C, conduit à la nitrooléfine **39**. La réduction de celle-ci au NaBH₄ génère probablement le nitronate **40** qui peut alors cycliser en milieu acide à 50°C pour conduire au spirocétal **1** avec des rendements avoisinant les 65% (Schéma 19).

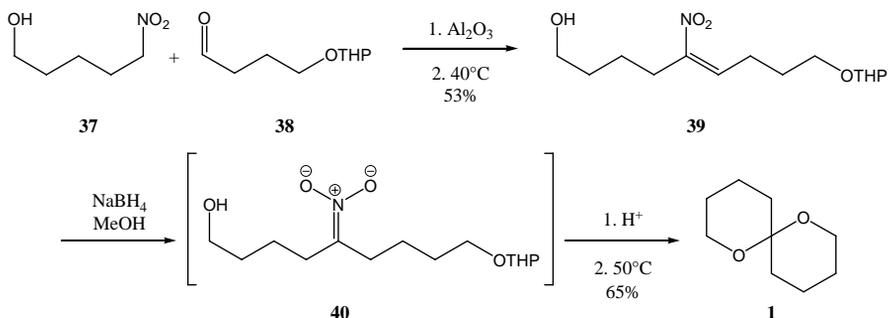


Schéma 19

De manière analogue à la fonctionnalisation des dithianes, Enders¹⁴ utilise la diméthylhydrazone de l'acétone **41**. Une double fonctionnalisation peut être effectuée, suivie d'une cyclisation en milieu acide à l'aide d'une résine échangeuse d'ions. De cette façon, 11 spirocétals différents **43** ont été préparés avec des rendements allant de 27 à 82 % (Schéma 20).

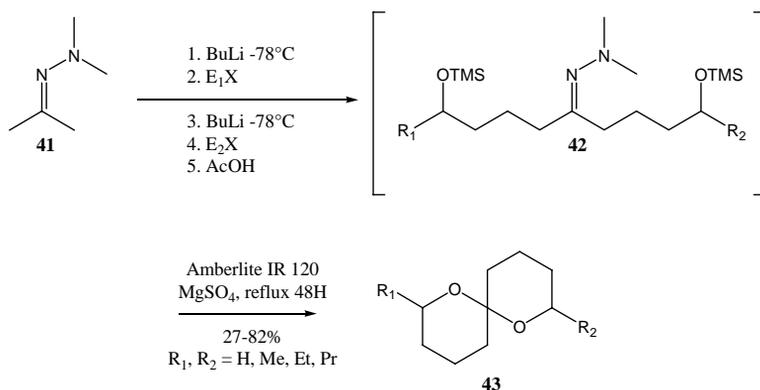


Schéma 20

¹³ Ballini, R. and Petrini, M. *J. Chem. Soc. P.T.1*, **1992**, 3159

¹⁴ Enders, D. ; Dahmen, W. ; Dederichs, E.Gatzweiler, W. and Weuster, P. *Synthesis*, **1990**, 1013

Eustache¹⁵ utilise la célèbre mais peu judicieuse RCM pour générer des précurseurs de spiroannélation. Une fois l'éther silylé **44** préparé, la métathèse génère l'oléfine **45**. Une longue séquence déprotection-oxydation-réduction conduit au précurseur **46** (Schéma 21).

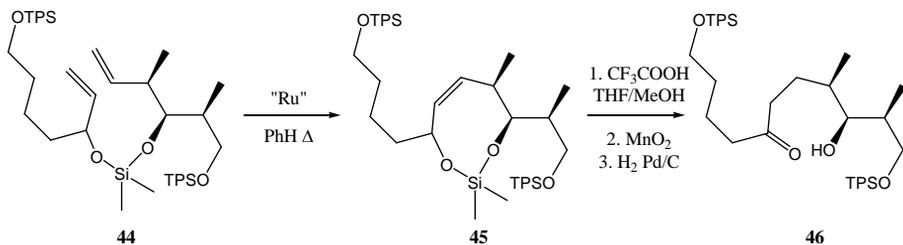


Schéma 21

Kozikowski¹⁶ préfère l'addition 1,3-dipolaire entre l'oxyde de nitrile **47** et l'oléfine **48**. Le clivage réductif de l'adduit **49** suivi de l'hydrolyse consécutive des groupes protecteurs génère le spirocétal **50** avec 67 % de rendement. Cinq étapes seront encore nécessaires pour obtenir la Talaromycine B **51** (Schéma 22).

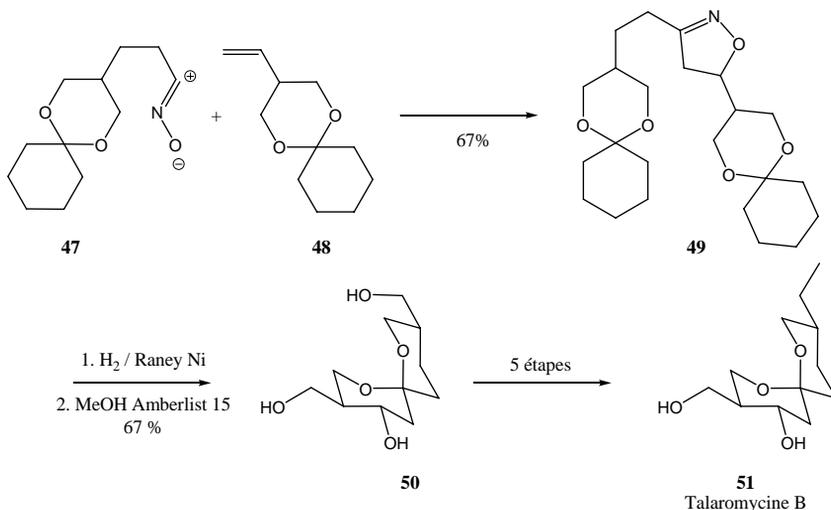


Schéma 22

¹⁵ Eustache, J.; Boiteau, J.-P. and Van de Weghe, P. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 239

¹⁶ Kozikowski, A.P. and Scripko, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 353

DeShong¹⁷ fait réagir du triméthylsilyl-pentacarbonyl-manganèse avec du THF **52** et capture l'organomanganèse **53** ainsi formé par de l'acrylate de méthyle, générant un nouvel organométallique **54** qui, sous l'action de la lumière et en présence d'oxygène, conduit à la spirolactone [4,5] **55** avec 77% de rendement. L'éther d'énol **56** est alors obtenu par réaction avec le réactif de Petasis avant d'être converti en spirocétal [5,5] **57** par oxydation et traitement en milieu acide (Schéma 23).

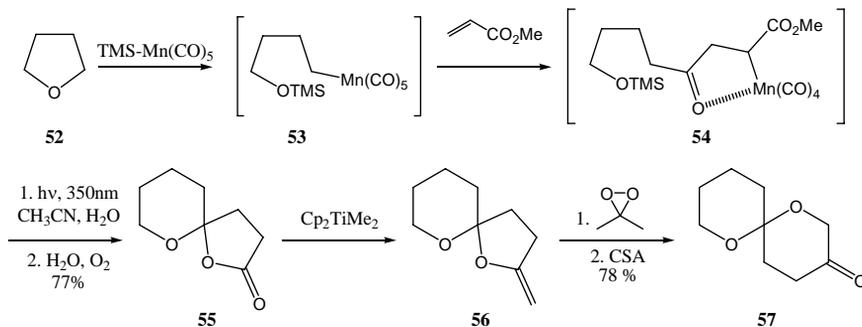


Schéma 23

Forsyth¹⁸ utilise une double addition de type hétéro-Michael intramoléculaire pour générer des spirocétals. Son approche lui a permis de synthétiser rapidement la phéromone de mouche **61** au départ de l'alcyne **58**. La déprotonation de **58**, suivie de l'addition du β -*tert*-butyl-diméthylsilyloxy-propanal et d'une oxydation au MnO_2 conduit à la cétone **59**, précurseur du spirocétal désiré. L'ajout de CSA libère les fonctions alcools et l'échange de solvant permet la cyclisation en **60**. Une séquence réduction-isomérisation termine la synthèse de **61** avec de bons rendements (Schéma 24).

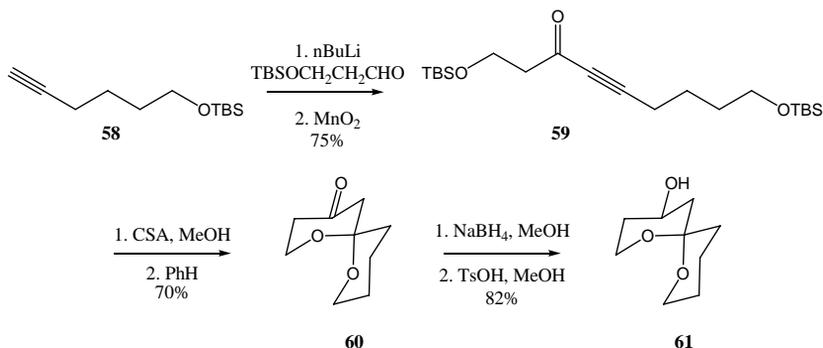


Schéma 24

¹⁷ DeShong, P. and Rybczynski, P.J. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3207

¹⁸ Hao, J. and Forsyth, C.J. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1

2.2. Addition sur lactones.

Une autre grande stratégie de synthèse des spirocétals consiste en l'addition d'un anion sur une lactone. Le lactol ainsi obtenu peut alors cycliser en spirocétal sous catalyse acide.

Isobe¹⁹, par exemple, additionne le Grignard **63** sur la lactone substituée **62** et génère le spirocétal **64** par catalyse au PPTS. L'addition subséquente de MeLi est dirigée par un des oxygènes du spirocétal (état de transition **65**) pour conduire au composé **66** (95% *syn*) avec 82% de rendement (Schéma 25).

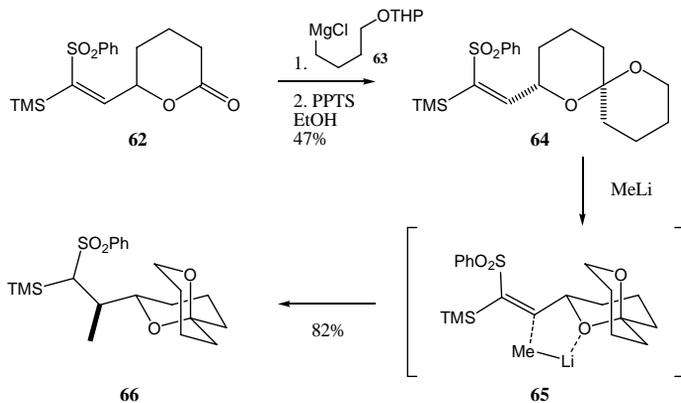


Schéma 25

Une méthode analogue a été utilisée par Barret²⁰ qui additionne le dianion **68** à la lactone **67** pour préparer l'intermédiaire **69**, un fragment important dans sa synthèse des Avermectines **69** (Schéma 26).

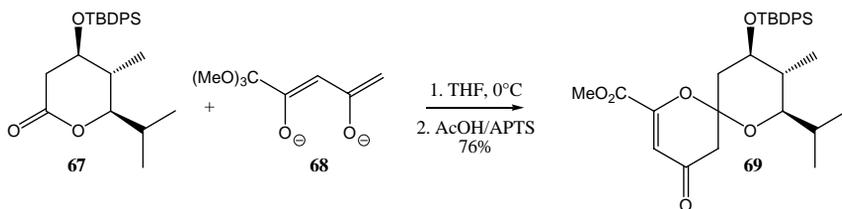


Schéma 26

¹⁹ Isobe, M. ; Ichikawa, Y. ; Masaki, H. and Goto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3607

²⁰ Barret, A. G. M. and Raynham, T. M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 26, 5615

Cette approche a aussi inspiré Scherkenbeck²¹ qui l'a adoptée pour la préparation d'analogues de la Milbémycine E afin d'établir des relations structure-activité pour Bayer® (Schéma 27).

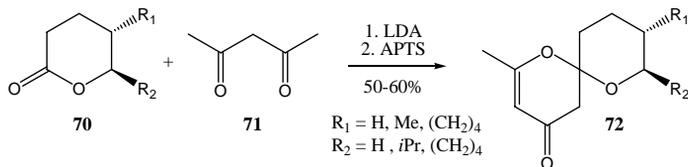


Schéma 27

L'addition de l'anion de la sulfone **73** sur une lactone, suivie d'un traitement en milieu acide, conduit à la formation des spirocétals **74** avec des rendements acceptables²² (Schéma 28).

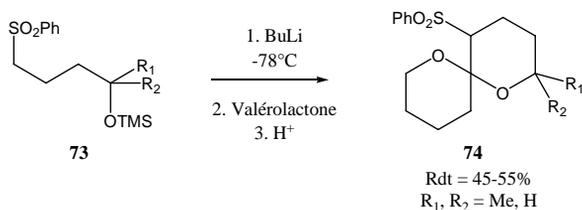


Schéma 28

Les organolithiens étant considérablement basiques et conduisant à l'énolisation indésirable de la lactone, Cohen²³ prépare et additionne le dicérieren **76** sur diverses lactones et le traitement acide consécutif génère les spirocétals désirés **77** avec des rendements correspondants modestes (Schéma 29).

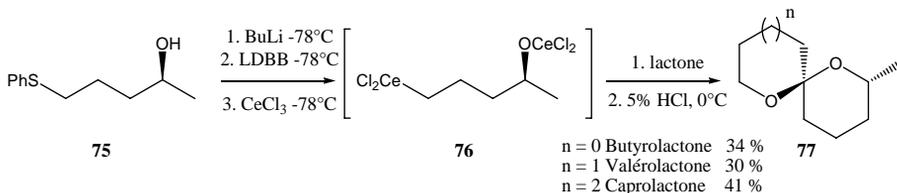


Schéma 29

Il apparaît donc clairement que cette voie de synthèse des spirocétals est probablement la plus courte. Toutefois, à quelques exceptions près, les rendements restent moyens. Un agent annelant nucléophile, mais non basique, devrait améliorer considérablement cette approche.

²¹ Scherkenbeck, J. and Wachendorff-Neumann U. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1719

²² Brimble, M. A. ; Officer, D.L. and Williams, G.M. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3609

²³ Cohen, T ; and Liu, H. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2022

2.3. Dérivés du dihydropyranne.

Comme dans le cas des additions sur lactones, l'utilisation de dérivés du dihydropyranne tire parti de la présence du premier cycle pour former sélectivement le second.

Amouroux²⁴ déprotone le DHP avec le BuLi et fait réagir l'anion résultant **78** avec un halogénure d'alkyle pour conduire au composé **79**. Celui-ci cyclise en milieu acide pour former le spirocétal **1** (Schéma 30).

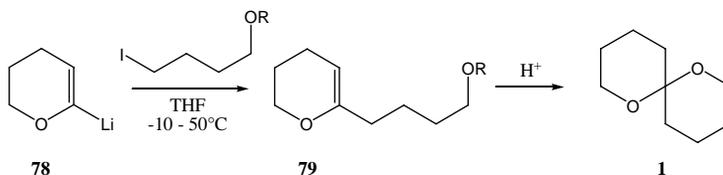


Schéma 30

L'anion phosphoré **81**, préparé au départ du DHP, est un excellent réactif pour la synthèse de spirocétals tels que **83**. Ley²⁵ fut l'un des premiers à utiliser l'oxyde de phosphine **81**, qui déprotoné au LDA à basse température, réagit avec un aldéhyde et mène au mélange des vinyl éthers endo et exo **82**. La cyclisation en milieu acide conduit au spirocétal **1** (Schéma 31).

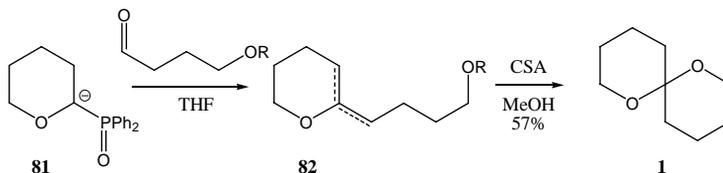


Schéma 31

Un autre dérivé du DHP a été utilisé par Craig²⁶, qui effectue initialement l'addition de l'anion de la sulfone **84** sur un époxyde. L'adduit **85** peut alors cycliser en milieu acide pour donner **86** sous forme de 3 diastéréoisomères (Schéma 32).

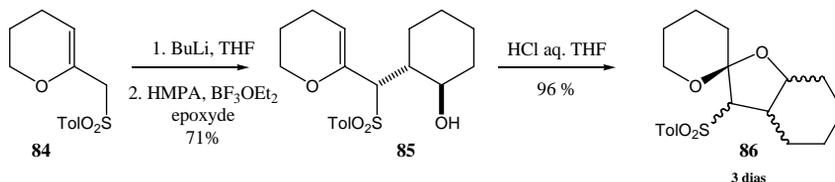


Schéma 32

²⁴ Amouroux, R. *Heterocycles*, **1984**, 22, 1489

²⁵ Ley, S.V. ; Lygo, B. ; Organ, H. M. and Wonnacott, A. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3825

²⁶ Craig, D.C. ; Edwards, G.L. and Sinclair, D.J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 563

Uchiyama²⁷ utilise une séléno-spiroannélation asymétrique pour obtenir des spirocétals diastéréoisomériquement enrichis. Le diséniure optiquement pur **92** est transformé en cation sélénium via chloration puis échange du chlorure pour le tétrafluoroborate. Le traitement du DHP **95** par le sélénium électrophile **93** permet d'obtenir le spirocétal **94** avec 91% de rendement et un excès diastéréoisomérique de 60% (Schéma 33).

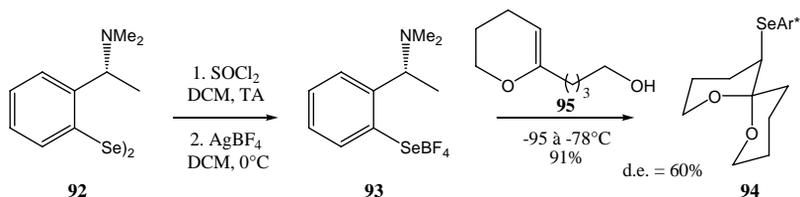


Schéma 33

L'iodo-spiroannélation est fort utilisée, comme dans la synthèse du noyau spirocétal **97** de la Spongistatine 1 décrite par Roush²⁸. Le DHP **96** cyclise en présence de N-iodo-succinimide avec 84% de rendement. Seul l'isomère **97** est obtenu (Schéma 34).

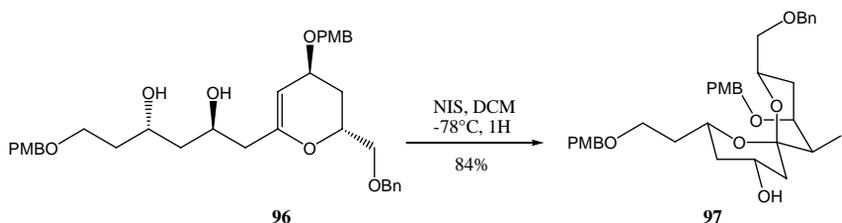


Schéma 34

L'oxydation d'un furane peut aussi conduire à la formation de spirocétals. DeShong²⁹, par exemple, emploie le 4-(2-furyl)-butanol **87** comme réactif de départ. La fonctionnalisation en ortho' de **87**, suivie d'une oxydation par le mCPBA, génère le précurseur de cyclisation **90**. Le spirocétal **91** est obtenu sous la forme d'un mélange 95:5 après traitement acide de **90** (Schéma 35).

²⁷ Uchiyama, M. ; Oka, M. ; Harai, S. and Ohta, A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1931

²⁸ Roush, W. and Holson, A. B. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3723

²⁹ DeShong, P. ; Waltermire, R.E. and Ammon, H.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1901

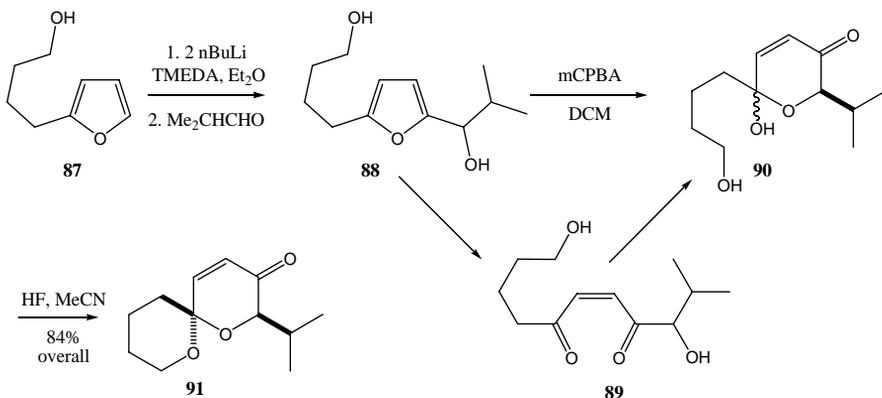


Schéma 35

Markò^{30,31} se sert de la réaction de Taddei-Ricci avec des lactols protégés pour préparer des précurseurs de spiroannélation. Cette condensation à trois composants permet d'obtenir le THP **101** avec 60% de rendement. La cyclisation s'opère soit en présence d'oxyde de mercure soit par électrochimie et le spirocétal **103** est obtenu avec un rendement global de 35% (Schéma 36).

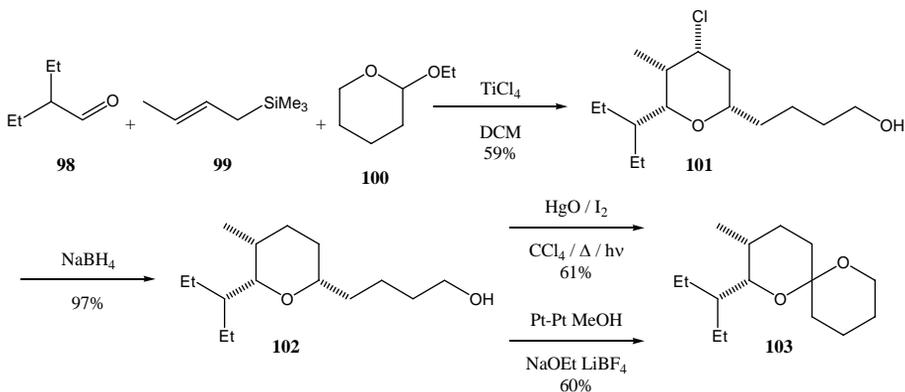


Schéma 36

³⁰ Markò, I.E. and Chellé, F. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2895

³¹ Markò, I.E. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4383

Les sucres peuvent aussi être transformés en spirocétals. Wardrop³² réalise l'insertion d'un carbène dans une liaison C-H et génère des spirocétals [4,5] **105** avec des rendements allant de 57 à 89% (Schéma 37).

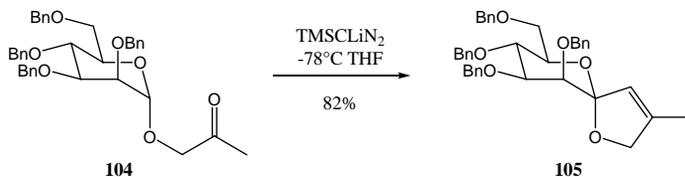


Schéma 37

Enfin, la réaction de Diels-Alder permet de fabriquer des spirocétals au départ d'exo-méthylène THP. Cette voie peut être illustrée par la préparation du noyau spirocétal **109** de la Reveromycine B par Rizzacasa³³ en 2000. La réaction d'hétéro-Diels-Alder thermique entre la butylacroléine **106** et l'éther d'énol **107** donne le spirocétal **108** avec 68% de rendement. Une contraction de cycle peut alors être effectuée par ajout de diméthylidioxyrane et traitement subséquent par une quantité catalytique de CSA (Schéma 38).

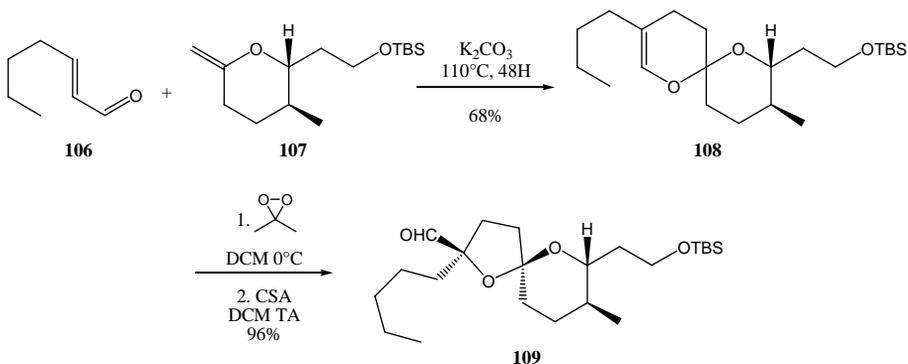


Schéma 38

³² Wardrop, D.J. ; Zhang, W. and Fritz, J. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 489

³³ Cuzzupe, A.N. ; Hutton, C.A. ; Lilly, M.J., Mann, R.K., Rizzacasa, M.A. and Zammit, S.C. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 191

3. Résultats.

3.1. Travaux antérieurs.

En 1991, notre laboratoire a décrit³⁴ une réaction à trois composantes permettant l'obtention d'éthers homoallyliques chiraux **113**. Cette réaction implique un éther silylé **111**, un carbonyle **110** et un allylsilane **112**. Très vite, il est apparu que connecter ces deux fonctionnalités dans un même fragment conduisait à de nouveaux agents annelants tels que **115**. Ceux-ci réagissent rapidement avec une large gamme de composés carbonylés pour engendrer les exo-méthylènes tétrahydropyrans **116** correspondants avec d'excellents rendements (Schéma 39).

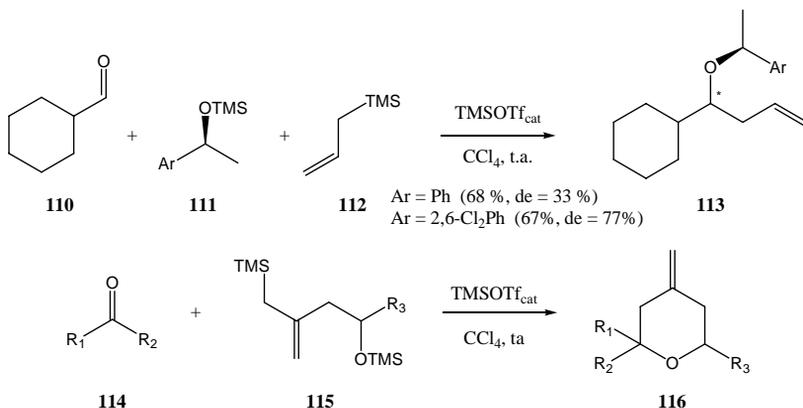


Schéma 39

Une revue récente³⁵ décrivant l'historique et les perspectives de ce type de réactions (appelées Silyl Modified Sakurai reaction [SMS], Intramolecular Silyl Modified Sakurai reaction [ISMS] et IntraMolecular Sakurai Cyclisation [IMSC]) a été publiée en 2005. Nous nous focaliserons donc sur l'application de cette méthodologie à la synthèse de spirocétals. En effet, lors des études sur ces composés, plusieurs types de dérivés carbonylés ont été testés : aldéhydes, cétones, (a)cétals, orthoesters, lactones et ortholactones. Tous réagissent efficacement, excepté les lactones qui doivent être activées sous forme d'ortholactones pour conduire aux spirocétals désirés.

³⁴ (a) Mekhafia, A. and Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4779-4782 (b) Mekhafia, A. and Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4783-4786 (c) Markó, I. E. ; Mekhafia, A. ; Bayston, D. J. and Adams, H. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2211-2213 (d) Mekhafia, A. and Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1799-1802 (e) Markó, I. E. ; Bayston, D. J. ; Mekhafia, A. and Adams, H. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1993**, 102, 655-661 (f) Markó, I. E. and Bayston, D. J. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 7141-7156 (g) Markó, I. E. ; Bailey, M. ; Murphy, F. ; Declercq, J.-P. ; Tinant, B. ; Feneau-Dupont, J. ; Krief, A. and Dumont, W. *Synlett*, **1995**, 123-126 (h) Markó, I. E. and Bayston, D. J. *Synthesis*, **1996**, 2, 297-304 (i) Krief, A. ; Dumont, W. ; Markó, I. E. ; Murphy, F. ; Vanherck, J.-C. ; Duval, R. ; Ollevier, T. and Abel, U. *Synlett*, **1995**, 123-126 (j) Markó, I. E. ; Mekhafia, A. ; Murphy, F. ; Bayston, D. J. ; Bailey, M. ; Janousek, Z. and Dolan, S. *Pure & App. Chem.*, **1997**, 69, 565-570 (k) Markó, I. E. and Plancher, J.-M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5259-5262 (l) Markó, I. E. ; Dumeunier, R. ; Leclercq, C. ; Leroy, B. ; Plancher, J.-M. ; Mekhafia, A. and Bayston, D. J. *Synthesis*, **2002**, 7, 958-972 (m) Leroy, B. ; Markó, I. E. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 8744-8752

³⁵ Jacques, T. ; Markó, I. E. and Pospisil, J. in "Multicomponent Reactions", **2005**, pp 398-452 Zhu, Jieping / Bienamyé, Hugues (eds.), ISBN 3-527-30806-7 - Wiley-VCH, Weinheim

L'utilité synthétique de la méthodologie décrite ci-dessus a été démontrée par une synthèse efficace et rapide d'une phéromone de mouche *Dacus Oleae* **120**. L'alcool homoallylique **118** réagit avec l'ortholactone **117** sous l'action d'une quantité catalytique de TMSOTf et conduit au spirocétal **119**. Le clivage oxydatif de la double liaison exocyclique suivi de la réduction subséquente au NaBH₄ de la cétone intermédiaire fournit rapidement la phéromone désirée **120** avec 62 % de rendement sur les 4 étapes (Schéma 40).

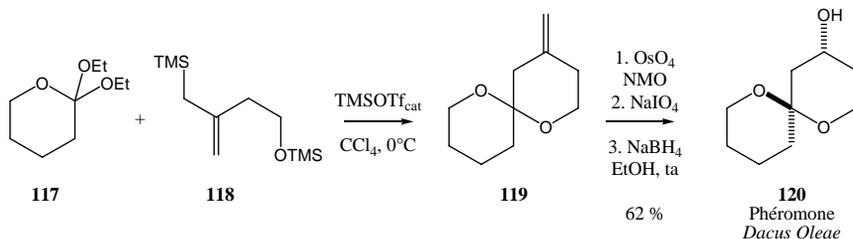


Schéma 40

L'ortholactone peut être préparée par réaction du sel de Meerwein avec la γ -valérolactone **121** et les alcools homoallyliques **125** sont préparés au départ de l'onéreux 2-chlorométhyl-allyl-triméthylsilane **122**.

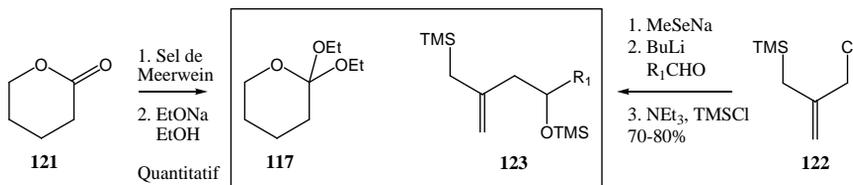


Schéma 41

Cette méthodologie versatile et convergente nous permet d'envisager un vaste champ d'applications, vu l'accès aisé à des aldéhydes et des lactones de structures variées (Schéma 42).

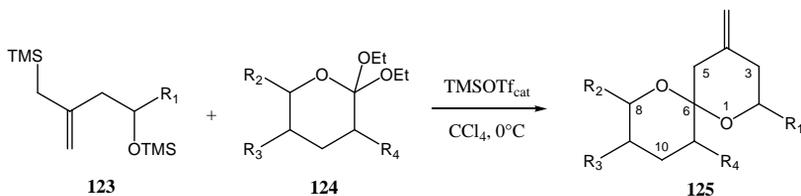


Schéma 42

De plus, la fonction exométhylène en position 4 nous permet d'introduire bon nombre de fonctionnalités avant ou après isomérisation de la double liaison exocyclique.

C'est nantis de ces résultats que nous nous sommes attelés à la synthèse de noyaux spirocétals.

3.2. Objectifs de la thèse.

Dans un premier temps, nous désirons étoffer cette méthodologie en l'étendant à une gamme variée d'aldéhydes et de lactones diversement substituées. Pour ce faire, un accès aisé aux alcools homoallyliques tels que **123** devient impératif. Une fois la méthodologie optimisée, nous l'appliquerons à la synthèse de phéromones simples **126**, puis au noyau spirocétal de la Milbémycine β 3 **141** (Schéma 43).

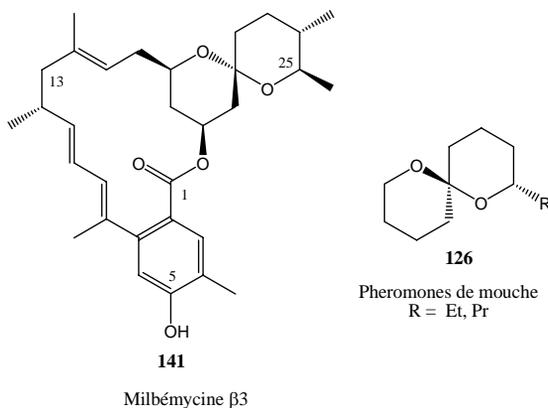


Schéma 43

Nous allons nous intéresser dans ce chapitre au développement de notre méthodologie ainsi qu'à la préparation des phéromones. Un chapitre complet sera consacré ultérieurement à la synthèse de la Milbémycine β 3 **141**.

3.3. Approche ISMS.

3.3.1. Synthèse d'alcools homoallyliques.

Quelques années après les premières publications sur les couplages SMS et ISMS, le Pr. A. Krief décrit une nouvelle voie de synthèse d'alcools homoallyliques³⁶. Cette méthodologie emploie le 3-chloro-2-(chlorométhyl)-1-propène **129** qui subit une double attaque nucléophile de méthylséléniate de sodium pour conduire au diséléniure **130** (Schéma 44). Tandis que le composé dichloré de départ **129** réagit avec des électrophiles pour conduire à des mélanges de mono et di-addition, le diséléniure **130** génère proprement le monoanion allylique. Celui-ci forme les adduits **131** avec différents électrophiles sans contamination par les produits de double alkylation.

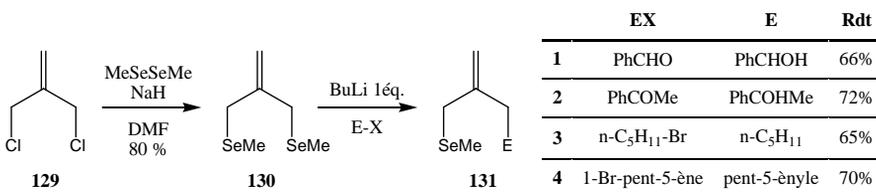


Schéma 44

L'alcool homoallylique **132** peut être efficacement transformé en hétérocycle **134** par addition d'iodure de méthyle et cyclisation en milieu basique (Schéma 45). Une première application de cette méthodologie conduit donc à des THF disubstitués.

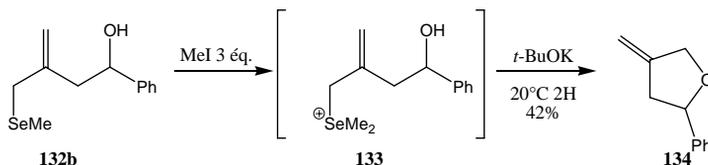
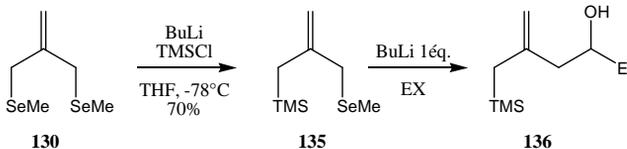


Schéma 45

Rapidement, une collaboration³⁷ s'est instaurée avec notre laboratoire, afin d'obtenir les alcools homoallyliques nécessaires pour les réactions ISMS à partir du diséléniure **130**. La première addition de BuLi suivie de chlorotriméthylsilane, génère **135** de manière efficace. L'ajout d'un second équivalent de BuLi génère l'anion allylique lithié qui, par capture avec différents types d'électrophiles conduit à **136** avec de bons rendements. Il est intéressant de noter que ces deux réactions peuvent être effectuées séquentiellement, dans le même réacteur (one-pot) et ce, avec d'excellents résultats (Schéma 46).

³⁶ Krief, A. and Dumont, W. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 657-660

³⁷ Krief, A.; Dumont, W., Markó, I.E.; Murphy, F., Vanherck, J.-C.; Duval, R.; Ollevier, T. and Abel, U. *Synlett*, **1998**, 1219-1222

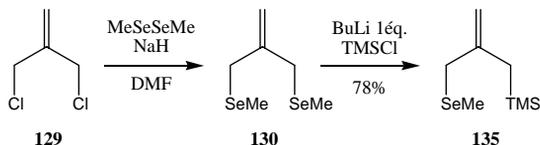


	E-X	Produit	Rdt*	E-X	Produit	Rdt*
1	PhCHO		70% (65%)	3		41%
2	PrCHO		66% (63%)	4		78% (71%)
5			80%	7		73%
6			87%	8		79%

* (Rdt one-pot)

Sch\u00e9ma 46

Avant de nous investir dans la synth\u00e8se de noyaux spiroc\u00e9tals, nous nous sommes tout d'abord attel\u00e9s \u00e0 reproduire ces r\u00e9sultats. Apr\u00e8s quelques balbutiements, nous sommes parvenus \u00e0 ma\u00eetriser la synth\u00e8se de l'agent de bis-allylation **135** (Sch\u00e9ma 47).



Sch\u00e9ma 47

Un s\u00e9chage minutieux du DMF et une bonne qualit\u00e9 du NaH utilis\u00e9 sont deux param\u00e8tres critiques pour obtenir de tr\u00e8s bons rendements en compos\u00e9 dis\u00e9l\u00e9ni\u00e9 **130**. Une simple purification sur gel de silice ou une distillation sous pression r\u00e9duite (pour les quantit\u00e9s plus importantes) suffit \u00e0 obtenir **130** avec une excellente puret\u00e9. La qualit\u00e9 du brut r\u00e9actionnel \u00e9tant souvent suffisante, nous nous sommes concentr\u00e9s sur la seconde r\u00e9action, \u00e9tape de transm\u00e9tallation-silylation.

Par souci de simplicité, nous avons choisi d'utiliser le BuLi comme agent d'activation de la fonction séléniée. En effet, il est plus stable que le MeLi, le *s*-BuLi ou le *t*-BuLi et le *n*-BuSeMe obtenu après réaction peut être facilement éliminé par distillation sous pression réduite. Malheureusement, nous avons rencontré de nombreux problèmes lors de ces transmétaillations. Ce n'est qu'après de nombreux essais que la qualité des bouteilles de 100ml de BuLi commercial a pu être mise en cause. Nous avons demandé au fournisseur les spécifications complètes du BuLi utilisé mais nous n'avons obtenu qu'une valeur de titrage qui oscillait, pour du BuLi 1.6M, entre 1,52 et 1,63M ! Une si faible différence de concentration n'explique pas les résultats erratiques que nous avons obtenus.

Nous avons titré nous-même plusieurs lots de BuLi et avons déterminé leur concentration. Celles-ci ne corrèlent en rien le manque de réactivité de notre composé de départ **130**. En effet, à titre identique, certains lots de BuLi ne conduisaient à aucune conversion, d'autres à des conversions partielles et quelques-uns parvenaient à la conversion totale. Il apparaît donc qu'une impureté ou un additif, présent dans certains lots de BuLi, inhibe ou promeuve la transmétaillation. A ce stade nous ignorons la nature de ce contaminant mais des études analytiques par spectrométrie Raman sont en cours. En utilisant des bouteilles de BuLi d'un litre, nous avons pu reproduire efficacement nos résultats.

Une fois la synthèse de l'agent allylant **135** réalisée, nous avons préparé différents alcools homoallyliques par une seconde addition d'un équivalent de BuLi suivie de l'ajout d'un équivalent d'aldéhyde (Schéma 48).

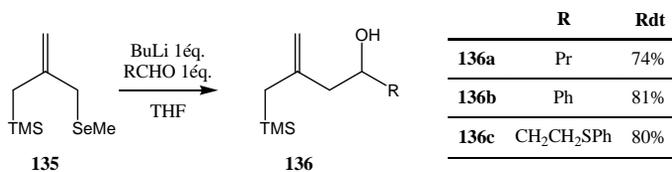


Schéma 48

L'aldéhyde nécessaire à l'obtention de l'alcool homoallylique **136c** a été facilement préparé par addition de thiophénol sur l'acroléine en présence d'une quantité catalytique de TEA³⁸. Une distillation permet d'isoler plus de 90% de ce sulfure qui est utilisé le plus rapidement possible pour éviter la dégradation classique de ce type d'aldéhyde *beta*-sulfuré.

³⁸ Vanherck, J.-C., *mémoire de licence*, 1997

L'addition de chlorure de triméthylsilyle, en présence de triéthylamine, aux adduits **136** nous a permis d'isoler les éthers silylés correspondants avec d'excellents rendements (Schéma 49).

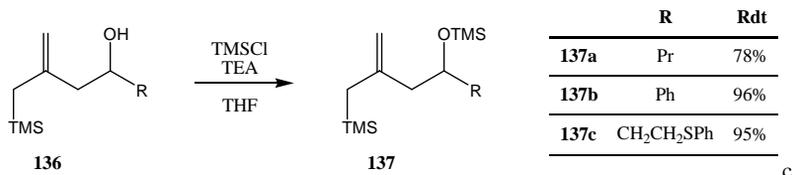


Schéma 49

Notons que ces séquences transmétallation/capture par un électrophile fournissent les adduits désirés avec une pureté suffisante que pour les engager directement dans la réaction suivante. Au départ de **130**, les éthers silylés **137** peuvent donc être préparés « one-pot » et une seule purification devient nécessaire.

Ayant donc reproduit avec succès la synthèse des allylsilanes **137**, nous nous sommes intéressés à la préparation des ortholactones, seconds précurseurs de cyclisation en spirocétals.

3.3.2. Synthèse d'ortholactones.

La préparation de l'ortholactone **139**, décrite par Kocienski³⁹, fut répétée par plusieurs laboratoires, dont le nôtre. L'instabilité et la difficulté de conservation de ce type de structure sont bien connues. Tous les récipients pouvant entrer en contact avec **139** doivent être prétraités par de l'ammoniaque ou une solution de MeOH/KOH pour éviter que l'acidité du verre ne provoque l'hydrolyse de l'orthoester **139** en hydroxyester correspondant **140** (Schéma 50).

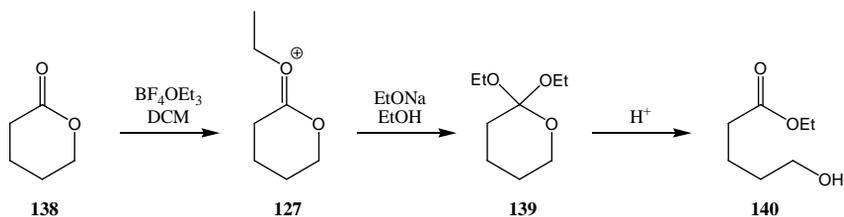


Schéma 50

Le sel de Meerwein **142**, donneur d'un groupement éthyle dur, est aussi très sensible à toute trace d'eau. Dès lors, nous avons décidé de préparer celui-ci fraîchement, ne faisant pas confiance à la qualité du sel commercial.

³⁹ Kocienski, P. J. ; Campbell, S. F. ; Street, S. D. A. et Yeates, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 2171

Nous avons suivi le mode opératoire de Meerwein⁴⁰ qui génère le sel par addition d'épichlorohydrine à une solution de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther diéthylique et avons obtenu **142** avec un excellent rendement, sous la forme d'un solide blanc (Schéma 51).

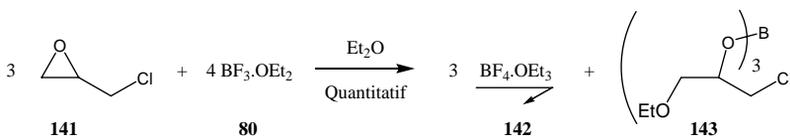


Schéma 51

L'étape suivante consiste à traiter la valérolactone **138** avec le sel **142** pour former un cation oxonium qui est alors consommé par l'addition d'une solution fraîchement préparée d'éthanolate de sodium dans l'éthanol. La formation du cation oxonium intermédiaire **127** a été détectée en RMN ^1H par observation du déblindage des hydrogènes en alpha de la fonction ester. Cependant, le manque de reproductibilité du traitement aqueux nécessaire à la fin de la réaction ne nous a jamais permis d'obtenir l'ortholactone **139** pure en quantité suffisante (Schéma 50).

Deux traitements post-réactionnels ont été tentés : l'un utilise l'ammoniaque et l'autre l'hydrogénocarbonate de sodium. Pour ce dernier, seul un essai fructueux a été réalisé sur une petite échelle (essai 1) et toute tentative de reproduction a échoué (essais 2-3). En utilisant l'ammoniaque, nous nous sommes heurtés à un problème de concentration de la solution qui n'a pu être résolu malgré le titrage de la solution d'ammoniaque. Le meilleur rapport obtenu est de 2:1 en faveur de l'ortholactone **139** (essai 5). Le Tableau 1 reprend quelques tests effectués.

Essai	Traitement	Remarques	139/140
1	NaHCO_3	Petite échelle (1 mmole)	92:8
2	NaHCO_3	Grande échelle (20 mmoles)	0:100
3	NaHCO_3	Identique à l'essai 1	0:100
4	NH_4OH	Diluée (~15%)	0:100
5	NH_4OH	Titree, diluée (15%)	2:1

Tableau 1

De plus, les diverses tentatives de distillation de l'ortholactone **139** se sont révélées infructueuses, des quantités non négligeables d'éthanol étant toujours présentes dans les différents distillats et/ou l'ortholactone **139** s'hydrolysant en hydroxyester **140**. Remarquons que lors de la lecture des modes opératoires publiés par les différents groupes, le passage concernant le traitement post-réactionnel est peu ou pas détaillé...

⁴⁰ Meerwein, H. *Org. Synthesis*, vol 46, 113

L'extrême sensibilité de l'ortholactone diéthylée **139**, couplée au manque de reproductibilité de sa synthèse, nous a incités à nous tourner vers une synthèse d'ortholactones décrite par Bodenbenner⁴¹ en 1959. La réaction de la lactone **138** avec l'épichlorohydrine, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ nous a fourni **144** avec un rendement quantitatif pour la butyrolactone et la valérolactone. Ces ortholactones ont été obtenues avec une excellente pureté et ce, sans utiliser de précautions particulières. Il est également intéressant de noter que **144** est bien plus stable et plus facile à conserver que **139** (Schéma 52).

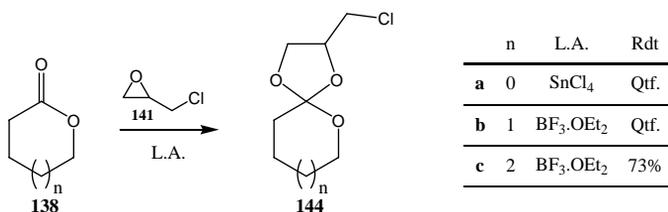


Schéma 52

3.3.3. Synthèse de spirocétals.

Si **144** est plus stable que **139**, encore fallait-il s'assurer que celui-ci réagisse bien en condensation ISMS. Nous avons donc testé la préparation de divers spirocétals au départ de l'ortholactone **144b** et de l'agent annelant **137**. A notre grande satisfaction, nous avons obtenu les adduits **145** désirés avec des rendements de l'ordre de 60 % (Schéma 53).

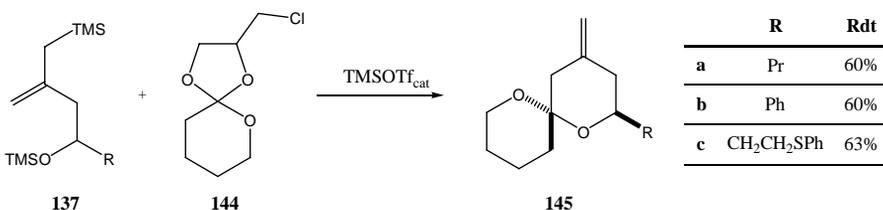


Schéma 53

Nous n'obtenons qu'un seul diastéréoisomère car notre cyclisation s'effectue en milieu acide. Ces conditions d'équilibre nous permettent d'isoler le composé thermodynamique.

Lors de séquences APT en RMN, le carbone spirocétal caractéristique, situé aux environs de 95ppm, possède une intensité très faible voire nulle. L'augmentation du DI à 4 secondes et du nombre de scan permet de faire apparaître le pic désiré. Une séquence carbone découplée fonctionne très bien avec un DI de 1s.

⁴¹ Bodenbenner, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 183

Nous avons également testé la réaction ISMS sur le triméthylorthoformate **146** et avons obtenu le lactol **147** avec un rendement quantitatif. Cette réaction intéressante ouvre une nouvelle voie d'accès excitante vers la préparation d'exo-méthylènetétrahydropyranes **148** de stéréochimie *anti*, inaccessibles auparavant par notre méthodologie ISMS.

Christophe Dubost, étudiant en doctorat dans notre laboratoire, a réalisé l'addition d'un groupement allyle à **147**, sous catalyse acide de Lewis. Il a ainsi obtenu le pyranne **148** sous forme d'un seul diastéréoisomère de configuration relative *anti* (Schéma 54).

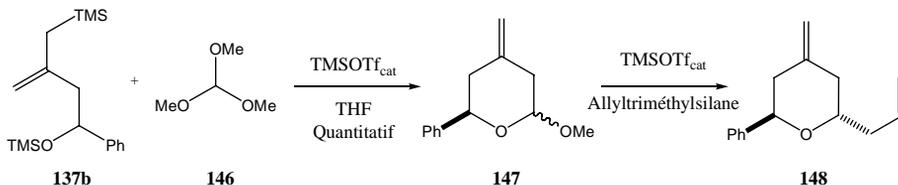


Schéma 54

Bien que cette méthodologie soit courte, efficace et reproductible, elle souffre de deux défauts majeurs : premièrement, la nécessité de protéger la fonction alcool afin d'éviter les sources de proton et deuxièmement, l'activation obligatoire de la lactone pour obtenir des rendements acceptables lors de la condensation ISMS.

Nous avons donc décidé de développer en parallèle une nouvelle méthodologie de synthèse de spirocétals, qui permettrait d'éviter les protections et de raccourcir les séquences tout en partant du même agent de bisallylation.

3.4. Approche alternative.

3.4.1. Débroussaillage⁴².

Dans un premier temps, nous nous sommes demandés s'il n'était pas possible d'obtenir les spirocétals désirés **145** directement au départ de la lactone **138**.

Nous avons donc mélangé la valérolactone **138** avec l'éther silylé **137b**, en présence d'une quantité catalytique de TMSOTf, à température ambiante. Nous n'avons hélas obtenu que 10% du spirocétal **145b** (Schéma 55). A plus basse température, la réaction n'a pas lieu et, à plus haute température, la valérolactone polymérise⁴³.

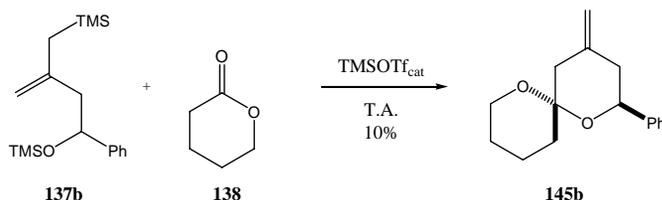


Schéma 55

Ces résultats décevants illustrent bien le manque de réactivité de la fonction lactone vis-à-vis de l'agent annelant **137b**.

Une alternative à notre stratégie ISMS est décrite dans le schéma 51. L'addition d'un équivalent de BuLi au diséléniure **130**, suivie de l'ajout d'un aldéhyde, devrait conduire au composé **132**. Celui-ci, par traitement avec deux équivalents supplémentaires de BuLi, suivi de l'addition de la valérolactone, nous mènerait à l'intermédiaire **149**. Le spirocétal désiré **145** serait obtenu après réaction de **149** avec un acide aqueux. L'addition d'un deuxième aldéhyde sur **132** avait déjà été décrite par le Pr. A. Krief³⁶.

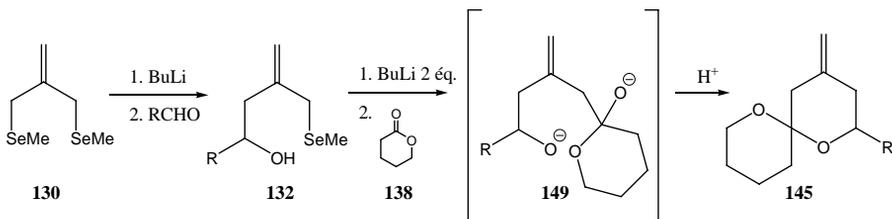
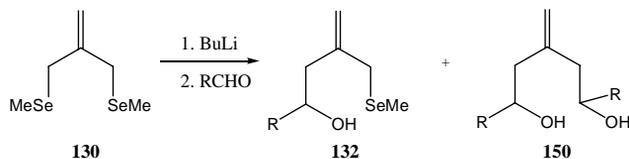


Schéma 56

Nous avons tout d'abord effectué la monoalkylation du composé disélénié **130** avec différents aldéhydes (Tableau 2).

⁴² Le travail décrit dans ce paragraphe a été réalisé en collaboration avec Mr Tomoya Myura, excellent étudiant japonais en stage dans notre laboratoire.

⁴³ Olah, G. A.; Wang, Q.; Li, X.; Rasul, G. and Prakash, G. K. S. *Macromolecules*, **1996**, 1857-1861



Essai	R	Conditions	M	132	150	130
1	Ph	-78°C, 30 min	0,67	34%	18%	
2	Ph	-78°C, 30 min	0,4	54%	11%	21%
3	Ph	-78°C, 30 min	0,25	61%	12%	19%
4	Ph	-78°C, 30 min	0,2	71%	7%	18%
5	Ph	-78°C, 30 min	0,1	66%	<5%	25%
6	Pr	-78°C 1h / 0°C 1h	0,2	53%	8%	23%
7	iPr	-78°C 1h / 0°C 1h	0,2	33%	11%	27%
8	Hex	-78°C 1h30 / -40°C 30 min / -20°C 30 min / 0°C 30 min	0,2	40%	12%	17%
9	Pr	-78°C, injection directe	0,1	62%	<5%	
10	Ph	-78°C, injection directe	0,1	73%	<5%	
11	CH ₂ CH ₂ SPh	-78°C, injection directe	0,1	70%	<5%	

Tableau 2

Comme l'indiquent ces résultats, nous avons remarqué que plus la concentration de la solution en produits de départ était élevée, plus le composé de dialkylation **150** était présent en quantité importante. Cette double réaction n'ayant pas été observée lors de l'addition de TMSCl, notre première hypothèse fut d'imaginer la participation d'un complexe ate **152** issu de l'attaque intramoléculaire de l'alcoolate formé sur la fonction allylméthylsélénure (Schéma 57).

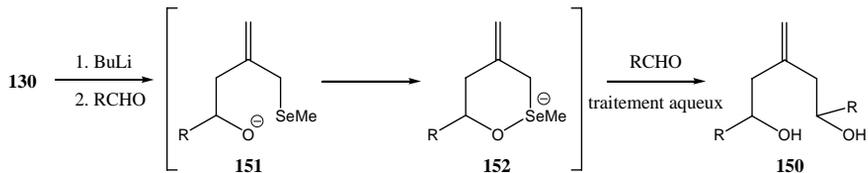


Schéma 57

Dans ce cas, un second aldéhyde pourrait réagir avec **152** et mener au diol **150**. A concentration élevée, une seconde addition intermoléculaire apparaissait plus favorisée. Pour tenter de corroborer cette hypothèse, nous avons réalisé l'expérience suivante : l'alcool **132b** a été mis en solution avec 1 équivalent de KH afin de générer le complexe ate postulé **152b**.

Ensuite, du benzaldéhyde a été ajouté afin de trapper ce dernier. Cependant, nous n'avons récupéré qu'un équivalent d'alcool benzylique ainsi que l'alcool **132b** de départ (Schéma 58).

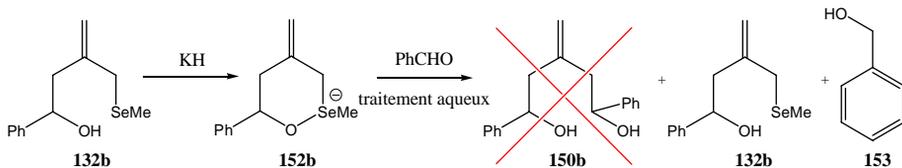


Schéma 58

Cette expérience nous signale que, soit la réduction du benzaldéhyde est plus rapide que notre réaction d'allylation, soit le complexe ate n'est pas formé. Une seconde tentative effectuée avec du BuLi n'a pas été plus concluante car nous n'avons récupéré que le composé de départ **132b**.

Une autre hypothèse a dès lors été formulée. En effet, la dilution a une importance extrême sur la quantité de diol **150** obtenue. Nous pouvons donc imaginer qu'à plus grande concentration, le dimère **154** de l'anion **153** se forme et réagisse statistiquement avec l'aldéhyde pour conduire à un mélange de l'alcool désiré **132**, du produit dialkylé **150** et du produit de départ **130** (Schéma 59).

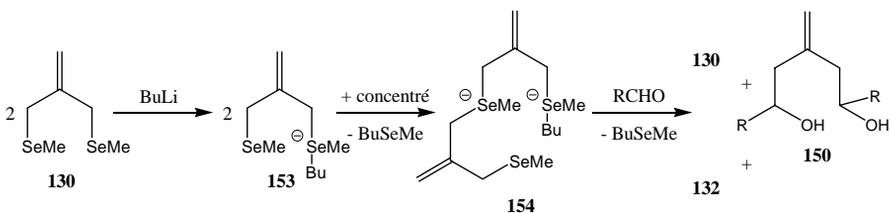


Schéma 59

Nous avons cherché à observer ces dimères (tri...) lors d'une réaction en tube RMN à -78°C . Malheureusement, les spectres enregistrés ne nous ont pas encore permis d'émettre le moindre commentaire.

Remarquons que lors de la synthèse de l'allylsilane **135** au départ du composé **130** (l'électrophile est le TMSCl au lieu d'un aldéhyde), l'échange Se-Li et la capture de l'allylthien résultant ont été effectués à des concentrations de l'ordre de $0,1 \text{ M}$. Dans ces conditions, le composé de diaddition est formé en quantité très faible.

Afin d'optimiser les rendements de cette réaction, nous avons décidé de remplacer le complexe ate par un agent allylant plus efficace. Une simple transmetalation, par du $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ par exemple, devrait générer l'allyltitane correspondant. De plus, l'utilisation d'un complexe de titane chiral pourrait conduire aux alcools homoallyliques et, par conséquent, aux spirocétals dérivés, sous forme énantiomériquement enrichie (Schéma 60).

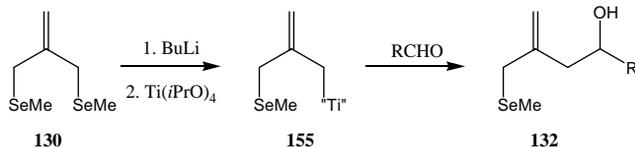
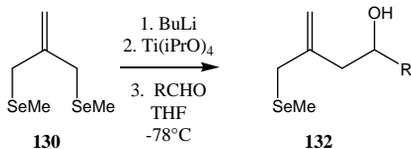


Schéma 60

Très rapidement, nous sommes parvenus à d'excellents résultats (Schéma 61). L'addition de butyllithium à -78°C sur le diséléniure **130**, suivie par l'injection directe de l'alcoolate de titane conduit à une solution hétérogène orange. Après 15 minutes, l'aldéhyde est additionné goutte à goutte et la solution peut remonter à température ambiante.



*addition sur la cyclopentanone

	R	Rdt
a	Pr	88%
b	Ph	92%
c	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SPh}$	94%
d	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	81%
e	CHCHCH_3	87%
f	Cyclopentyle*	71%
g	CH_2OBn	61%

Schéma 61

Il est important de noter qu'aucune trace du composé dialkylé n'a été observée.

Ces résultats encourageants nous ont tout de suite incités à tester une version chirale de cette réaction. Nous avons donc décidé, parmi la grande variété de métaux et de ligands à notre disposition, d'effectuer cette transformation⁴⁴ en utilisant l'agent d'allylation de Duthaler et Hafner⁴⁵.

⁴⁴ Yamamoto, Y. and Asao, N. *Chem.Rev.* **1993**, 2207

⁴⁵ a) Hafner, A. ; Duthaler, R. O. ; Marti, R. ; Rihs, G. ; Rothe-Streit, P. and Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 2321 b) Seebach, D. ; Beck, A. K. ; Imwinkelried, R. ; Roggo, S. and Wannacott, A. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 954

La protection du diéthyltartrate **156** est réalisée dans un Dean-Stark inverse et le brut obtenu est distillé pour fournir 92 % du diester **157**. L'addition de phényl-Grignard dans le diéthyléther à reflux conduit au diol **158** avec un rendement de 60% après une simple recrystallisation. Le résidu de cette purification a été concentré et une seconde recrystallisation permet d'obtenir une quantité supplémentaire de **158**. Enfin, l'addition de TiCpCl_3 dans le cyclohexane mène à **159** avec un rendement quantitatif (Schéma 62).

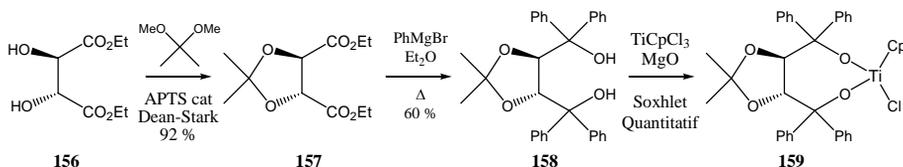


Schéma 62

Nous avons alors testé cet inducteur chiral dans la préparation de l'alcool homoallylique **132b**. Nos premiers tests furent très encourageants. Le Taddol **159**, bien que gêné par la présence d'un substituant en bêta, nous donne un excès énantiomérique de 42% avec un rendement correct de 60%. Le complexe commercial de bore, $\text{MeOB}(\text{ipc})_2$ ⁴⁶, plus tolérant avec les fonctions méthallyles, a permis d'obtenir **132** avec 55% d'excès énantiomérique et un rendement accru (e déterminé par GC chirale).

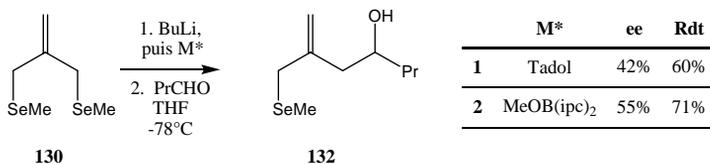


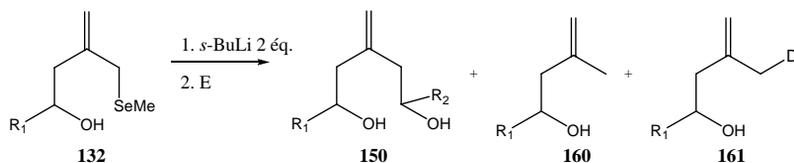
Schéma 63

Cependant, avant d'approfondir la version chirale de cette allylation, nous avons décidé de terminer le développement de notre méthodologie et d'accéder aux spirocétals.

Le docteur Grégory Binot, en stage post-doctoral dans notre laboratoire, a considérablement amélioré ces excès énantiomériques lors de la préparation de l'alcool homoallylique nécessaire à la synthèse totale de la Milbémycine $\beta 3$ (Chapitre C).

⁴⁶ Brown, H. C. ; Jadhav, P. K. and Perumal, P. T. *Tetrahedron. Let.*, **1984**, 25, 5111

La difficulté suivante consistait à contrôler la seconde alkylation du séléniure **132**. Dans un premier temps, nous avons testé l'addition d'un second aldéhyde sur le dianion de l'alcool homoallylique **132**.



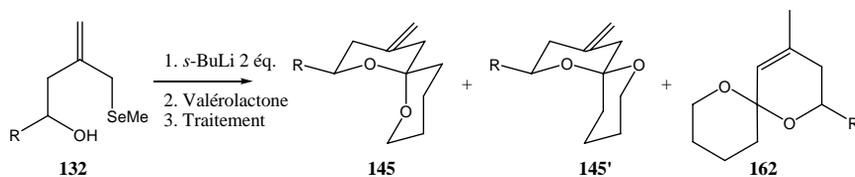
	R ₁	E	R ₂	Conditions	150	160/161
1	Ph	PhCHO	Ph	-78°C, 30 min / -78°C 5 min, 0°C 30 min	67 %	29 %
2	Ph	PhCHO	Ph	-78°C, 1h / -78°C 5 min, 0°C 30 min, TA 30 min	72 %	25 %
3	Ph	D ₂ O		-78°C, 1h / -78°C => TA 30 min		5% / 75%
4	Pr	PrCHO	Pr	-78°C, 1h / 0°C 1h	60 %	

Tableau 3

Après avoir additionné 2 équivalents de BuLi et attendu un certain temps, le dianion formé est mis en présence d'un électrophile. Enfin, nous avons laissé la solution remonter en température.

Comme le montre le Tableau 3, plus de 90 % de complexe ate est formé. Toutefois, sa réactivité n'est pas suffisante pour obtenir une conversion totale en diol **150**. Logiquement, un électrophile plus réactif, l'eau deutériée, donne un meilleur rendement en alcool **161**.

Avant d'effectuer diverses tentatives de transmétallation afin de pallier ce défaut de réactivité, nous avons testé la réaction de la valérolactone **138** avec notre dianion (Tableau 4).



	R	Conditions	Traitement	Rdt	145/145'/162
1	Ph	-78°C 1h, / -78°C 2h30, -40° 30 min, -20°C 30 min (160), 0°C 30 min	NH ₄ Cl, Et ₂ O, séché, concentré / HCN 1N TA 17H30	32 %	67 : 0,7 : 32
2	Ph	-78°C 1h, / -78°C 2h, -40° 30 min	HCl 1N 0°C => TA 3h	45 %	84 : 13 : 2
3	Ph	-78°C 1h, / -78°C 2h, -40° 30 min	HCl 1N 0°C => TA 10h	47 %	91 : 7 : 2
4	CH ₂ CH ₂ SPh	-78°C 1h, / -78°C 2h, -40° 30 min	HCl 1N 0°C => TA 10h	43 %	95 : 5 : -

Tableau 4

En utilisant les meilleures conditions définies lors de l'addition d'un second aldéhyde, nous nous sommes concentrés sur les températures de réaction et sur le traitement post-réactionnel. Nous avons obtenu le spirocétal **145** avec des rendements de l'ordre de 45%.

En outre, nous avons observé l'apparition du réactif désélénié **160**, ainsi que de grandes quantités de spirocétal **162**, issus de l'isomérisation de la liaison exocyclique, à des températures supérieures à -40°C . Enfin, une équilibration en milieu acide, lors du traitement post-réactionnel, nous a permis d'augmenter la sélectivité en faveur du spirocétal possédant les deux effets anomériques **145**.

Il est intéressant de remarquer que ce n'est pas le traitement acide qui provoque l'isomérisation. En effet, un temps de contact plus long avec l'HCl aqueux ne génère pas plus d'oléfine endocyclique. Cette observation suggère qu'une réaction compétitive procède à une température de l'ordre de -20°C en milieu basique. Il est à la fois intéressant de supprimer ce produit, mais aussi de l'obtenir exclusivement. En effet, le fragment ouest de l'acide Okadaïque **128** (Objectifs de la thèse, page 20) comporte le même type d'oléfine endocyclique.

Dans ce but, nous avons immédiatement tenté l'addition d'un excès de BuLi et avons laissé le mélange réactionnel remonter à température ambiante avant de verser la solution sur l'acide aqueux. De manière gratifiante, nous avons obtenu 47% du composé **162c**. Sa formation peut s'expliquer par l'isomérisation de l'intermédiaire **164** en présence de base, conduisant au système conjugué **165**.

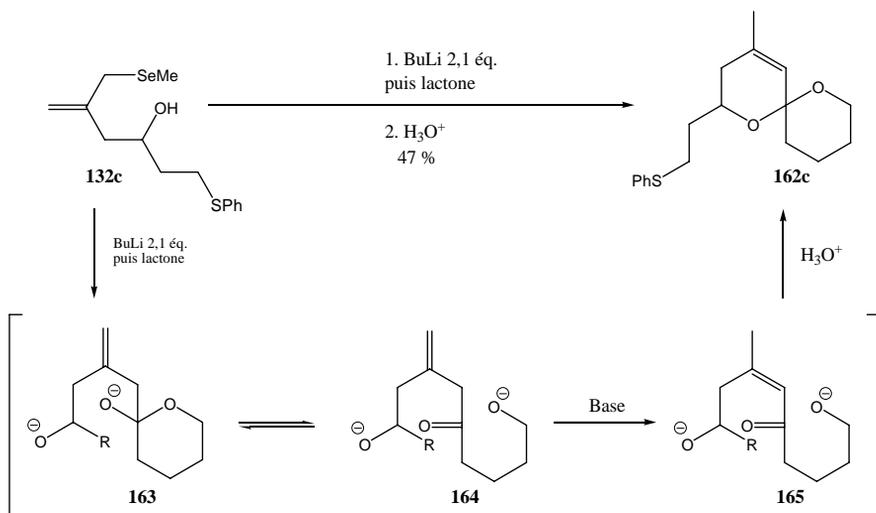


Schéma 64

Nous avons donc obtenu des rendements acceptables en spirocétals et nous pouvons, grâce au contrôle de la température, éviter la formation d'espèces indésirables et/ou obtenir l'isomère de position de la double liaison désiré.

3.4.2. Optimisation.

Nous nous sommes penchés sur l'optimisation de la spiroannélation et nous avons cerné plusieurs causes pouvant diminuer l'efficacité de notre méthodologie (Figure 1).

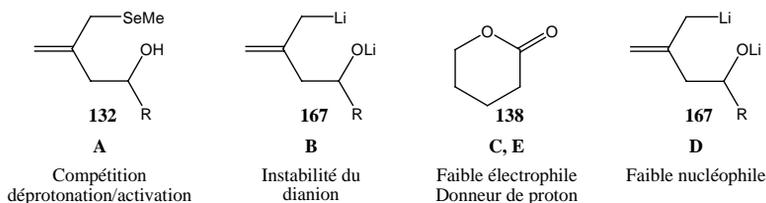


Figure 1

A. Le Pr. A. Krief nous a suggéré que l'attaque du butyllithium sur le sélénium pouvait être aussi rapide que la déprotonation de l'alcool **132**. Cette hypothèse pourrait expliquer la formation du principal sous-produit de la réaction (dianion protoné **160**).

B. La durée de vie du dianion **167** pourrait être courte. L'attente prolongée lors de sa formation peut provoquer sa dégradation et une transmetalation serait peut-être nécessaire pour le stabiliser sans le désactiver.

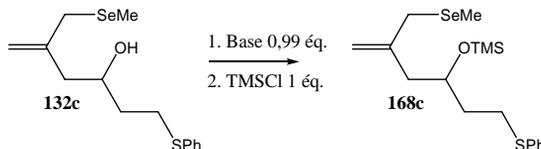
C. La lactone **138** n'est peut-être pas assez électrophile vis-à-vis d'un dianion **167** faiblement nucléophile (**D**). Dans ce cas, des tentatives d'activation de l'une ou l'autre fonction devrait nous permettre d'augmenter les rendements en aduit désiré.

E. Le dianion pourrait déprotoner la lactone et mener ainsi à l'apparition du composé désélénié **160**.

Nous avons donc cherché à vérifier toutes ces hypothèses en réalisant une série d'expériences qui devraient nous permettre de comprendre et d'améliorer notre méthodologie.

A. Compétition addition sur le sélénium / déprotonation.

Pour vérifier l'existence éventuelle d'une compétition entre la déprotonation et la formation du complexe ate, nous avons additionné 0,99 équivalent de base à l'alcool homoallylique **132c** et avons capturé le ou les anions formés par du TMSCl (tableau 5).



Essai	Base	Rdt	Commentaires
1	MeLi	> 95 %	
2	n-BuLi	> 95 %	
3	s-BuLi	> 95 %	
4	NaNH ₂	-	Pas de réaction
5	NaH	-	Pas de réaction
6	KH	-	Pas de réaction

Tableau 5

Nous avons testé 3 bases nucléophiles et trois bases peu nucléophiles. Les bases lithiées nous ont donné des rendements quantitatifs en alcool silylé **168c**. Par contre, les amidures ou les hydrures n'ont donné lieu à aucune conversion. Aucune réaction avec le sélénium n'a été détectée. Ces résultats, qui infirment notre première hypothèse, suggèrent que la déprotonation de **132c** est plus rapide que l'addition de l'organolithien sur le sélénium.

Il est utile de remarquer que le composé **168c** est un précurseur de cyclisation très intéressant. En effet, il éviterait la formation d'un dianion et permettrait toujours la cyclisation en milieu acide.

B. Instabilité du dianion.

Nous avons donc continué nos tests en utilisant ce nouvel agent d'annélation potentiel, **168c**. L'addition d'un équivalent de BuLi, suivie de l'ajout de la valérolactone, devrait conduire à l'intermédiaire **169c**. Celui-ci pourrait cycliser en spirocétal **145c** sous l'action d'un peu plus d'un équivalent de TMSOTf (Schéma 65).

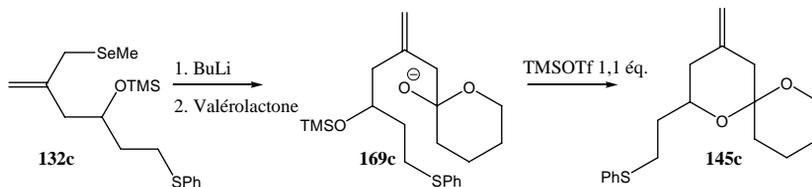


Schéma 65

Nous avons d'abord tenté d'isoler le ou les adduits de type **169** (diastéréoisomères ou produits d'ouverture). Malheureusement, le seul composé que nous avons pu isoler, avec de très bons rendements, est l'allylsilane **136**, issu d'un transfert du groupement silylé de l'alcool vers l'anion allylique moins stable que l'alcoolate (Schéma 66).

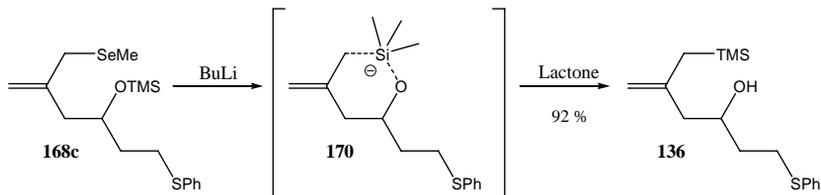


Schéma 66

Cette réactivité, bien que non surprenante, compromet notre approche. En effet, dans le complexe ate **170**, la nucléophilie de l'anion allylique est diminuée et une lactone n'est plus assez électrophile pour réagir. Ce complexe ate, qui existe avec le silicium, ne semble pas exister avec le sélénium comme montré lors de nos investigations sur la dialkylation (Schéma 58).

D'autres groupes protecteurs, résistants aux conditions basiques/nucléophiles et qui peuvent être enlevés en milieu acide, pourraient être testés. Toutefois, nous avons préféré abandonner cette voie afin d'éviter toute étape de « protection » supplémentaire.

Par contre, nous avons trouvé intéressant de converger vers l'approche ISMS en additionnant un deuxième chlorosilane sur l'anion **170**. En additionnant du TIPSCl sur l'anion dérivé de **168c**, nous avons obtenu un mélange ~1:1 des allylsilanes **171** et **171'**, confirmant ainsi l'existence du complexe ate (Schéma 67). En effet, le complexe **170** peut réagir avec le TIPSOTf soit sur le carbone allylique (formation de **171**), soit sur l'oxygène (obtention de **171'**).

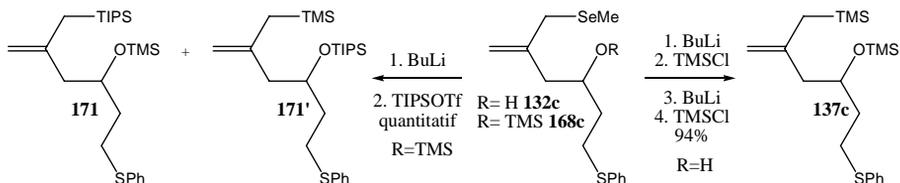


Schéma 67

Nous avons aussi effectué une double silylation de **132c** par le TMSCl pour conduire au composé **137c**, précurseur de la réaction ISMS. Cette silylation peut être réalisée one-pot au départ de l'alcool homoallylique non protégé **132c**. L'allylsilane **137c** est alors obtenu avec 94% de rendement.

B. C. D. Stabilité, nucléophilie, électrophilie.

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus (3.4.2. Optimisation, page 35), la transmétalement de notre dianion lithié vers d'autres métaux serait une bonne solution pour palier plusieurs problèmes liés à notre méthodologie. En effet, il nous faut augmenter la nucléophilie de notre dianion, tout en diminuant sa basicité. Alternativement, à basicité et nucléophilie réduites, pourrait correspondre une augmentation de l'électrophilie de la lactone.

Nous rappelant de l'exemple de Cohen (Schéma 29), nous avons sélectionné le CeCl_3 et un acide de Lewis plus puissant, tel que le TiCl_4 , qui permettrait l'activation simultanée du dianion et de la lactone. Dans le cas du CeCl_3 , nous n'avons obtenu que des produits de dégradation. Le premier essai de couplage employant du TiCl_4 nous semblait prometteur : 12% du spirocétal **145c** désiré étant obtenu. Malheureusement, toute tentative d'optimisation subséquente de cette réaction n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats (Tableau 6).

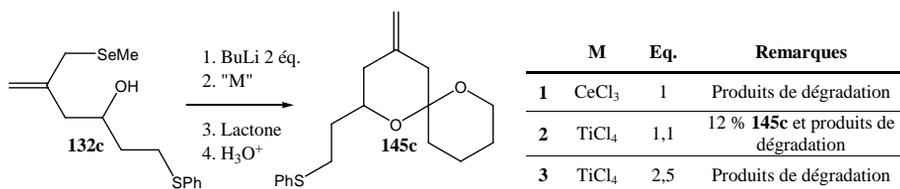


Tableau 6

Enfin, nous avons analysé le déroulement de la réaction par GC et nous avons remarqué que le dianion se dégradait assez rapidement à -78°C . Nous avons donc additionné le BuLi lentement contre la paroi du ballon à -78°C puis additionné de suite la lactone fraîchement distillée. Pour notre plus grande joie, nous avons obtenu 55% du spirocétal **145c** désiré et 35% de produit de départ **132c**. Ce résultat est très encourageant et nous pouvons espérer optimiser les conditions davantage afin d'obtenir un rendement encore supérieur en spirocétal **145c** (Schéma 68).

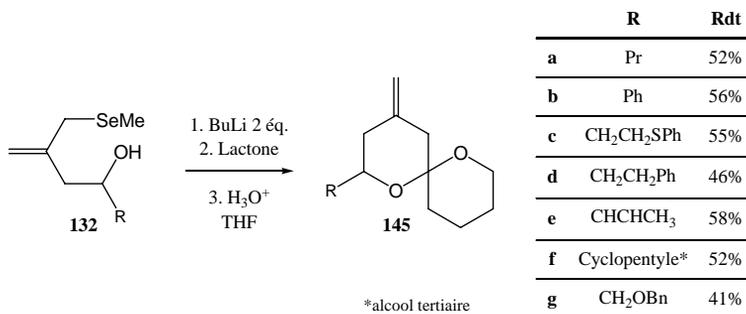


Schéma 68

E. Donneur de proton.

Durant toutes nos tentatives d'addition du dianion lithié **171c** à la valérolactone, nous nous sommes demandés si une déprotonation de celle-ci, compétitive à l'addition allylique, ne pouvait pas être responsable de l'intermédiaire **161** obtenu. Bien que l'acidité des protons d'une lactone (pKa ~26) soit faible, un allyllithien est capable de la déprotoner. Dans notre cas, nous sommes en présence d'un complexe ate de sélénium dont nous ne connaissons pas la basicité.

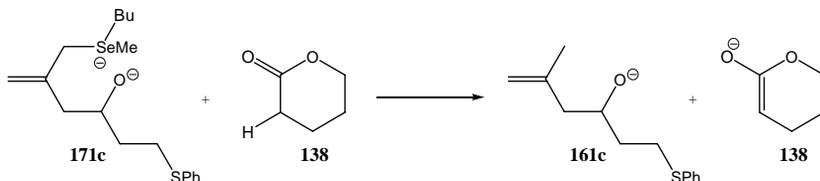


Schéma 69

Ce n'est que récemment que, Benoît Driesschaert⁴⁷, sous la supervision du Dr Bernard Leroy, a procédé à une expérience des plus intéressantes concernant cette déprotonation (Schéma 70).

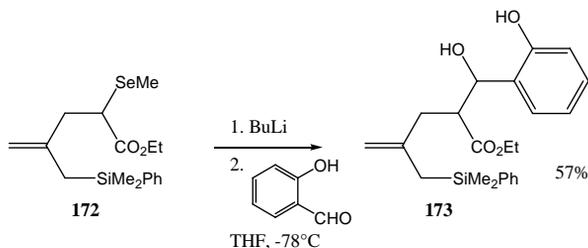


Schéma 70

Bien que le complexe ate formé ne soit pas identique au nôtre, la basicité du lithien correspondant semble faible. En effet, l'obtention du produit aldol malgré l'acidité du phénol nous porte à croire que le complexe ate est très peu basique mais reste cependant assez nucléophile que pour s'additionner sur l'aldéhyde. Ce type de composés est maintenant sous investigation par le Dr. Bernard Leroy.

Concernant la déprotonation de notre lactone, il nous semble logique que si le complexe ate au pied d'un ester ne peut déprotoner un phénol, celui au pied d'une oléfine ne pourra pas déprotoner une lactone. Toutefois, cette supposition doit être vérifiée expérimentalement, par exemple en utilisant la valérolactone α - α -dideudétéiée.

⁴⁷ Driesschaert, B. *Mémoire de licence*, 2005

Il semblerait donc que ce soit le manque de réactivité de la lactone par rapport à la nucléophilie modeste du dianion qui soit l'étape limitante de notre méthodologie. La littérature nous apprend également que l'addition directe d'anions sur les lactones n'a jamais conduit à des rendements élevés, sauf cas particuliers. Notre méthodologie fournit donc des rendements tout à fait honorables, et reste l'une des approches les plus courtes et convergentes pour la préparation de spirocétals (Schéma 71).

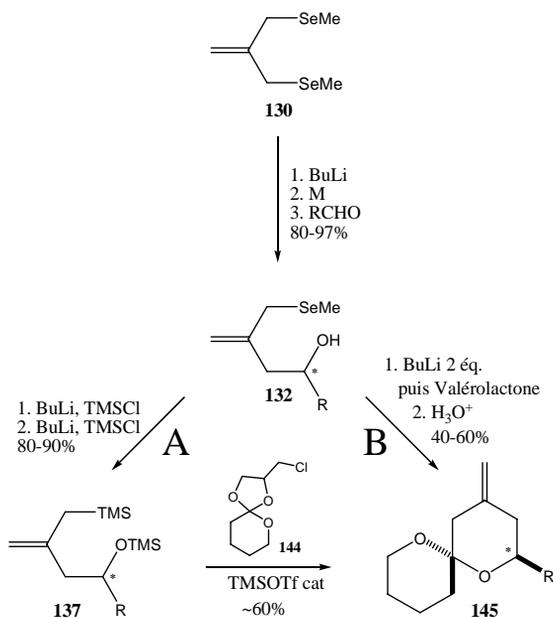


Schéma 71

La double substitution séquentielle du diséléniure **130** fournit, avec de bons rendements, les spirocétals **145** en seulement 2 ou 3 étapes. L'accessibilité des aldéhydes et des lactones ouvre la porte vers la préparation d'une multitude de spirocétals polysubstitués.

3.5. Synthèse de phéromones.

On réserve le terme de « phéromone », du grec *pherein* (transporter) et *hormân* (exciter), aux signaux chimiques intervenant dans la communication intraspécifique. Il a été introduit en 1959 par Karlson et Lüscher, qui en ont donné la définition suivante : « Une phéromone est une substance (ou un mélange de substances) qui, après avoir été sécrétée à l'extérieur par un individu (émetteur), est perçue par un individu de la même espèce (récepteur) chez lequel elle provoque une réaction comportementale spécifique, voire une modification physiologique. »

La présence de phéromones a été mise en évidence dans tout le règne animal, principalement chez les insectes où l'émission de phéromones volatiles, véhiculées par l'air, rend plus facile l'isolement et l'étude de ces substances. Il n'en est pas de même chez les autres invertébrés, particulièrement ceux qui vivent en milieu aqueux et qui peuvent ainsi utiliser des phéromones de haut poids moléculaire, difficiles à identifier.

La découverte en 1960 du bombykol, phéromone sexuelle émise par la femelle du ver à soie et attractive pour le mâle, a conduit à une véritable explosion des recherches sur les phéromones d'insectes. À ce jour, 235 phéromones sexuelles attractives ont été isolées chez les lépidoptères (papillons), 17 chez les diptères (mouches, moustiques) et 22 chez les coléoptères (coccinelles), pour qui l'on connaît également autant de phéromones d'agrégation.

Les autres ordres ont été beaucoup moins explorés, mais on a décrit plusieurs phéromones sexuelles d'homoptères (pucerons et cochenilles), de dictyoptères (blattes) et d'hyménoptères. Les phéromones d'alarme et de piste ont surtout été étudiées chez les termites et les fourmis.

Chez l'homme, la prépondérance prise par la vision et le langage dans les mécanismes de reconnaissance entre individus a dramatiquement diminué le rôle de l'olfaction, et si l'homme a toujours utilisé des parfums, c'est précisément pour dissimuler ses propres odeurs corporelles. Notre civilisation a de plus généralisé l'utilisation des déodorants et nous ne sommes plus habitués à reconnaître l'« autre » par son odeur.

Toutefois, les éthologistes ont vérifié, que des nourrissons étaient capables de reconnaître l'odeur de leur propre mère.

On a pu ainsi montrer que certaines substances à signification sexuelle chez les animaux, comme l'androstérone (phéromone du ver rat), sont perçues différemment par la femme et par l'homme, et que cette différence disparaît chez les femmes qui prennent des contraceptifs. Enfin, des anomalies graves de la perception olfactive s'accompagnent d'anomalies sexuelles, voire d'infantilisme génital chez les deux sexes. Si, à l'heure actuelle, s'il n'est pas possible d'établir de façon irréfutable l'existence de phéromones chez l'espèce humaine, tout laisse supposer qu'elles ont dû jouer un rôle important chez l'homme primitif.

De nombreuses phéromones d'insectes possèdent le motif spirocétal [5,5], sujet de notre étude (Tableau 7).

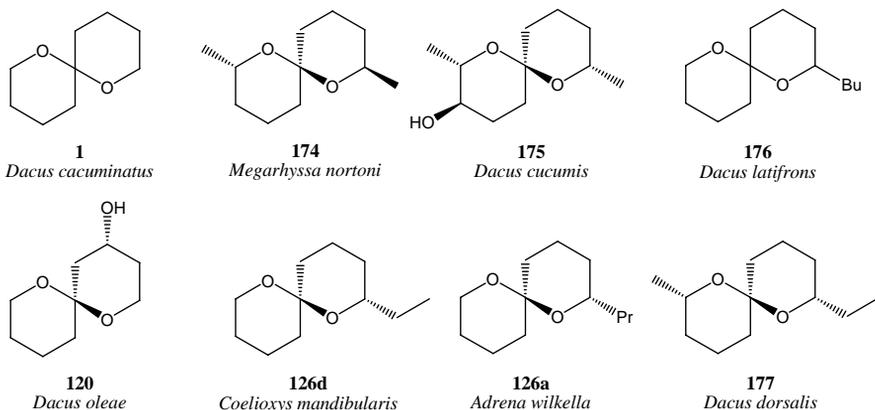


Tableau 7

L'alcool **120** a déjà été préparé par notre laboratoire en utilisant la méthodologie ISMS⁴⁸.

Afin de nous familiariser avec la réactivité des spirocétals avant de nous attaquer à des molécules plus complexes, nous avons décidé de préparer quelques phéromones simples via un nombre d'étapes le plus petit possible. Les candidats ne manquant pas, nous avons choisi de nous concentrer sur les spirocétals **126a** et **126d**. Au départ du composé **145**, facilement accessible par notre nouvelle méthodologie, une simple oxydation de la double liaison exocyclique et une réduction subséquente de la cétone devraient conduire aux structures **126a** et **126d** recherchées (Schéma 72).

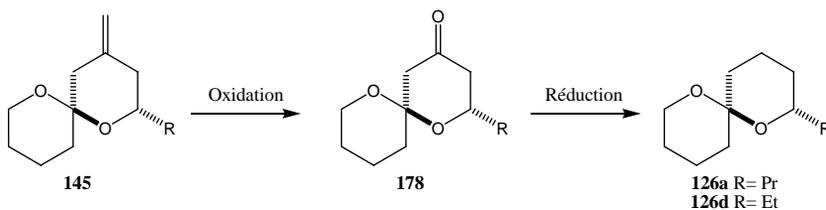


Schéma 72

⁴⁸ Markó, I. E.; Mekhafia, A.; Murphy, F.; Bayston, D. J.; Bailey, M.; Janousek, Z. and Dolan, S. *Pure & App. Chem.*, **1997**, *69*, 565-570

Etant en possession du spirocétal **145a**, nous avons engagé celui-ci dans une réaction d'oxydation des plus classiques⁴⁹, utilisant le *tétra*-oxyde d'osmium en présence de periodate de sodium, dans un mélange THF/eau. Nous avons isolé la cétone **178a** avec un rendement de 68% (Schéma 73).

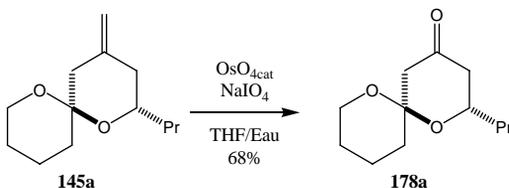


Schéma 73

Nous avons ensuite voulu réduire la cétone en méthylène, et ce, en un minimum d'étapes. Cependant, la cétone **178a** est relativement instable. Des traces d'acide peuvent initier un équilibre qui, bien que défavorisé, pourrait générer le cation oxonium **179** qui se décomposerait en produits secondaires non désirés (Schéma 74).

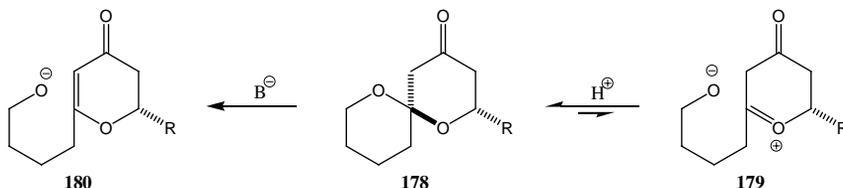


Schéma 74

Un milieu basique suffisamment fort pourrait, quant à lui, promouvoir l'apparition de l'énone **180** et mener à d'autres produits de dégradation.

Après une brève revue de la littérature concernant ce type de transformation, nous nous sommes d'abord intéressés à des réductions conduisant au méthylène en une seule étape. Parmi les trois conditions les plus prometteuses⁵⁰, deux nous semblaient viables. En effet, le tris(pentafluorophenyl)borane utilisé dans la référence 50a, bien que très efficace, est très onéreux (127€/g) et extrêmement acide. Nous l'avons donc rejeté. Deux autres options ont été testées, toutes les deux employant une hydrazone.

⁴⁹ Pappo, R. ; Allen, D. S. ; Lemieux, R. U. ; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 478

⁵⁰ a) Chandrasekhar, S. ; Raji Redy, Ch. and Nagendra Babu, B. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9080-9082 b) Hutchins, R. O. ; Maryanoff, B. E. and Milewski, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1793-1794 c) Koft, E. R. and Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2115-2121

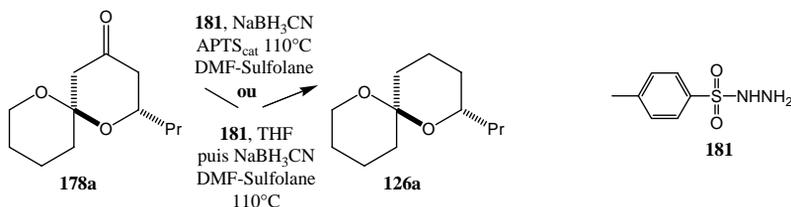


Schéma 75

Initialement, nous avons additionné la tosylhydrazine, une quantité catalytique d'APTS et le cyanoborohydrure à notre cétone **178a**, dans un mélange 1:1 DMF/Sulfolane à reflux. Le composé de départ a été totalement détruit, sans doute à cause des conditions acides.

Dans un second temps, nous avons tenté de former l'hydrazone en l'absence d'acide puis de réduire celle-ci *in-situ*. Malheureusement, nous n'avons pu initier cette première transformation et nous n'avons récupéré que le produit de départ.

Nous nous sommes donc tournés vers des méthodes en deux étapes ; les plus connues passent par la formation d'un dithiane suivie par une réduction au nickel de Raney.

Nos diverses tentatives pour obtenir les composés soufrés ont toutes échoué (P_4S_{10} ⁵¹, réactif de Lawesson⁵², dithiol⁵³, dithioéther silylés⁵⁴). Les tentatives de transformations de **178a** en thione **83** n'ont conduit qu'à la dégradation complète du produit de départ tandis que les essais de préparation du dithiolane **121** n'ont jamais mené à la moindre conversion (Schéma 76).

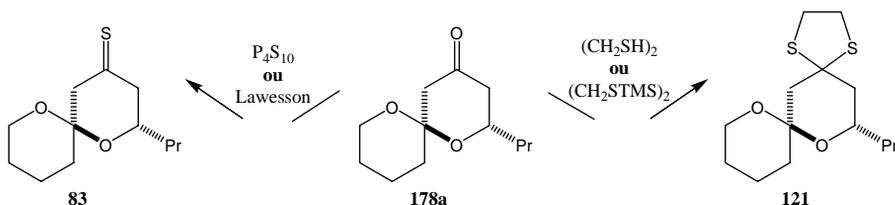


Schéma 76

Des tests similaires ont été réalisés sur la cétone **182** issue de l'oxydation en deux étapes de l'oléfine **145c** (Schéma 77).

⁵¹ Kuehne, M. E. ; Bornmann, W. G. ; Earley, W. G. and Markó, I. E. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2913

⁵² Cava, M. P. and Levinson, M. I. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5061-5087

⁵³ Wilson, S. R. ; Georgiadis, G. M. ; Khatri, H. N. and Bartmess, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3577

⁵⁴ Majetich, G.; Behnke, M. and Hull, K. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3615-3618

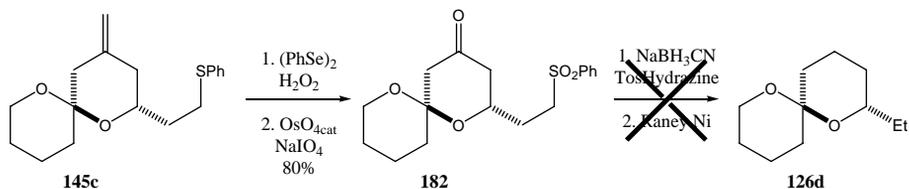


Schéma 77

L'oxydation du soufre en sulfone⁵⁵ suivie de la réaction de Lemieux-Johnson nous a donné de bons rendements en sulfone **182**. Toutefois, les diverses tentatives de transformation de **182** en hydrazone correspondante se sont toutes soldées par des échecs, excepté la plus simple : sans catalyseur ! En effet, l'hydrazone se forme spontanément dans le méthanol et l'action de NaBH_4 au reflux permet d'isoler la phéromone **126a** avec un rendement non optimisé de 22%.

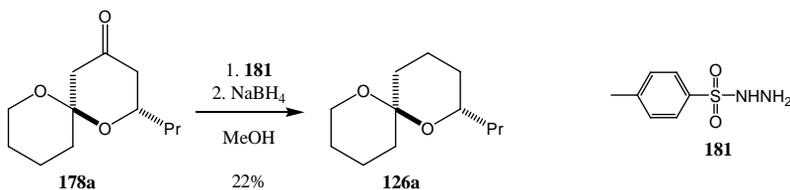


Schéma 78

⁵⁵ Reich, H. J. ; Chow, F. and Peake, S. L. *Synthesis*, **1978**, 299 b) Edwards, M. P. ; Ley, S. V. Lister, S. G. ; Palmer, B. D. and Williams, D. J. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3503

4. Conclusions et perspectives.

Initialement, nous avons tenté de reproduire les conditions ISMS pour la préparation de spirocétals. Dans ce but, nous avons préparé les alcools homoallyliques **137**, en 3 étapes au départ du synthon **130**. Cette séquence efficace et versatile utilise des réactifs facilement accessibles. De plus, nous avons montré que l'addition de l'anion de **135** pouvait être effectuée sur des aldéhydes et des cétones et que la séquence entière ne requérait que deux opérations unitaires (Schéma 79).

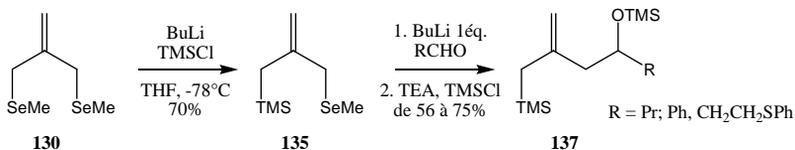


Schéma 79

Après quelques déboires avec la préparation des diéthylortholactones, nous avons réussi à mettre au point de bonnes conditions pour la synthèse d'ortholactones cycliques en utilisant les conditions de Bodenbenner⁴¹ et l'épichlorohydrine (Schéma 80).

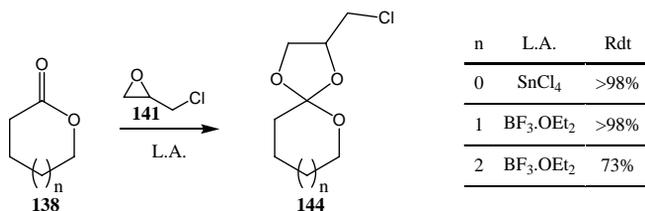


Schéma 80

Nous avons dès lors opposé ces précurseurs aux éthers silylés homoallyliques en présence d'une quantité catalytique de TMSOTf. La réaction ISMS a pu être réalisée proprement et a fourni les spirocétals **145** avec des rendements corrects (Schéma 81).

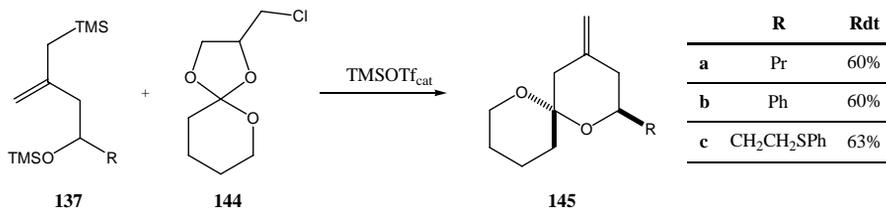


Schéma 81

Cette méthodologie nous permet donc de préparer des exo-méthylène spirocétals [5,5] en 4 étapes linéaires (5 au total) au départ du composé disélénié **130**, et ce, en utilisant uniquement des produits commerciaux ou aisément accessibles.

Ces conditions maîtrisées, nous avons décidé d'investiguer une nouvelle voie qui, en théorie, devait nous permettre d'atteindre les mêmes résultats mais en deux étapes seulement.

Cette approche débute par l'alkylation directe du composé bis-sélénié **130**. Après optimisation des conditions, nous avons obtenu d'excellents rendements en alcools homoallyliques **132** (Schéma 82).

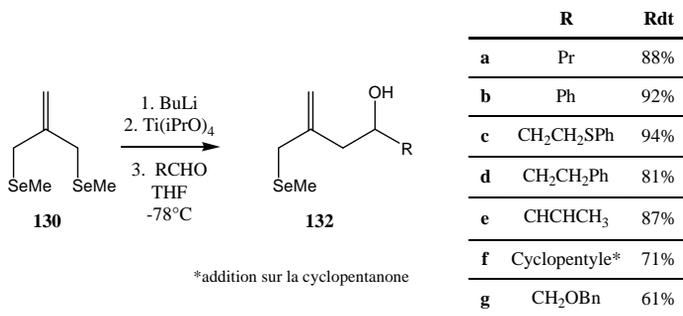


Schéma 82

Nous avons ensuite additionné deux équivalents de butyllithium à **132** et le dianion formé a réagi avec la valérolactone. Un traitement post-réactionnel acide a conduit à des rendements corrects en spirocétals **145** (Schéma 83).

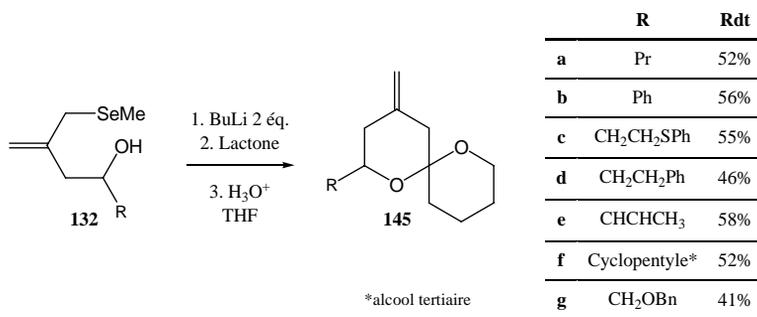


Schéma 83

Nous avons donc mis au point une nouvelle méthodologie pour la préparation de spirocétals polysubstitués en un minimum d'étapes. Une version chirale de la synthèse des alcools homoallyliques a été ébauchée (55% ee), que nous discuterons plus en détails dans le chapitre concernant la synthèse de la Milbémycine β3.

Un seul diastéréoisomère du spirocétal **145** est isolé ; il s'agit de celui dont le groupement R se trouve en position équatoriale et dans lequel les oxygènes maximisent les effets anomériques.

Dans l'avenir, nous pourrions étendre la méthodologie à quelques aldéhydes et cétones bien choisis ainsi qu'à d'autres lactones de substitution et de tailles différentes, rendant accessibles les spirocétals [5,4] et [5,6].

Nous sommes aussi capables de préparer exclusivement l'isomère endocyclique de **145c**, **162c**, par ajout d'un excès de base à des températures supérieures à -40°C (Schéma 84).

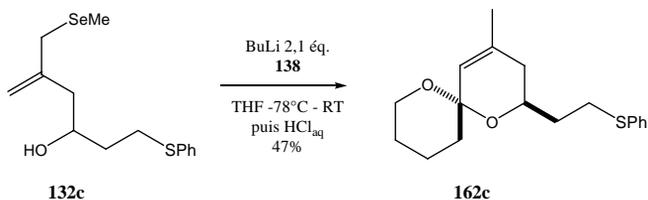


Schéma 84

Le sous-produit de notre spiroannélation est l'alcool désélénié **160**. Nos études semblent démontrer que son apparition est due à un manque de réactivité de la lactone par rapport au complexe ate **183** (Schéma 85). Des tests plus poussés de transmétallation pourraient peut-être conduire à des rendements plus attractifs en spirocétals **145**.

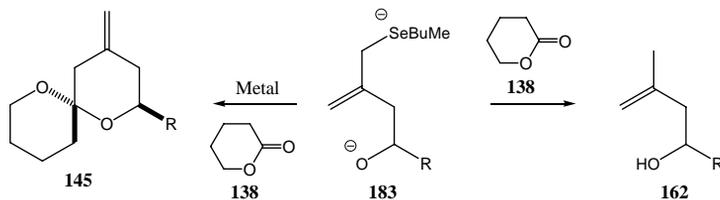


Schéma 85

Nous pensons que l'alcoolate est partiellement responsable de ce manque de réactivité et des mauvais résultats obtenus lors des transmétallations. Une solution pourrait consister à former le complexe ate avec un autre réactif que le BuLi. L'addition de MeMgBr, par exemple, conduirait à l'allylmagnésien correspondant qui s'additionnerait mieux sur les lactones.

Ce problème pourrait aussi être évité si nous inversons la séquence d'addition des électrophiles. En effet, si nous parvenons à créer un composé comportant deux fonctions allylantes bien distinctes, la première pourrait s'additionner efficacement sur la lactone et la seconde plus facilement sur un aldéhyde (Schéma 86).

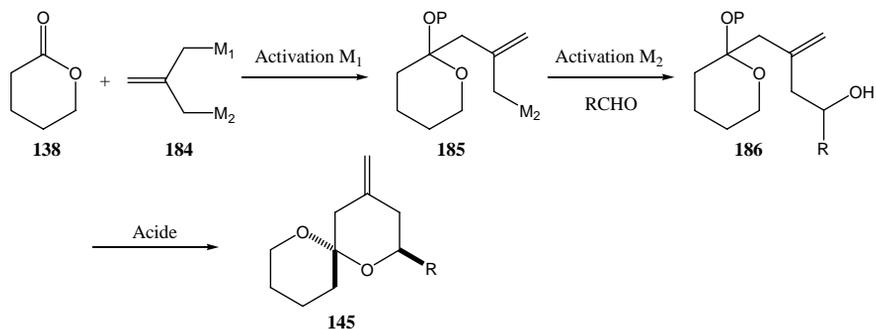


Schéma 86

Enfin, après avoir surmontés divers problèmes, nous avons pu réaliser la synthèse totale racémique de la phéromone **126a** en 4 étapes au départ de **130** (Schéma 87).

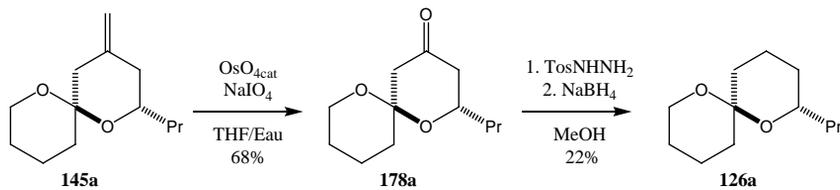


Schéma 87

C. La Milbémycine $\beta 3$

1. Introduction.

La Milbémycine $\beta 3$ est produite par des actinomycètes, ces célèbres bactéries dont la croissance donne lieu à des colonies constituées d'hyphes, c'est-à-dire de filaments qui irradient, par croissance centrifuge, tout autour du germe qui leur a donné naissance. Cette croissance explique leur dénomination : le mot « actinomycètes » provient de deux substantifs grecs et signifie « champignons à rayons », expression utilisée pour les désigner en anglais (*Ray fungi*) ainsi qu'en allemand et en russe.

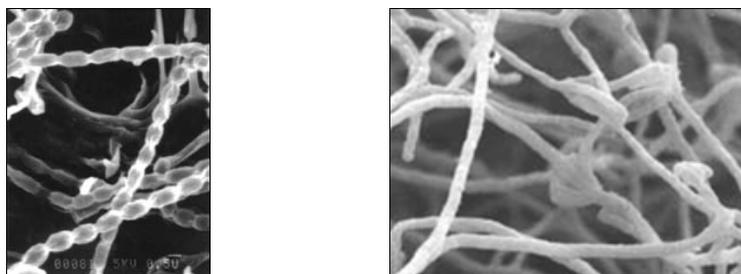


Figure 2 : Spores et filaments d'actinomycètes

Les actinomycètes sont présents dans des sols polaires gelés en permanence tout comme dans des sols désertiques chauds et secs, dans le pétrole brut, les sols hautement contaminés avec des métaux lourds, les lacs extrêmement alcalins et les lacs salés. Par contre, ils semblent être absents des eaux minières très acides (pH proche de 1) et des sources thermales très chaudes d'origine volcanique.

Leur fonction écologique au sein des écosystèmes implique la décomposition des substances organiques. Fort nombreux dans les sols, ils se joignent aux autres bactéries et aux champignons comme nettoyeurs de la nature et producteurs d'humus. Ils prolifèrent surtout quand l'action des bactéries ordinaires touche à sa fin. On pourrait dire qu'ils terminent leur travail.

Il existe deux groupes d'actinomycètes. En premier lieu, les formes fermentatives, illustrées par le genre *Actinomyces*, qui habitent les cavités naturelles des animaux et de l'homme. Ces organismes peuvent être anaérobies ou aérobies, mais ils sont souvent microaérophiles (besoin d'un minimum d'air). Morphologiquement, ces espèces sont peu variées et ne forment pas de spores.

Viennent ensuite, les formes oxydatives aérobies, tels que les *Streptomyces*, qui sont surtout des espèces telluriques. Suivant les groupes, elles peuvent former des spores et être morphologiquement complexes.

Pour l'anecdote, tout le monde connaît l'odeur de la terre fraîchement labourée. Cette odeur est due surtout à une huile neutre de bas poids moléculaire, la géosmine, produite par les actinomycètes présents dans le sol (Figure 3 : Géosmine). Du sol, la géosmine et les autres métabolites odoriférants se répandent dans les eaux, les rendant indésirables comme boisson à cause de l'odeur, ce qui pose un problème dans la purification des eaux potables.

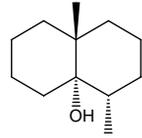


Figure 3 : Géosmine

Les actinomycètes peuvent être pathogènes pour les plantes, les animaux et donc l'Homme. Les deux maladies humaines les plus connues sont la tuberculose (bacille de Koch, *Mycobacterium tuberculosis*) et la lèpre (bacille de Hansen, *Mycobacterium leprae*) (Figure 4 : Bacille de Koch et de Hansen).

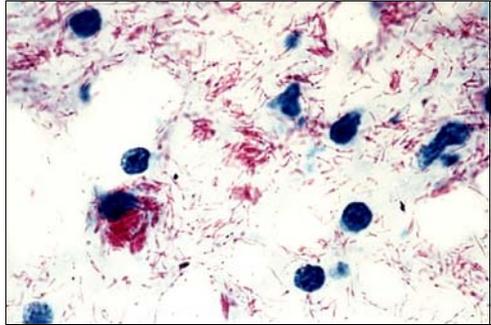


Figure 4 : Bacille de Koch et de Hansen

Paradoxalement, les actinomycètes sont aussi les plus prolifiques de tous les micro-organismes en tant que producteurs d'antibiotiques. On estime que les deux tiers des quelques six mille antibiotiques isolés jusqu'ici sont produits par les actinomycètes. Selman A. Waksman (prix Nobel en physiologie/médecine en 1952) a le premier démontré la richesse des actinomycètes dans ce domaine. Dans ses laboratoires, furent isolés quatre des premiers antibiotiques utiles : l'actinomycine **189** (1940), la streptomycine **190** (1944), la néomycine **188** (1949) et la candidicine **187** (1953). Ces composés possèdent en outre des propriétés antitumorales (**189**), antibactériennes (**188** et **190**), anti-tuberculeuses (**190**) et antifongiques (**187**). La candidicine (**187**) agit également en tant que ligand des stérols. Très vite, d'autres substances ont été isolées, telles que l'adriamycine **197**, l'antimycine A **191-192** (piscicide), les phosphinothricines **193-196** (herbicides)... (Schéma 88).

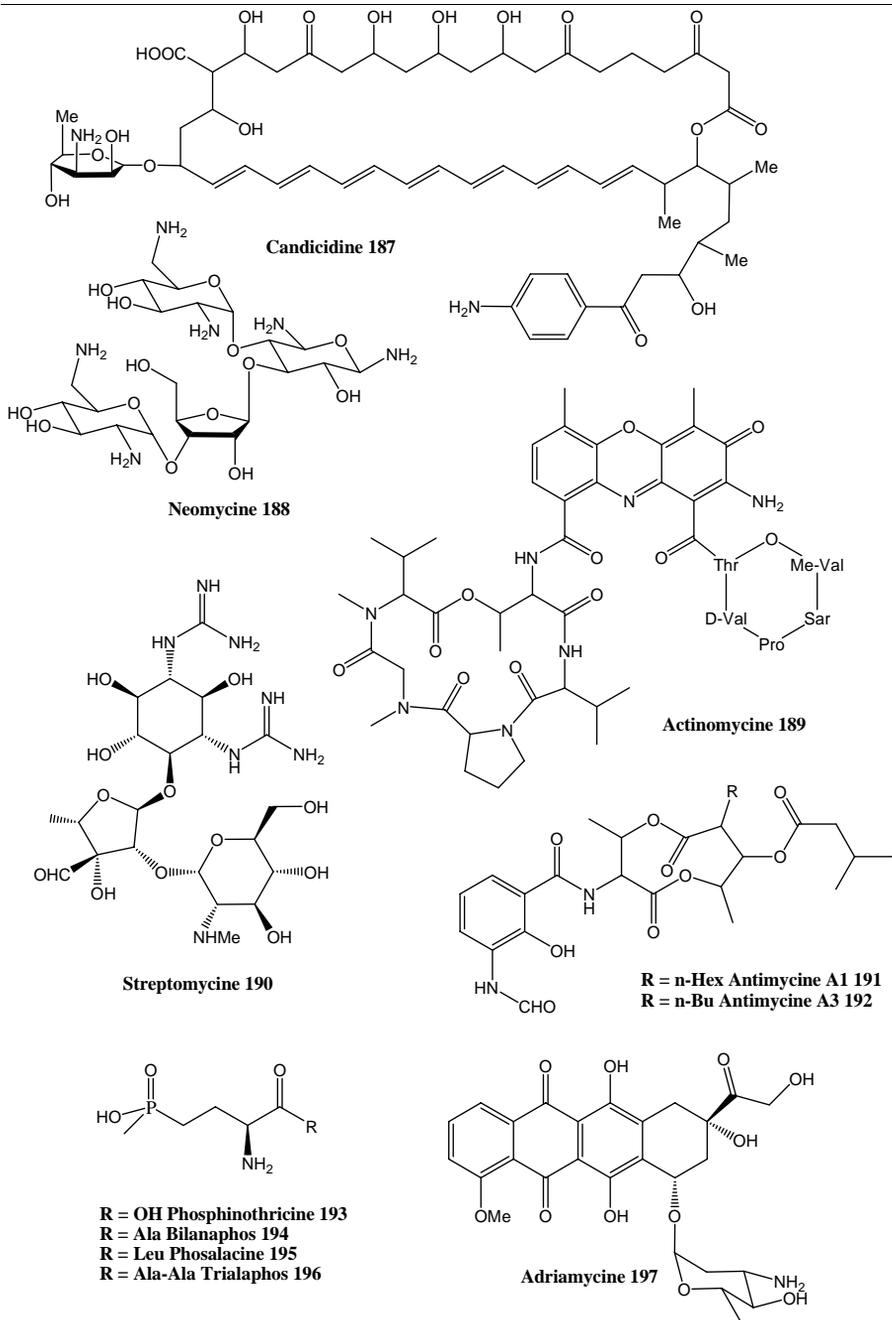


Schéma 88

Lors d'un screening de routine concernant l'activité antihelminthique *in vivo*, des chercheurs de Merck Sharp & Dohme, en 1979, testèrent un actinomycète isolé par des employés du Kitasato Institute of Japan. Les échantillons provenaient de Kawana, Ito city. Le concentré du bouillon de culture démontra des activités remarquables contre l'helminthe *Nematospiroides dubius* chez les souris, ver très difficile à éliminer avec les antihelminthiques communs tels les benzimidazoles. Sans effets secondaires apparents à des doses 8 fois supérieures, il suffit d'1 ppm d'agent actif par ration pour éliminer le ver. Des purifications répétées, facilitées par l'absorbance U.V. des molécules cibles, conduirent à l'isolation des Avermectines A (**199-201**) et B (**202-205**) (Schéma 89).

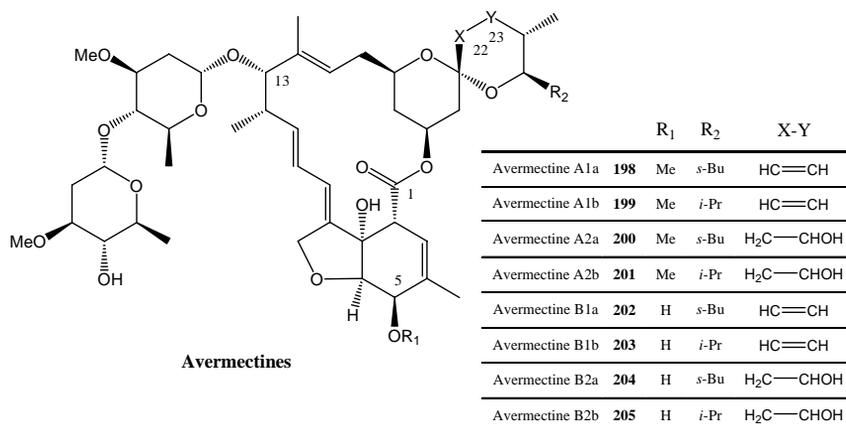


Schéma 89

Seuls **200**, **202** et **204** sont produits en grandes quantités. Lors des études d'efficacité réalisées sur chaque composé, l'homologue B1 **202** démontra la meilleure activité et le B2 **204** la meilleure sécurité (DI₅₀ = 15 et 50 mg/kg respectivement). Un dérivé de **202**, la 22-23-dihydroavermectine B1, s'est avéré aussi actif que **202** et est mieux toléré (DI₅₀ = 30 mg/kg). Elle sera commercialisée en 1981 sous les noms commerciaux de Ivomec® et Oramec®. Le principe actif est appelé l'Ivermectine. Au cours des années qui suivirent, l'Ivermectine s'est révélée le médicament de choix pour traiter l'*Onchocerca Volvulus*, appelée plus communément la cécité des rivières.

Plusieurs dizaines de millions de personnes sont atteintes d'onchocercose en Amérique centrale et surtout en Afrique intertropicale. Cette filariose est à juste titre redoutée pour ses altérations oculaires ; elle peut provoquer la cécité. Elle est transmise par de toutes petites mouches de couleur sombre, les simulies (Figure 6), qui lors d'un repas sur une blessure déposent des larves (Figure 5, A1).

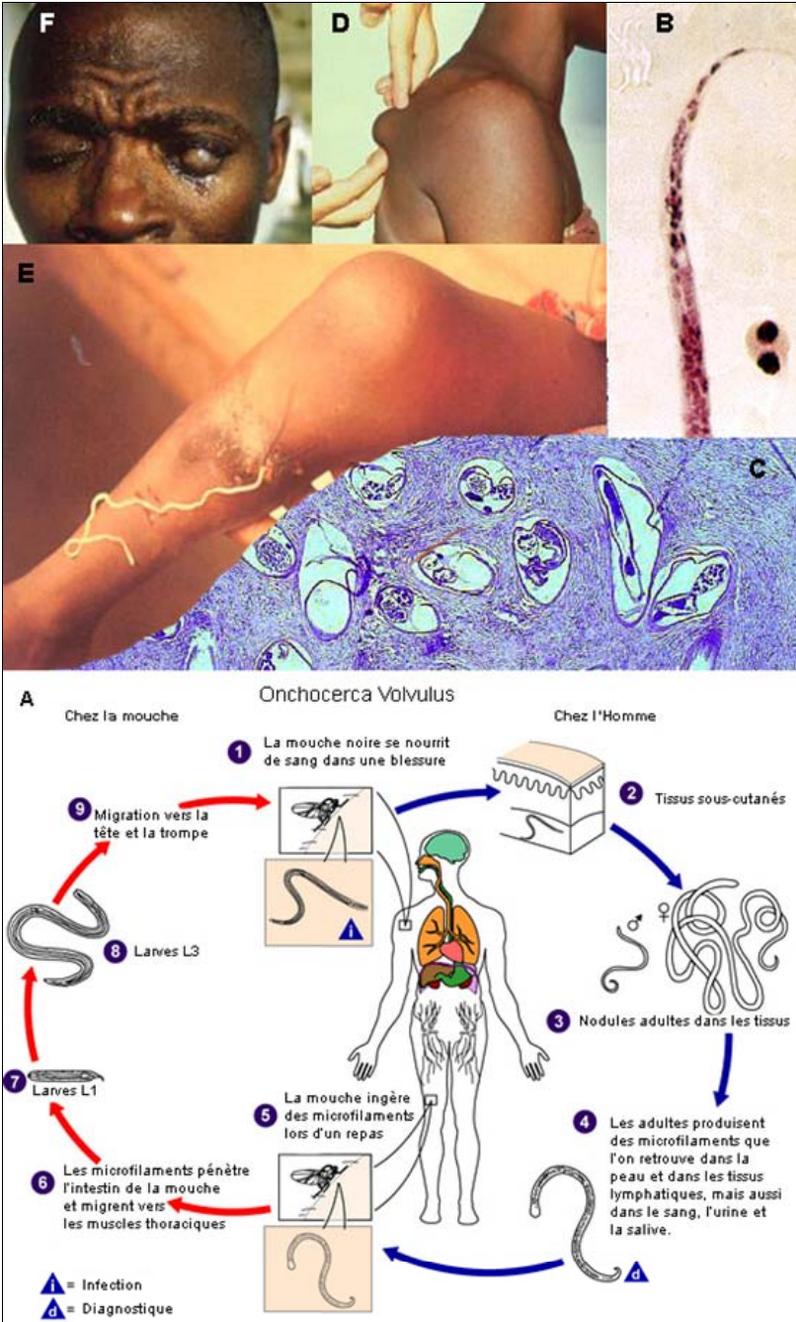


Figure 5 : L' onchocercose.

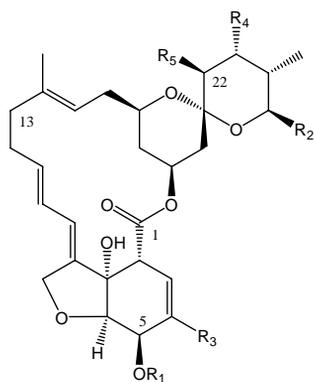
Celles-ci grandissent et deviennent des vers adultes qui se regroupent en nodules (Figure 5, **A3** et **D**). Les vers adultes gâtent de longues années dans ces nodules fibreux sous-cutanés où la femelle, beaucoup plus grande que le mâle, atteint et dépasse 50 centimètres de long (Figure 5, **E**) (200 à 300 μm de diamètre). Les microfilaments (Figure 5, **A4**) produits par la femelle, envahissent rarement le sang, mais circulent dans le derme et l'œil, provoquant des lésions telles que des tumeurs saillantes sous la peau, des lésions cutanées aiguës et chroniques, source de grattage (la gale filarienne), et enfin des manifestations oculaires pouvant entraîner la perte de la vision (Figure 5, **F**). La transmission d'*Onchocerca volvulus* est assurée par la mouche femelle qui absorbe les microfilaires en piquant les malades (Figure 5, **A5**). Au bout de plusieurs jours, les larves infestantes atteignent la trompe de l'insecte (Figure 5, **A6-9**) et pénètrent chez l'homme à l'occasion d'une nouvelle piqûre.

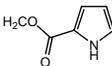
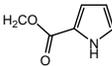
Une microscopie du ver ainsi qu'une coupe transversale sont représentés dans la Figure 5 : L' onchocercose., photo B. La photo C de la même figure est une coupe du derme humain où l'on reconnaît les vers en coupe transversale.

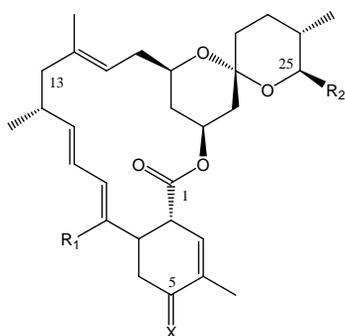


Figure 6 : une similie.

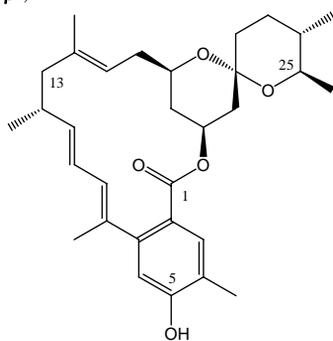
Quelques années auparavant, en 1974, les laboratoires Sankyo décrivent l'isolation d'une préparation brute de macrolides possédant des activités biologiques bien supérieures à celles des insecticides et acaricides connus à l'époque. Ces composés étaient produits par la souche *Streptomyces* B41-146, isolés d'un échantillon de sol provenant de la préfecture d'Hokkaido, Japon. Après moultes purifications acharnées du bouillon de culture, 13 Milbémycines furent isolées et caractérisées : de $\alpha 1$ à $\alpha 10$ (**206-215**), de $\beta 1$ à $\beta 3$ (**216**, **217**, **141**) ainsi que quelques traces de E (**218**) et de H (**219**) (Schéma 90).


Milbémycines α

		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Milbémycine α1	206	OH	Me	Me	H	H
Milbémycine α2	207	OMe	Me	Me	H	H
Milbémycine α3	208	OH	Et	Me	H	H
Milbémycine α4	209	OMe	Et	Me	H	H
Milbémycine α5	210	OH	Me	Me	OCOCHMeBu	OH
Milbémycine α6	211	OMe	Me	Me	OCOCHMeBu	OH
Milbémycine α7	212	OH	Et	Me	OCOCHMeBu	OH
Milbémycine α8	213	OMe	Et	Me	OCOCHMeBu	OH
Milbémycine α9	214	OH	Me		H	H
Milbémycine α10	215	OH	Et		H	H


Milbémycines β1, β2, E et H

		R ₁	R ₂	X
Milbémycine β1	216	CH ₂ OH	Me	H, β-OMe
Milbémycine β2	217	CH ₂ OH	Et	H, β-OMe
Milbémycine E	218	CH ₂ OH	<i>i</i> -Pr	H, β-OMe
Milbémycine H	219	Me	<i>i</i> -Pr	O


Milbémycine β3 141
Schéma 90

2. Synthèses totales de la Milbémycine β3.

Très vite, de grands groupes de synthèse se sont intéressés à la construction des représentants de ces familles. La Milbémycine β3 **141** a notamment été l'objet de nombreuses attentions. La simplicité de son noyau aromatique et le défi synthétique que représente sa structure incitent de nombreux groupes à tenter une synthèse totale ou partielle de celle-ci.

2.1. Smith *et al.*

La première synthèse totale diastéréosélective de la Milbémycine β3 fut décrite par Smith⁵⁶ en 1982. C'est le premier membre des Milbémycines-Avermectynes à être préparé synthétiquement.

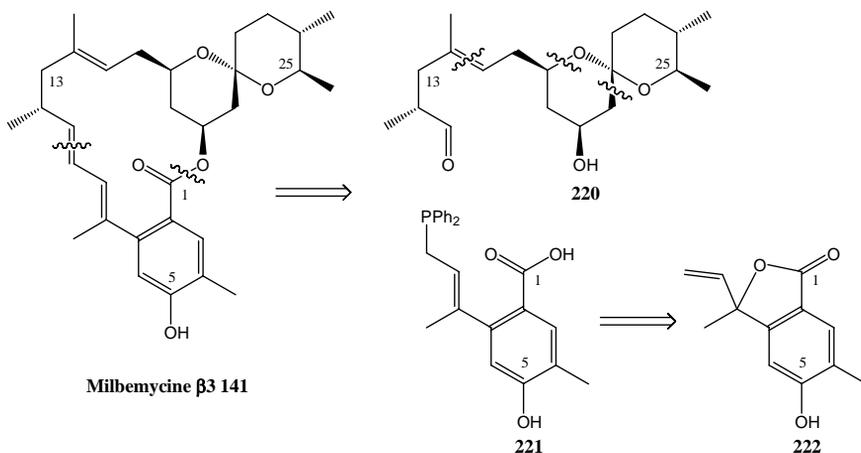


Schéma 91

Sa rétrosynthèse (Schéma 91) débute par l'ouverture du macrocycle **141** au niveau du diène et de la fonction lactone. Le fragment nord **220** ainsi obtenu contient le motif spirocétal et tous les centres d'asymétrie. Le fragment sud **221** contient le noyau aromatique. Celui-ci peut provenir de l'addition de type S_N2' d'un dérivé phosphoré sur la lactone **222**.

⁵⁶ Smith, A. B. III ; Schow, S. R.; Bloom, J.D.; thompson, A.S. and Winemberg, K.N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4015

Smith débute sa synthèse du fragment nord avec le cyclootane **223**. Après transformation en 2-méthyl-cyclopentènone **224**, l'addition conjuguée du diméthylcuprate, suivie d'une réaction de Bayer-Villiger conduit à la lactone **225** racémique. L'ajout d'allyl-Grignard et de triméthylorthoformate génère le cétal mixte **226**. L'oxyde de nitrile, formé *in situ* par déshydratation du dérivé nitro correspondant, réagit avec **226** pour former l'isoxazoline **227** avec 68% de rendement. La réduction de **227** en amino-alcool par LAH, suivie de la protection subséquente de l'alcool sous l'action de KH et d'iode de benzyle, d'une élimination de Hoffman et d'une cyclisation en conditions acides conduit au spirocétal **228** (Schéma 92).

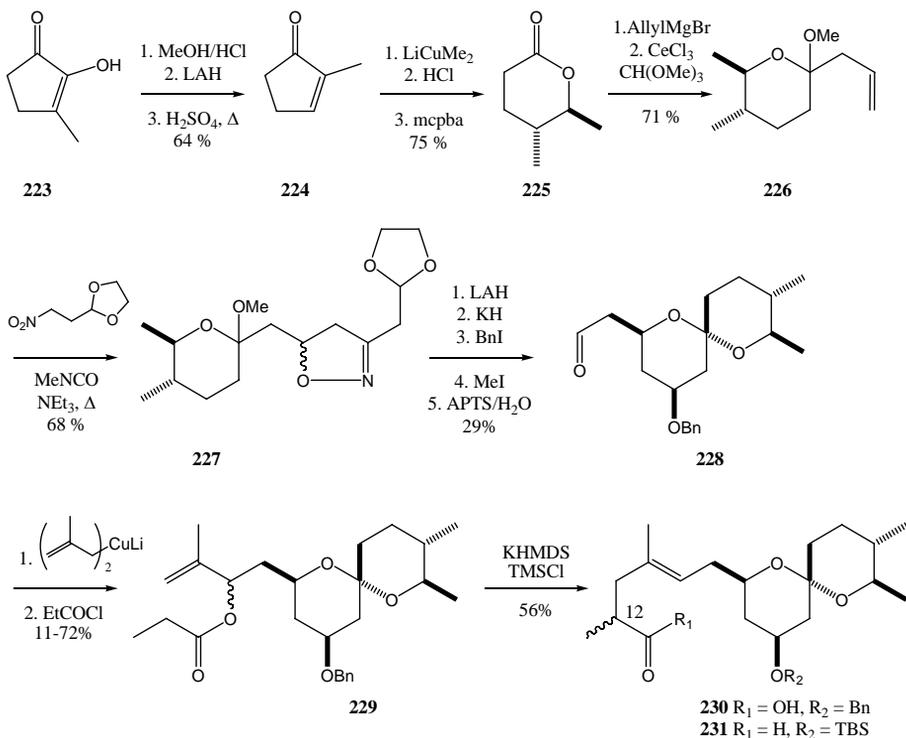


Schéma 92

L'addition d'isopropénylecuprate à la fonction aldéhyde, suivie de l'acylation subséquente de l'alcoolate par du chlorure de propanoyle, génère le précurseur **229**. Celui-ci, transformé en éther d'énol silylé, effectue un réarrangement d'Ireland-Claisen pour conduire au fragment nord **231** après fonctionnalisation. Le méthyle en position 12 est obtenu dans un rapport α/β de 6:1.

Le fragment sud est facilement obtenu au départ de l'acide 3-méthyl-*p*-anisique **232**. Après formation de l'oxazoline, une séquence chloration-acétylation permet d'obtenir la cétone **233** avec 43% de rendement. L'addition de vinyl-Grignard suivie d'un traitement acide conduit à la lactone **222'**. Enfin, l'addition de diphénylphosphidure de lithium accompagnée d'une oxidation à l'air et d'une estérification mène au fragment sud **234** avec 33% de rendement (Schéma 93).

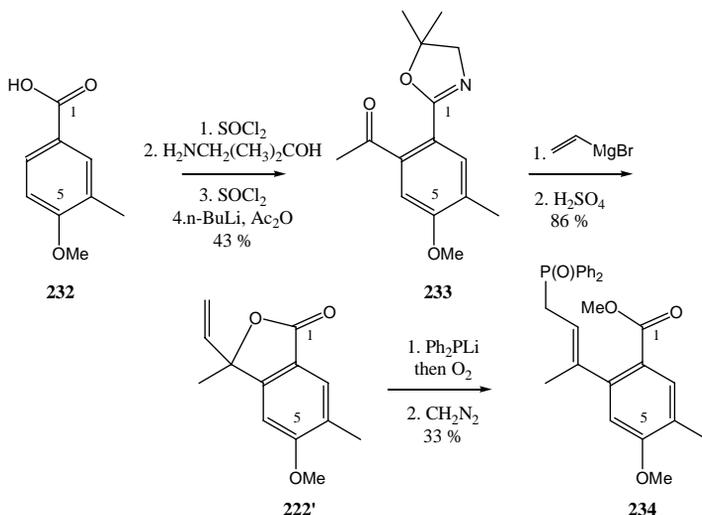


Schéma 93

Le couplage des deux fragments est réalisé efficacement par addition de l'anion de **234** sur la fonction aldéhyde de **231**, déprotection du groupement silylé, macrolactonisation par ajout de KH et déprotection du méthoxy sous l'action d'éthanthiolate de sodium. La Milbémycine β **141** est ainsi obtenue avec 60% de rendement (Schéma 94).

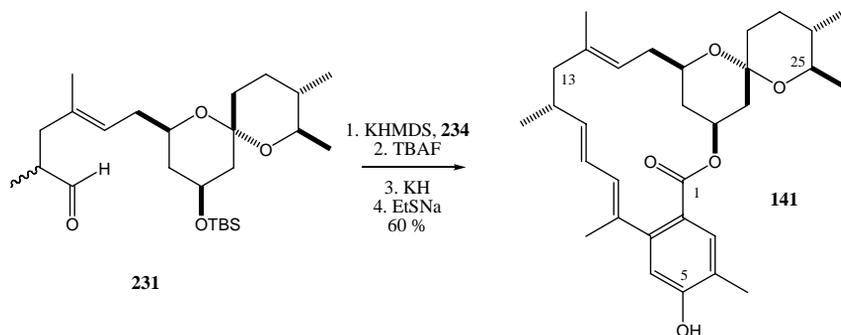


Schéma 94

La synthèse du spirocétal débute avec le citronellène **242** et le dérivé du glyceraldéhyde **245**. Le clivage oxydatif de la double liaison la plus riche en électron de **242** est suivi d'une oxydation en acide **243** avec un rendement supérieur à 22%. L'ajout d'iode dans l'acétonitrile conduit à une iodo-lactone qui est réduite sous conditions radicalaires pour fournir la lactone **244**. Celle-ci peut être couplée avec le sulfoxyde **246**, obtenu en plusieurs étapes au départ de **245**. Après la formation du spirocétal en milieu acide, Williams protège l'alcool primaire afin de pouvoir effectuer les étapes suivantes (Schéma 97).

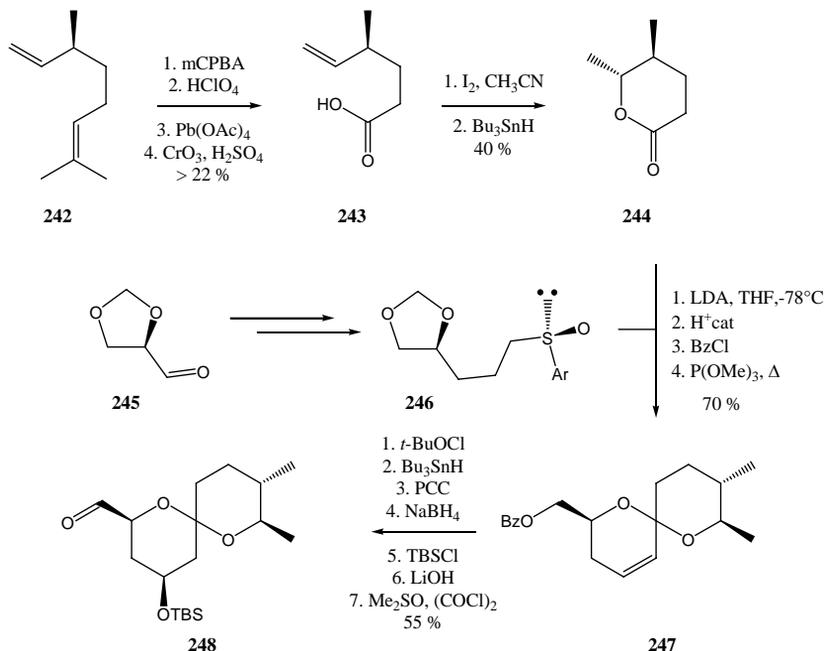


Schéma 97

La pyrolyse fournit l'alcène **247** sur lequel s'additionne, avec une mauvaise stéréosélectivité, le *t*-BuOCl ($\alpha/\beta \sim 5:1$). L'isomérisation en alcool β se fait en deux étapes et l'épimère désiré est immédiatement protégé par un groupement silylé. La synthèse du fragment nord-est se termine par la déprotection du groupement benzoate et une oxydation de Swern pour obtenir l'aldéhyde **248** avec 55% de rendement.

Le lithien dérivé de **241** est alors additionné sur l'aldéhyde **248**. La désoxygénation est effectuée par formation du xanthate et réduction radicalaire. La déprotection du tetrahydropyranyl éther et l'oxydation subséquente de l'alcool allylique conduisent à l'énal **251** avec 72% de rendement (Schéma 98).

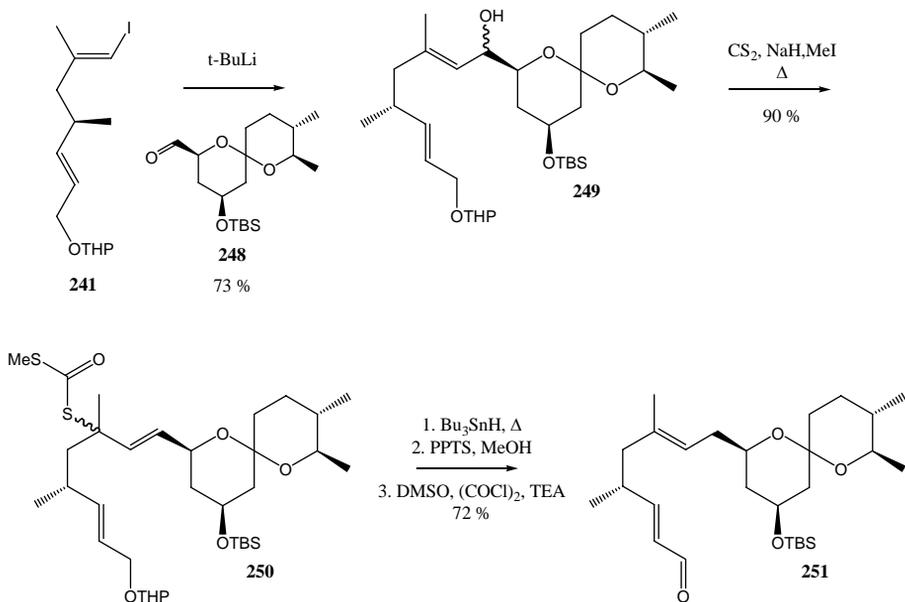


Schéma 98

La fin de la synthèse est réalisée par l'addition du dianion de **237** sur l'énal **251**. La lactone **252** obtenue est traitée par du TBAF et du KH pour mener à l'hydroxyacide **253**. La fermeture du macrocycle est accomplie sous l'action d'une carbodiimide soluble dans l'eau. Finalement, la déprotection du groupement MOM fournit la Milbémycine β 3 **141** avec un rendement de 72 % (Schéma 99). Cette séquence a permis d'obtenir pour la première fois la Milbémycine β 3 énantiomériquement pure.

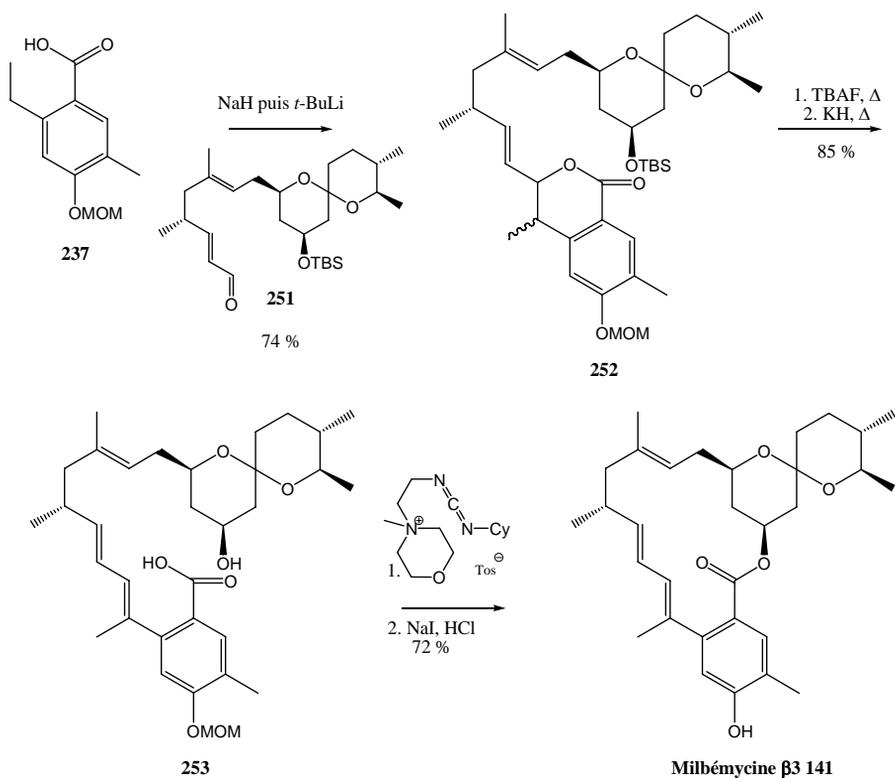


Schéma 99

2.3. Baker *et al.*

Baker⁵⁸ découpe aussi la Milbémycine β 3 en trois fragments. Le premier fragment **257** contient le noyau aromatique ainsi qu'une fonction énal *trans*. Le second, **255**, est générateur du centre stéréogénique en C₁₂ et de l'oléfine trisubstituée *trans*. Enfin, le motif spirocétal **256** proviendrait de la lactone **258** (Schéma 100).

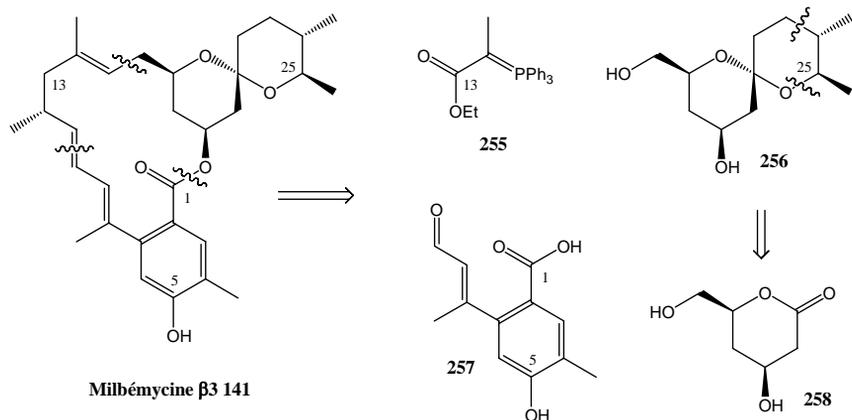


Schéma 100

Les premières étapes de la préparation du fragment aromatique **173** sont reprises de Smith mais le rendement en **155** est amélioré. Au lieu d'ajouter le vinyl-Grignard, Baker introduit une fonction allyle. L'oléfine terminale **177** obtenue est immédiatement clivée de manière oxydative et l'ouverture de la lactone en conditions basiques génère les énales *E* et *Z* **178**, facilement séparables, dans un rapport 1:3 (Schéma 101).

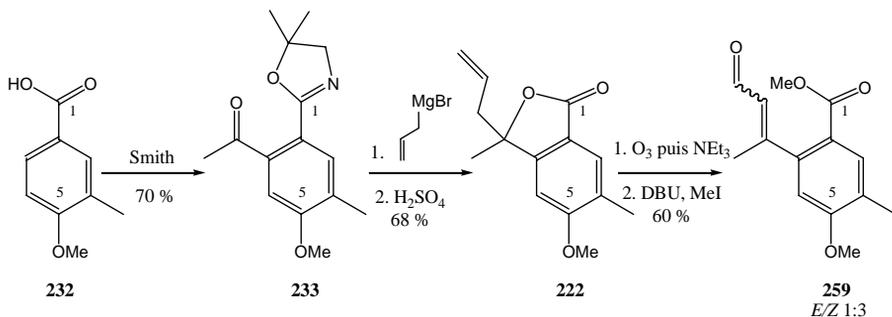


Schéma 101

⁵⁸ Baker, R. ; O'Mahony, M.J. and Swain, C.J. *J. Chem. Soc., Chem. Com.*, **1985**, 1326

L'isomère *Z* peut être isomérisé en un mélange *E/Z* = 1:2 après 5h de reflux dans le benzène avec 80% de rendement. Le rendement effectif en oléfine **259 E** est donc de 27%.

La synthèse du noyau spirocétal est réalisée par dérivatisation du Levoglucosane **260**. Huit étapes triviales mènent à la lactone **261** avec 23 % de rendement. L'addition de l'anion **262** sur **261** suivie d'une méthanolyse conduit au mélange d'épimères **263**. La cyclisation en spirocétal est précédée par la réduction totale de la liaison triple et la déprotection concomitante de l'alcool primaire. Le fragment nord-est **256** est isolé avec un excellent rendement (Schéma 102).

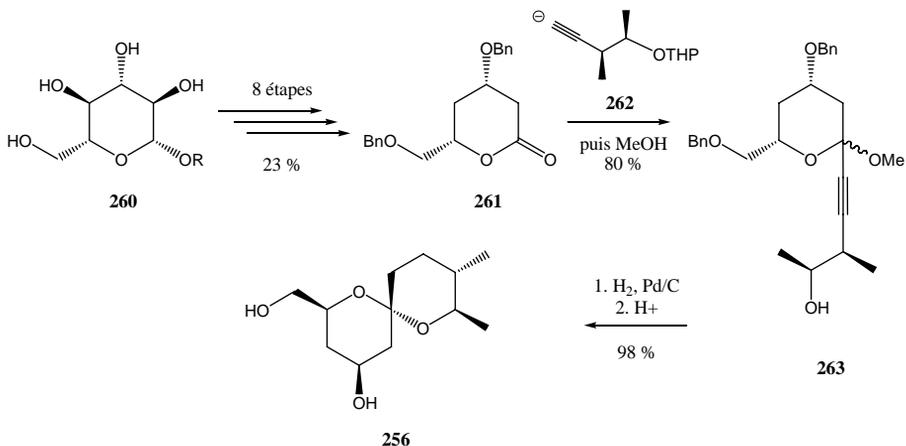


Schéma 102

Remarquons qu'une séquence où le groupement protecteur benzyle est remplacé par un TBDPS mène à de plus faibles rendements (30 %, 80 % au lieu de 80% et 98%, respectivement). Remarquons aussi que l'anion **262** est préparé en 4 étapes au départ du (*S*)-2-méthyl-3-hydroxypropionate de méthyle optiquement pur commercial.

La synthèse se poursuit par une homologation du diol **256** couplée à la protection de l'alcool en C19. L'ylure stabilisé **255** peut alors être additionné. Quelques étapes sont encore nécessaires pour obtenir l'iodure **265**. Le centre chiral en C12 est généré par l'alkylation de l'énolate énantiomériquement pur **266**. L'acyloxazoline ainsi obtenue est alors transformée en sulfone **267** avec un rendement global de 12% depuis **256**.

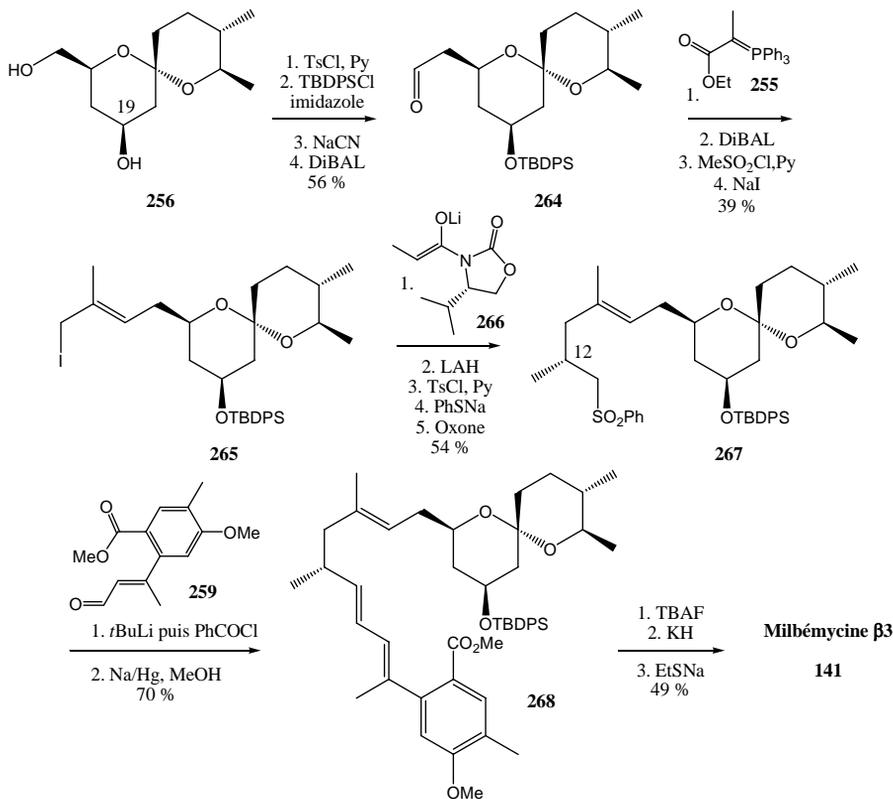


Schéma 103

Le couplage de l'énal **259** avec **267** est effectué par une réaction de Julia et la synthèse se termine de la même manière que Smith (*vide supra*) pour fournir la Milbémycine β **141**.

2.4. Kocienski *et al.*

Kocienski^{59,60} reprend de Smith la préparation du noyau aromatique **222** (Schéma 93) ainsi que la fin de la synthèse, depuis l'aldéhyde **231** jusqu'à la Milbémycine β **141** (Schéma 94). Par contre, il propose deux nouvelles approches pour la synthèse du fragment nord **231** (Schéma 104).

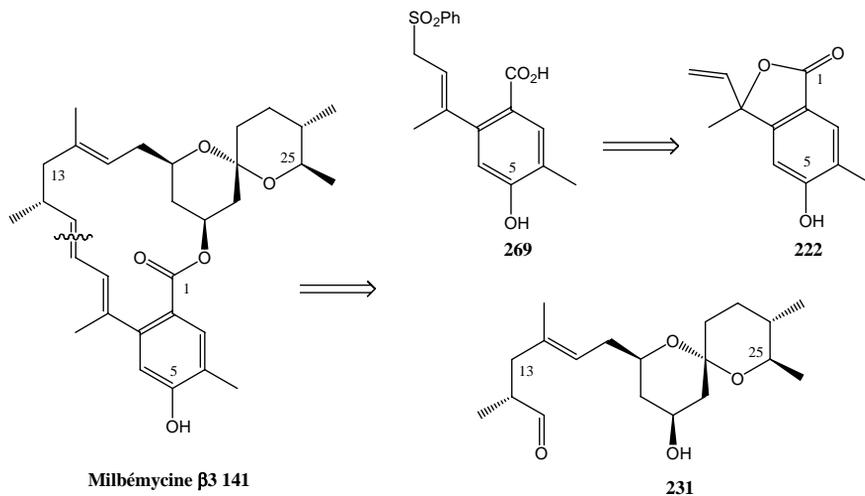


Schéma 104

Sa première approche emploie deux produits naturels commerciaux comprenant chacun un centre d'asymétrie : l'acide (*S*)-(-)-malique **270** et l'acide (2*R*,3*R*)-(+)-tartrique. Le diacide **270** est converti en 6 étapes en époxyde **271**. Celui-ci est ouvert par le cuprate dérivé de l'isobutényl-Grignard. Dans la foulée, l'alcool terminal est déprotégé. Ensuite, une réaction de Mitsunobu permet d'obtenir l'alcool homoallylique **272** avec inversion de la configuration (Schéma 105).

L'acide tartrique est converti en époxyde **275** en 7 étapes. Celui-ci réagit avec le cuprate dérivé du Grignard **274** pour fournir l'alcool **276**. Après une seconde inversion de Mitsunobu et une séquence déprotection-cyclisation-protection, l'ortholactone **277** est obtenue avec des rendements modestes. Celle-ci peut enfin être couplée avec l'alcool homoallylique **273** pour donner la spiro ortholactone **278**.

⁵⁹ Street, S.D.A. ; Yeates, C. ; Kocienski, P. and Campbell, S.F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1386

⁶⁰ Street, S.D.A. ; Yeates, C. ; Kocienski, P. and Campbell, S.F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1388

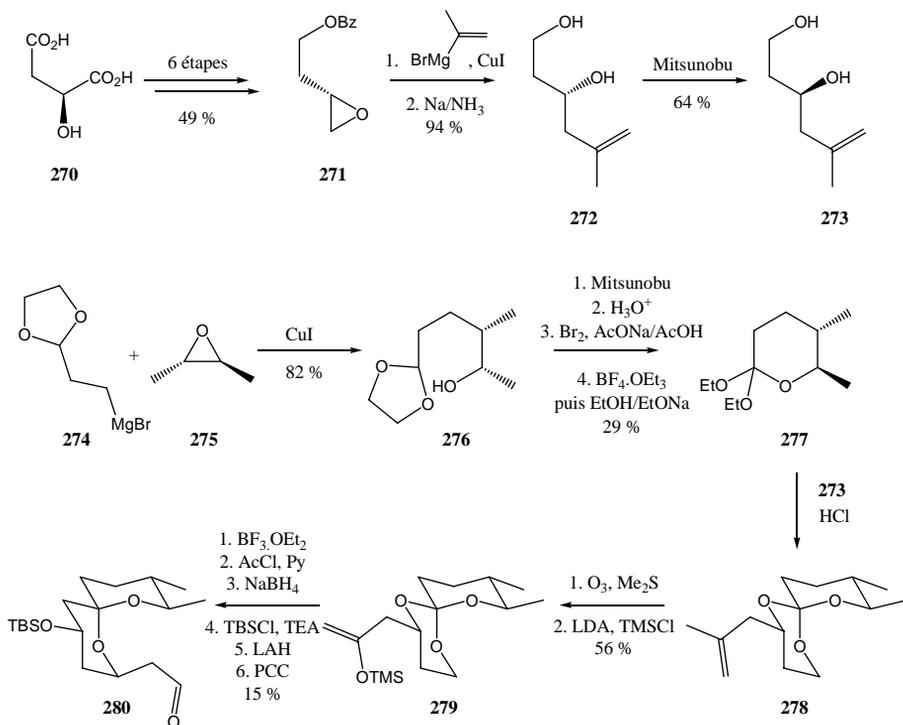


Schéma 105

La double liaison terminale est alors clivée de manière oxydative et la cétone est immédiatement convertie en éther d'enol silylé **279**. L'addition d'étherate de BF_3 initie une réaction aldol intramoléculaire qui fournit, après une série de transformations triviales, l'aldéhyde **280** avec des rendements modestes ($\alpha/\beta\text{-OTBS} = 1:3$). Une oléfine subséquente génère la vinylsulfone **282** (Schéma 106) qui est couplée avec le Grignard **282'**, en présence de $\text{Fe}(\text{acac})_2$, avec un faible rendement. Enfin, le fragment nord **231** est obtenu après déprotection et oxydation de l'alcool en aldéhyde. Cette synthèse de l'aldéhyde de Smith souffre de nombreux inconvénients, tels que sa longueur, la pauvre sélectivité axiale/équatoriale pour l'alcool en C19 ou les faibles rendements de certaines étapes clés. Kocienski proposa donc une autre voie pour s'affranchir de ces désagréments.

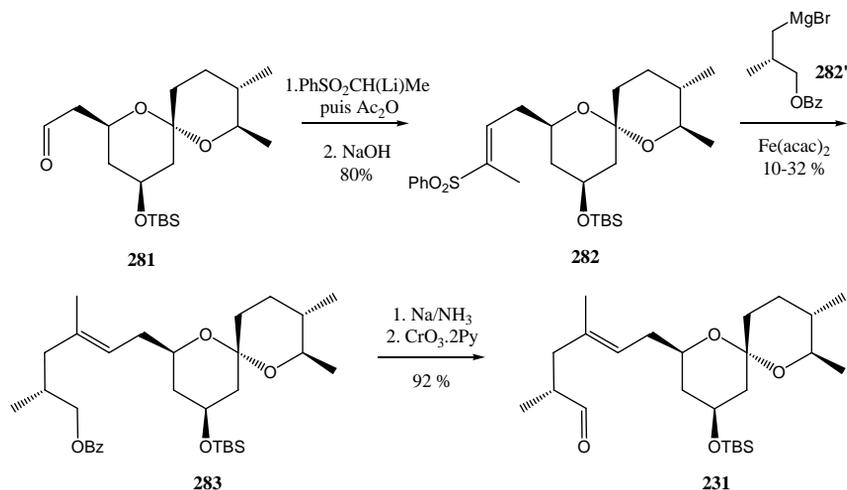


Schéma 106

La seconde approche (Schéma 107) débute aussi avec l'acide (*S*)-(-)-malique **270**. En trois étapes, celui-ci est transformé en aldéhyde **284** avec 54% de rendement. L'addition de l'anion du phénylméthylsulfure conduit à un mélange d'hydroxysulfures épimères qui, après séparation, ne fournit que 16 % de l'alcool **285** désiré. L'époxyde terminal **286** est formé sous l'action du sel de Meerwein avec un bon rendement. L'agent de couplage **289**, nécessaire pour s'additionner sur l'époxyde **286**, est préparé au départ de (*R*)-(-)-méthyl-3-hydroxy-2-méthylpropionate **287**. Celui-ci est rapidement converti en acétylène **288**. L'addition de triméthylaluminium sur la triple liaison, catalysée par le dichlorure de zirconocène, génère un vinyl alane qui est transformé en complexe ate **289** désiré par addition de BuLi. Le couplage de **289** et de **286**, suivi de quelques menues transformations, conduit à un nouvel époxyde **290**. Le cuprate **291** (préparé au départ d'acide tartrique en 12 étapes et avec 21% de rendement) peut alors s'additionner sur **290** pour générer le dihydropyranne **292**. La cyclisation en spirocétal s'effectue en milieu acide et une nouvelle séquence protection-déprotection-oxydation fournit le fragment nord **231** avec 53 % de rendement. La réaction de Julia entre **231** et le fragment aromatique **269** procède malheureusement avec de faibles rendements (32%) et une sélectivité moyenne (5:1). L'ester **293** obtenu est converti en Milbémycine β 3 **141** selon les conditions de Smith avec 56% de rendement.

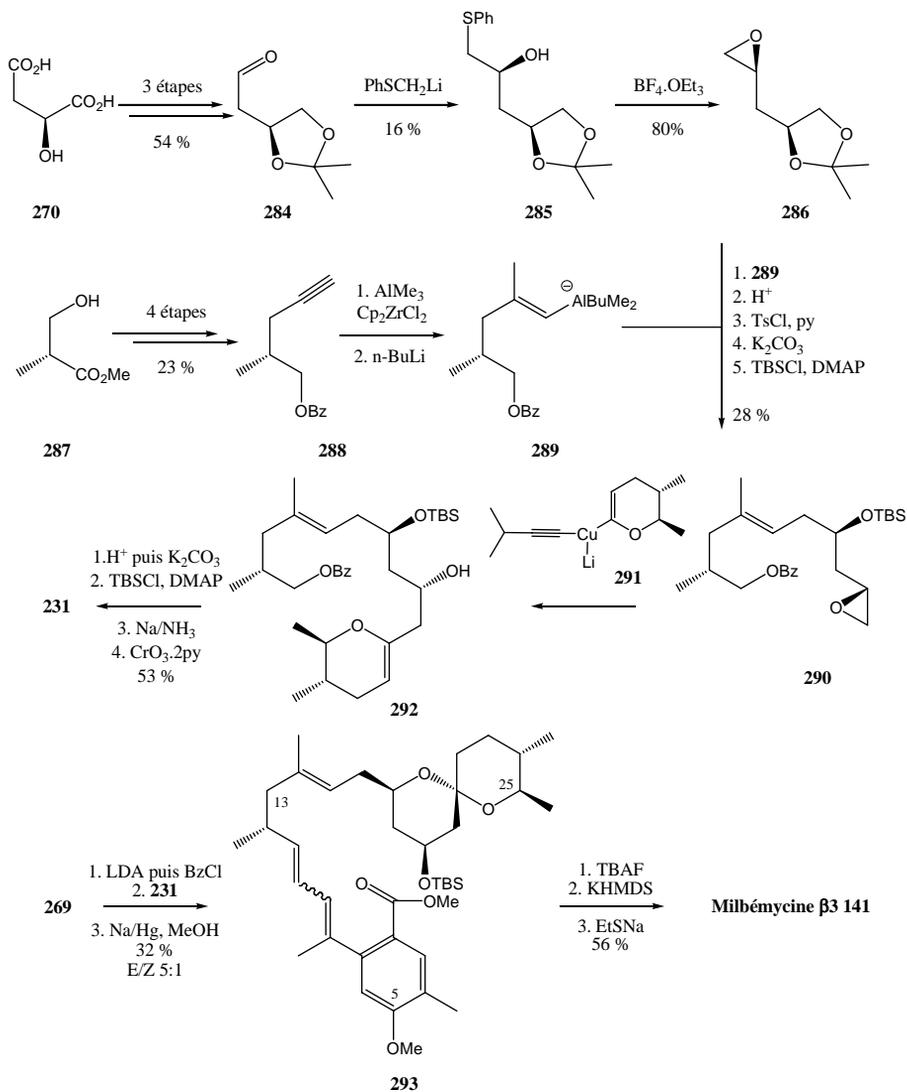


Schéma 107

2.5. Barrett *et al.*

La rétrosynthèse imaginée par le groupe de Barrett⁶¹ est décrite dans le Schéma 108. Nous retrouvons le fragment sud aromatique **237** utilisé par Williams (Schéma 99), le noyau spirocétal **295** et la sulfone **294** issue du (*S*)-(+)-oxyde de propylène **296**. Remarquons que Williams proposait une disconnection entre les carbones C15 et C16 tandis que Barrett décide d'utiliser une oléfination de Julia pour générer directement l'insaturation en C14-C15.

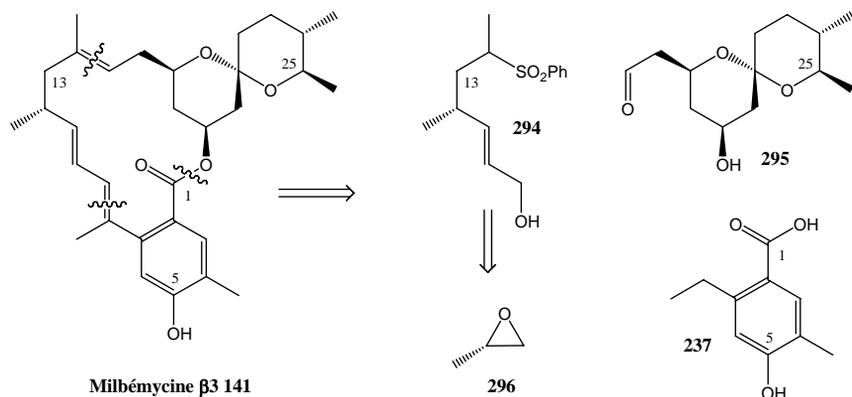


Schéma 108

La synthèse du fragment nord **295'** est facilement effectuée au départ de la lactone **244**, préparée *via* la séquence de Williams (Schéma 97), et de la 1,1,1-triméthoxy pentadione **297** (Schéma 109).

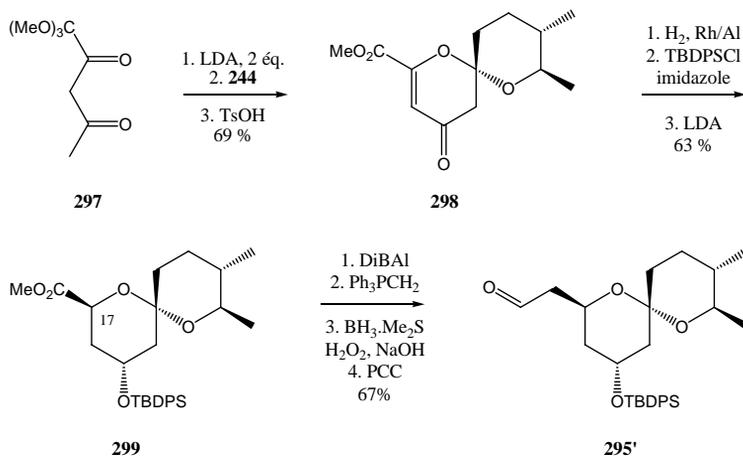
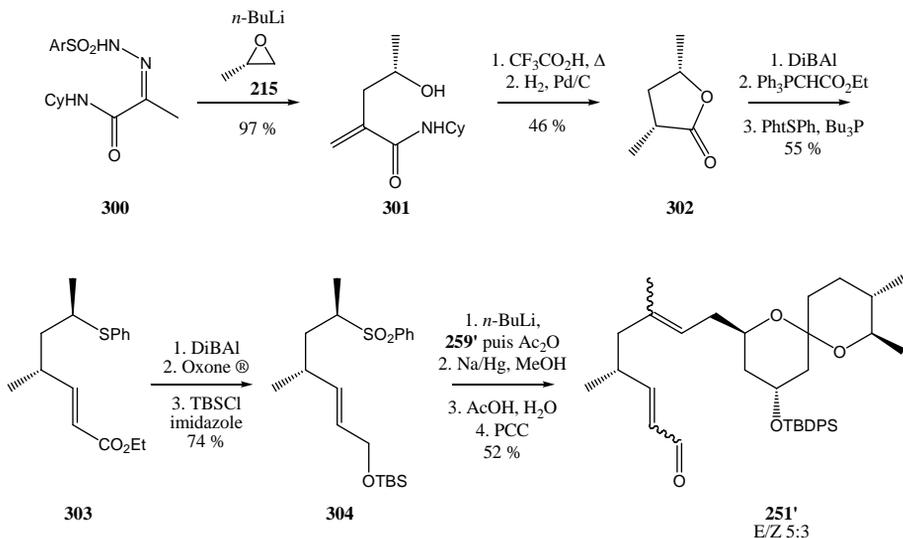


Schéma 109

⁶¹ Barrett, A. G. ; Attwood, S. V.; Richardson, G.; Walshe, N.D.A. and Carr, R. E. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4840

L'addition du dianion de la dicétone **297** sur la lactone **244**, suivie d'un traitement acide pour promouvoir la spiroannélation, conduit à l'énone **217** avec 69% de rendement. L'hydrogénation de celle-ci génère un γ -hydroxy-ester dont la configuration en C17 est de 8 :1 en faveur de l'isomère α non désiré. Un épimérisation en milieu basique est dès lors nécessaire pour obtenir l'ester **299**. Enfin, une homologation de l'ester **299** en aldéhyde donne accès au fragment nord **295'**. Notons que la configuration de l'alcool silylé en C19 est inverse à celle de la Milbémycine β .

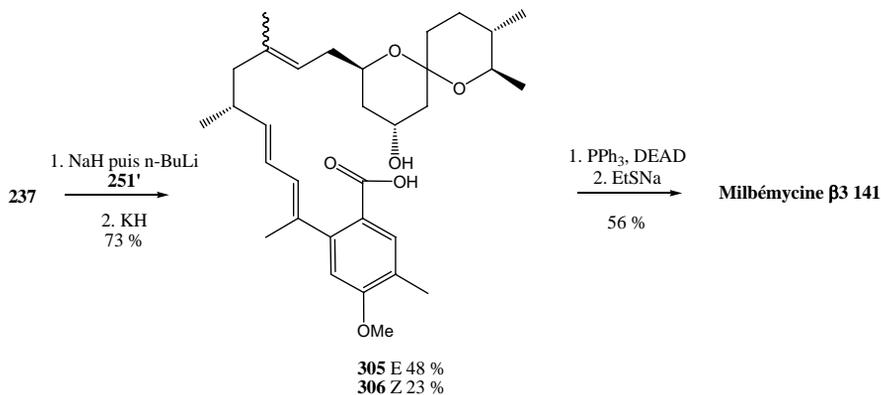
Le couplage entre le (*S*)-(+)-oxyde de propylène et l'hydrazone **300** conduit à l'amide insaturée **301**. Une lactonisation en milieu acide suivie d'une hydrogénation sélective fournit la butyrolactone **302** avec 46 % de rendement. La réaction de Wittig sur le lactol correspondant permet l'ouverture de cycle et l'alcool obtenu est immédiatement transformé en thioether **303**. La réaction de Julia entre la sulfone **304** et le fragment nord **295'**, suivie d'une oxydation au PCC, conduit à l'énal **251'** avec un rapport E/Z de 5:3 en C14-C15 (Schéma 110).



Le fragment aromatique **237** a été préparé en utilisant la procédure de Danishefsky *via* une réaction de Diels-Alder⁶² entre l'éthyl-2-pentynoate et l'éther d'énol silylé du (*E*)-4-méthoxy-3-méthylbut-3-èn-2-one.

⁶² a) Danishefsky, *S. Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 400 b) Sugawara, S.; Yamada, S.I.; Harahashi, M. *J. Pharm. Sac. Jpn*, **1951**, *71*, 1345

L'élégance de cette synthèse se confirme dans les étapes finales. Le fragment aromatique **237** est couplé avec l'aldéhyde **251'** dans les conditions de Williams, conditions qui provoquent la déprotection de l'alcool en C19. Le mélange des deux isomères de liaison **305** et **306** peut être séparé et une magnifique macrolactonisation par réaction de Mitsunobu intramoléculaire, suivie de la déprotection classique du phénol en C5, conduit à la Milbémycine β **141** avec 56% de rendement.



2.6. Crimmins *et al.*

A ces 5 synthèses totales, il faut ajouter une synthèse formelle publiée par le groupe de Crimmins⁶³. Celle-ci s'appuie sur l'intermédiaire **251** décrit précédemment par Williams (Schéma 99). L'oxazoline **307** est choisie comme précurseur du centre chiral en C12 (idem Baker) et donc de la chaîne latérale. Celle-ci pourrait être couplée avec la spiroénone **308** pour conduire à **251** (Schéma 111).

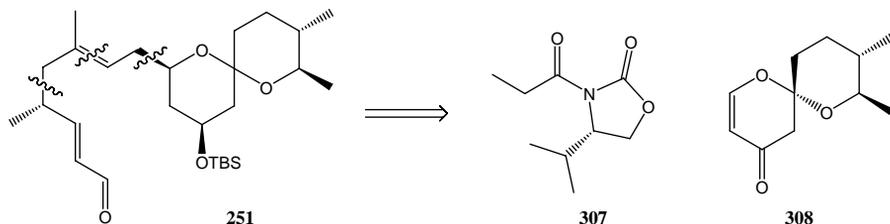


Schéma 111

⁶³ Crimmins, M.T. ;Bankaitis-Davis, D.M. and Hollis G.W. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 652

Crimmins débute sa synthèse avec la lactone **244** (déjà décrite par les groupes de Williams⁵⁷, Smith⁵⁶, Barrett⁶¹ et Kocienski^{59,60}). L'adduit entre **244** et l'acétylène **305** est traité en milieu basique pour promouvoir une double addition de Michaël du méthanol. La spiroannélation est réalisée en milieu acide, fournissant un mélange de la spiroénone **308** et d'acétal **311**. Ce dernier peut être converti en énone désirée **308** par élimination en présence d'Amberlist. L'addition de vinyl-Grignard, catalysée au cuivre, conduit à la cétone **312** isolée sous la forme d'un mélange $\beta/\alpha = 5 : 1$. Après séparation de l'isomère non désiré, la cétone **312** est réduite et l'alcool résultant est protégé. La double liaison terminale est alors transformée en aldéhyde avec un bon rendement. Cependant, la nécessité de séparer les épimères au niveau de **264** diminue l'efficacité de la séquence (Schéma 112).

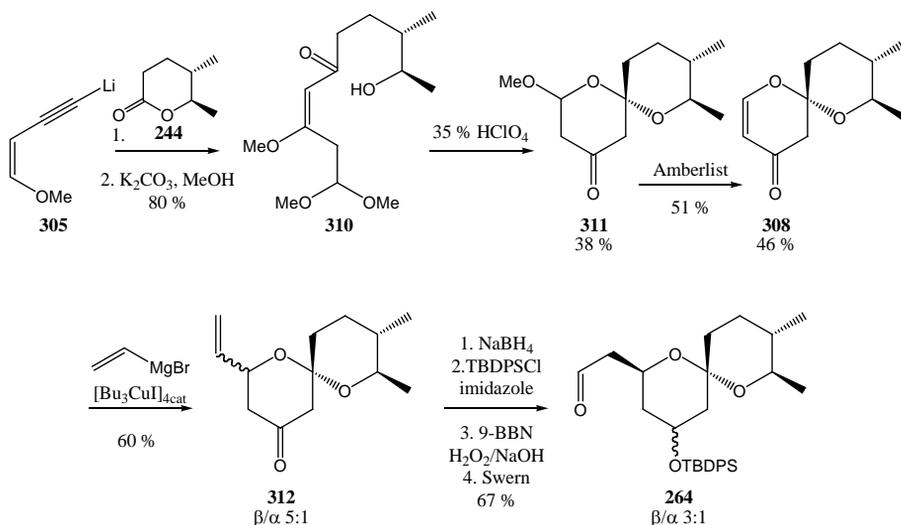


Schéma 112

Une réaction de Wittig sur l'aldéhyde **264** mène à l'ester α,β -insaturé **313** (Schéma 113). La fonction ester est alors transformée en bromure allylique et celui-ci est condensé avec l'anion de l'oxazolidine **307** (Schéma 111). La réduction subséquente au LAH fournit l'alcool **315** avec 50 % de rendement. Une séquence oxydation-Wittig-réduction termine la synthèse du précurseur **251** de la Milbémycine β 3 avec 69 % de rendement.

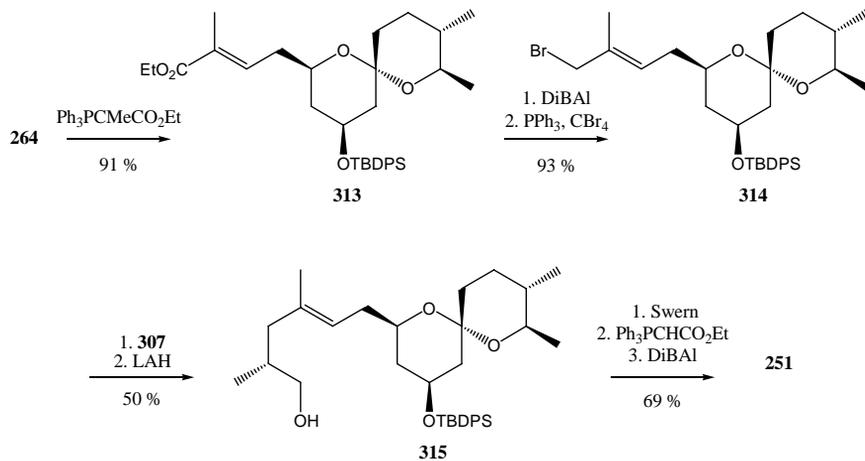


Schéma 113

Un résumé des différentes approches est décrit au paragraphe suivant.

2.7. Point de vue.

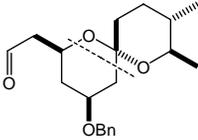
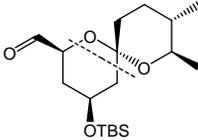
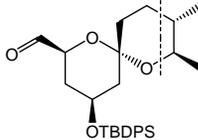
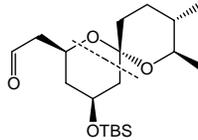
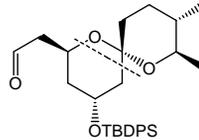
	Smith (1982)	Williams (1982)	Baker (1985)	Kocienski (1985)	Barrett (1986)
Oléfination	<i>E/Z</i>	<i>E/Z</i>	<i>E/Z</i>	<i>E/Z</i>	<i>E/Z</i>
C8-C9	Addition S _N 2' 1:3	Elim. basique <i>E</i>	Elim. basique 1:3	Addition S _N 2' 4:1	Elim. basique <i>E</i>
C10-C11	Horner-Emmons 7:1	Elim. oxydative <i>E</i>	Julia <i>E</i>	Julia 5:1	Wittig 49:1
C14-C15	Ireland-Claisen <i>E</i>	AlMe ₃ sur alcyne <i>E</i>	Wittig <i>E</i>	β-Elim <i>E</i>	Julia 5:3
Spirocétal	13 étapes, 6.7%	16 étapes, 2.6%	15 étapes, 2.9%	19 étapes, 2.4%	12 étapes, 15%
Structure					
	228	248	264	281	251'
Réactions	Cycloadd. 1,3 dip. => cyclisation acide cat.	Addition carbanion => cyclisation acide cat.	Addition carbanion => cyclisation acide cat.	Addition acide cat. => Cyclisation aldol intra.	Addition carbanion => cyclisation acide cat.
Précurseurs	Oxyde de nitrile, cétal allylique	Sulphoxyde, lactone	Acétylèneure, lactone	Diol, ortholactone	β-dicétone, lactone
Rendement Annélation	20%	75%	24%	20%	69%
Macrocyclisation	ROK, RCO ₂ Me, 76%	Carbodiimide, 85%	ROK, RCO ₂ H, 56%	ROK, RCO ₂ Me, 80%	Mitsunobu, 77%
Synthèse linéaire	25 étapes, 0.92%	26 étapes, 0.56%	24 étapes, 0.19%	32 étapes, 0.05%	20 étapes, 1.57%

Tableau 8

3. Notre rétrosynthèse de la Milbémycine β .

Notre rétrosynthèse est composée de 4 disconnections. La première est réalisée au niveau du diène en C8-C9 (ou C10-C11). Le macrocyle ouvert, nous avons choisi de couper la liaison lactone en C1 et l'oléfine trisubstituée en C14-C15. Nous obtenons alors 3 molécules : l'aromatique **317**, la cétone **316** et le spirocétal **318**. Ce dernier sera préparé par la méthodologie de spirocétalisation que nous venons de développer et de détailler dans le chapitre précédent. La double disconnection de ce motif nous conduit donc à la cétone **244** et à l'alcool homoallylique **132c** (Schéma 114).

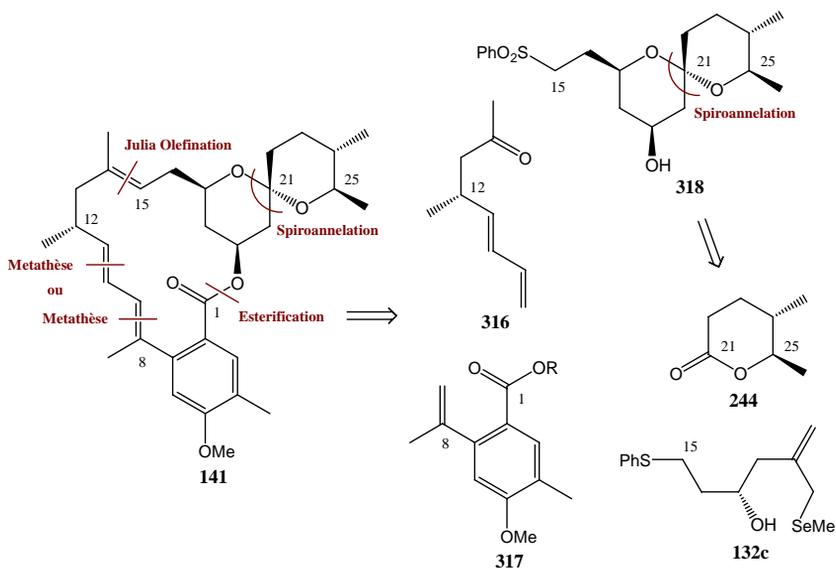


Schéma 114

Nous allons donc nous atteler à préparer ces quatre synthons de manière énantiosélective. Ensuite, nous nous intéresserons à leur couplage et à la synthèse totale de la Milbémycine β **141**.

4. Résultats.

4.1. Fragment Aromatique C1-C8.

Une grande analogie existe entre notre fragment aromatique **317** et le 3-méthyl-*p*-anisaldéhyde commercial **319**. Une simple oxydation de l'aldéhyde et une substitution sélective en position 6 devraient conduire directement à notre substrat (Schéma 115).

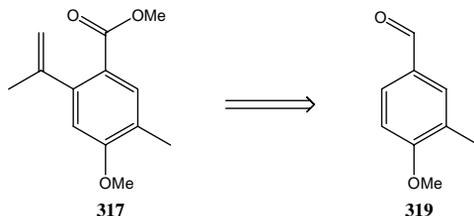


Schéma 115

L'oxydation de l'aldéhyde **319** suivie immédiatement par l'estérification de l'acide formé fournit l'ester **320** avec 68% de rendement. Celui-ci subit alors une iodination⁶⁴. Cette transformation implique une orthothallation de **320**, dirigée par la fonction ester, suivie du remplacement du thallium par l'atome d'iode. Enfin, un couplage avec le dérivé zincique du bromopropène⁶⁵ fournit le dérivé du styrène **322** (Schéma 116).

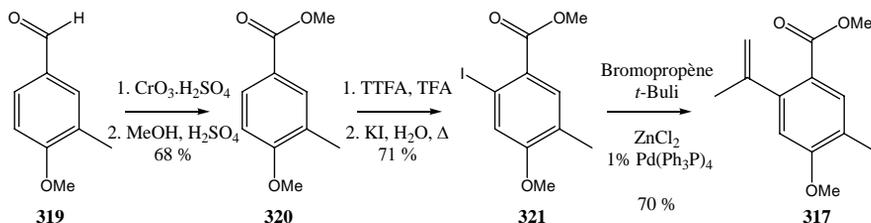


Schéma 116

La synthèse de **321** a été optimisée par le Dr. Fiona Murphy durant sa thèse de doctorat⁶⁶. Il est à noter que **321** contient souvent des traces de **320** (la thallation étant réversible) et l'adduit **322** est donc contaminé par un peu d'aromatique **320**.

⁶⁴ Taylor, E.C.; Kienzle, F.; Robey, R.L.; McKillop, A. and Hunt, J.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4845

⁶⁵ Negishi, E.; Takahashi, T. and King, A.O. *Org. Synth.*, **1988**, *66*, 67

⁶⁶ Murphy, F. *Thèse de doctorat*, UCL, **1997**

Dans le cas où nous réaliserions la première disconnection au niveau de la liaison C10-C11, il nous faut préparer le composé vinylogue du bromopropène. Bien que cette molécule apparaisse simple, peu de méthodes permettent de l'obtenir avec de bonnes sélectivités. Nous nous sommes inspirés de la synthèse de Corey⁶⁷ de l'alcool **325** que nous avons utilisé comme précurseur de notre bromodiène **327** (Schéma 117).

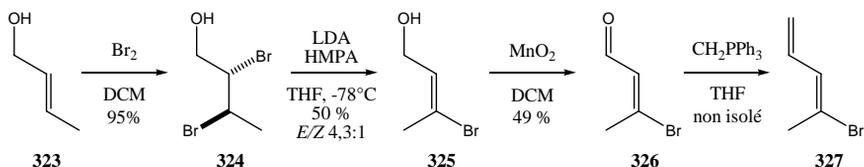


Schéma 117

L'addition de brome sur le *trans*-crotylalcool **323** conduit au dibromure **324** avec 95% de rendement. L'élimination sélective du brome en alpha de la fonction alcool par réaction avec le LDA mène au bromure vinylique **325** avec une sélectivité *cis/trans* de 1:4,3. Un meilleur contrôle des conditions réactionnelles devrait augmenter cette sélectivité. Le choix de l'oxydation au MnO₂⁶⁸, la plus répandue pour ce type de composé dans la littérature, s'est avéré peu concluant, ne fournissant que 49% de l'aldéhyde désiré. Il faut cependant remarquer que l'aldéhyde **326** est extrêmement volatil et des pertes conséquentes en découlent. Enfin, une réaction de Wittig nous a donné le diène **327** qui, bien qu'observé dans le brut, est trop volatil (bp < 100°C) que pour être isolé. Une distillation du composé sur plus grosse quantité permettra de l'obtenir si besoin est.

⁶⁷ Corey, E.J. ; Bock, M.G. ; Kozikowski, A.P. and Rama Rao, A.V. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1051

⁶⁸ Alvarez, R.; Iglesias, B. and de Lera, A.R. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 13779-13790

4.2. Lactone C21-C25.

Afin d'accéder rapidement à la lactone **244** optiquement pure, nous avons décidé de reprendre la synthèse de **244** décrite par Barrett⁶⁹. En effet, cette séquence apparaît comme étant simple, efficace et sélective (Schéma 118).

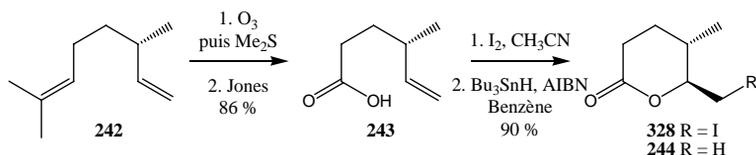


Schéma 118

L'ozonolyse du (+)-β-citronellène **242** est réalisée dans des conditions classiques. Le suivi de la réaction par CCM nous permet d'effectuer le clivage sélectif de l'oléfine trisubstituée. L'ozone, étant un électrophile, réagit plus rapidement avec les doubles liaisons riches en électrons. Dans notre cas, la différence de vitesse d'oxydation est suffisamment grande pour autoriser un simple suivi par CCM. L'oxydation de Jones du brut réactionnel mène à l'acide **243** avec 88 % de rendement sur les 2 étapes (Schéma 119).

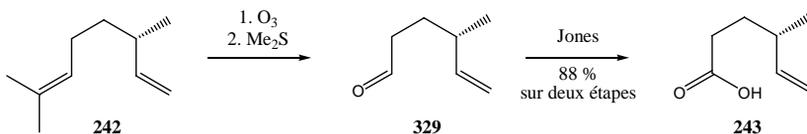


Schéma 119

Nous avons alors tenté d'effectuer l'iodolactonisation^{70,71} en **328**. Le produit de départ **243**, bien qu'identique, ne se dissolvait pas dans l'acétonitrile. L'iode, additionnée en solution, ne se dissolvait pas non plus dans les concentrations réduites. Une fois la réaction terminée, l'analyse du brut réactionnel nous a indiqué que la lactone **328** était bien présente mais sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 2:1 en faveur de l'épimère désiré (Schéma 120). Barrett n'avait obtenu qu'un seul isomère avec 85% de rendement!

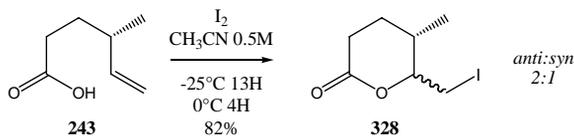


Schéma 120

⁶⁹ Barrett, A. G. M. ; Carr, A. E. ; Attwood, S. V. ; Richardson, G. et Walshe, N. D. A. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4840

⁷⁰ Bartlett, P. A. ; Richardson, D. P. and Myerson, J. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2317

⁷¹ Knight, D. ; Bedford, S. B. ; Fenton, G. and Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 1505

Malgré de très nombreuses tentatives, nous n'avons jamais pu reproduire les résultats de Barrett. L'iodolactonisation de **243** a également été décrite par P. A. Bartlett⁷⁰ qui obtient un rendement de 81% et un rapport *anti:syn* de 6:1 (Schéma 121). Toutefois, en réitérant ce mode opératoire, nous avons encore obtenu un rapport de 2:1 avec un rendement équivalent à celui publié.

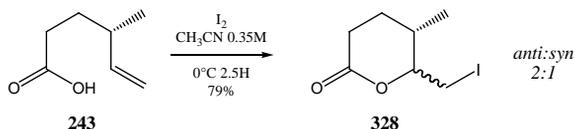


Schéma 121

Un changement d'électrophile nous a paru adéquat et nous avons dès lors décidé de tester d'autres réactifs permettant la lactonisation : $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ⁷⁰ et PhSeX ^{70,72}.

Nous avons initialement testé les complexes mercuriques. La réaction de lactonisation fut très encourageante : un rendement quantitatif en organomercurique **329**, et un rapport *anti:syn* supérieur à 10:1, est obtenu par simple agitation de l'acide **243** avec de l'acétate de mercure dans le méthanol. Malheureusement, la réduction de ce dernier par le NaBH_4 n'a conduit qu'à l'acide de départ **243** et nous n'avons pas pu trouver de conditions qui favoriseraient la formation de la lactone **244** (Schéma 122).

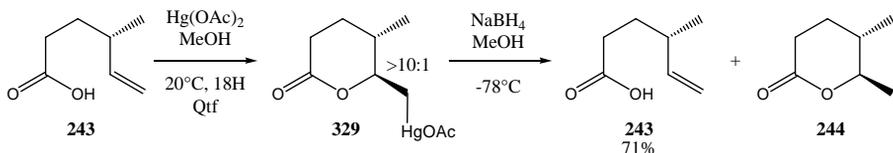


Schéma 122

⁷² a) Nicolaou, K.C.; Petasis, N.A. and Claremont, D. A. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4841 b) Ley, S. V.; Anthony, N. J.; Armstrong, A.; Gabriella Brasca, M.; Clarke, T.; Culshaw, D; Greck, C.; Grice, P.; Brian Jones, A.; Lygo, B.; Madin, A.; Sheppard, R.N.; Slawin, A.M.Z. and Williams, D. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7161 c) Knight, D. W. ; Bennet, F. and Fenton, G. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 133

C'est alors que nous nous sommes tournés vers les composés séléniés. Nous avons utilisé le PhSeCl décrit par D. Knight⁷⁰ et avons obtenu un mélange des diastéréoisomères **330** avec un rendement de 56 % et un rapport *anti:syn* de 1:1 (Schéma 123). S. Ley^{72b} ayant effectué la même réaction sur le même substrat, nous nous sommes attelés à reproduire ses résultats. Notre premier essai conduit à l'obtention de **330** avec 66% de rendement et un rapport *anti:syn* de 2:1 (S. Ley décrit un rendement de 80% pour le seul diastéréoisomère *anti*).

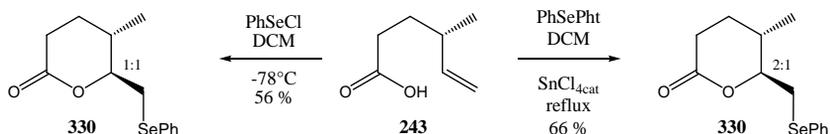


Schéma 123

L'agitation à reflux de ce mélange de diastéréoisomères **330**, en présence d'une quantité catalytique de SnCl₄ pendant une nuit augmente ce rapport à 6:1. De plus, le passage sur un gel de silice nous permet d'accroître cette sélectivité jusqu'à 17:1, mais au détriment du rendement (l'agitation avec de la silice dans le DCM ne modifie pas le rapport indiquant que celle-ci ne participe pas à l'équilibre). La substitution de la N-phényl-séléno-phtalimide par du PhSeCl et du phtalimidure de potassium a grossi notre rendement jusqu'à 88%. Enfin, une recristallisation du brut (6:1) dans l'éther de pétrole et le DCM nous a permis d'isoler le diastéréoisomère *anti*. Le rendement global en ce dernier frôle les 70%. La réduction subséquente du lien C-Se par l'hydru de tributylétain fournit la lactone **244** avec un rendement de 91% (Schéma 124).

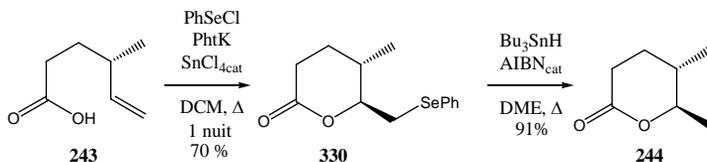


Schéma 124

Ces modifications, hélas bien nécessaires, nous permettent donc d'accéder aisément à de grandes quantités de lactone **244**, diastéreo- et énantiomériquement pure au départ de (+)-β-citronellène.

4.3. Chaîne latérale C9-C14.

Selon la position de la liaison C-C double que nous assemblerons lors de la métathèse cyclisante, nous devons considérer deux chaînes latérales, **316** et **331**. Les cétones **331** et **316** peuvent provenir du même intermédiaire **332** (Schéma 125).

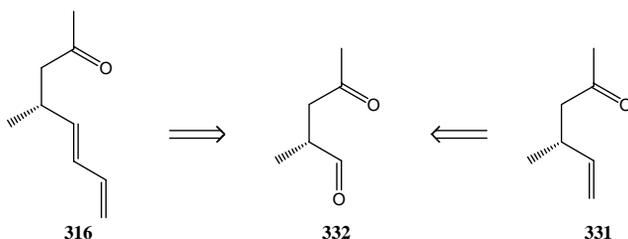


Schéma 125

Nous avons imaginé trois rétro-synthèses pouvant nous conduire au céto-aldéhyde **332**. L'étape clé de la rétro-synthèse A est une transposition de la fonction cétone en aldéhyde. L'aldéhyde **329'** proviendrait du (-)- β -citronellène **242'** dont l'énantiomère a déjà été utilisé pour la préparation de la lactone **244**. La séquence B est la plus simple. La fonction cétone de **332** pouvant provenir de l'oléfine **333**. Cette dernière devrait être facilement obtenue par l'allylation asymétrique du propionaldéhyde **334**. Enfin, le lactol **336** pourrait aussi être un précurseur de **332** (voie C). La littérature décrit la préparation de ce type de composé au départ du γ -céto-acide **339** (Schéma 126).

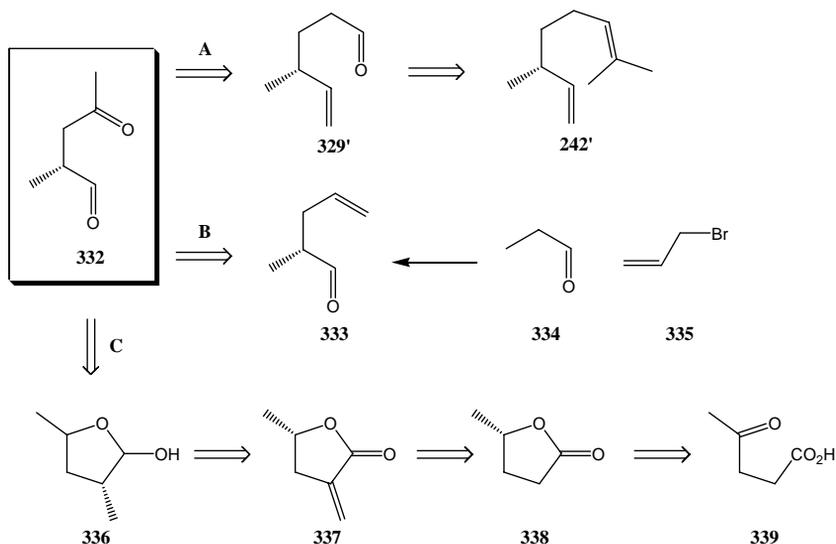
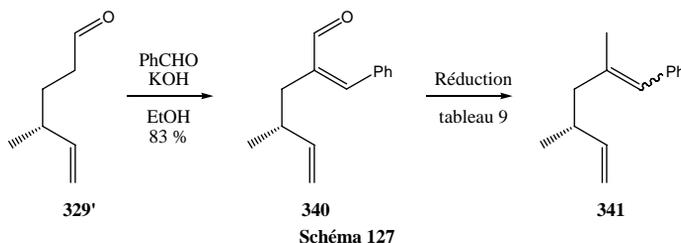


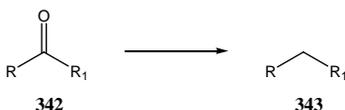
Schéma 126

Voie A :

Dans cette approche, nous devons donc effectuer comme étape-clé, une transposition de l'aldéhyde en cétone. Plusieurs méthodes multi-étapes⁷³ existent pour cette transposition mais aucune n'a été décrite en une seule étape. Nous avons décidé d'utiliser une procédure composée de réactions bien connues et reproductibles afin de valider notre approche^{73a}. Cette séquence débute par une réaction aldol croisée entre l'aldéhyde **329'** et le benzaldéhyde. L'énal **340**, uniquement *trans*, est obtenu avec 83% de rendement. A ce stade, la fonction aldéhyde doit être réduite en un groupe méthyle allylique (Schéma 127).



De nombreuses tentatives pour réduire **340** en **241** se sont révélées infructueuses. Les conditions décrites dans la littérature ($\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$) n'ont conduit qu'à l'alcool allylique correspondant ; aucune trace du composé désoxygéné n'a été observée. D'autres tests ont été réalisés avec d'autres carbonyles mais aucun n'a fourni le composé réduit **343** (Tableau 9, essais 1-4).



Essai	Carbonyle	Conditions	Résultats
1	340	$\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ 2:2 Et_2O	Alcool allylique
2	340	$\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ 2:4 Et_2O	Alcool allylique
3	Cinnamaldéhyde	$\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ 2:2 Et_2O	Alcool allylique
4		$\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ 2:4 Et_2O	Alcool allylique
5		$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % Et_3SiH 2 éq. CHCl_3	SM
6		$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % MD'M 2 éq. CHCl_3	SM
7		$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % M' 2 éq. CHCl_3	SM
8		$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % HSiClMe_2 2 éq. CHCl_3	Alcool silylé
9	4- <i>tert</i> -butyl-cyclohexanone	$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % Et_3SiH 2 éq. CHCl_3	SM
10		$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % MD'M 2 éq. CHCl_3	SM
11		$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % M' 2 éq. CHCl_3	SM
12		$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % HSiClMe_2 2 éq. CHCl_3	Alcool silylé
13	Benzylacétone	$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % Et_3SiH 2 éq. CHCl_3	SM
14		$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % MD'M 2 éq. CHCl_3	SM
15		$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % M' 2 éq. CHCl_3	SM
16		$\text{In}(\text{OH})_3$ 5 % HSiClMe_2 2 éq. CHCl_3	Alcool silylé

Tableau 9

⁷³ a) Bridgeman, J. E.; Butchers, C. E.; Jones, R. H.; Kasal, A.; Meakins, G. D. and P. D. Woodgate, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 2, 244 b) Paquette, L.A.; Fristad, W.E. and Bailey, T.R. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3028-3037

L'utilisation d' $\text{In}(\text{OH})_3$ nous a été inspirée par Baba⁷⁴ qui utilise cet acide de Lewis pour réduire des carbonyles en chlorures correspondants en présence de HSiMe_2Cl . Un des sous-produits de cette réaction est le composé doublement réduit et nous avons pensé qu'en forçant les conditions nous pouvions augmenter la proportion de ce dernier. Nous avons donc sélectionné 3 autres carbonyles et nous avons reproduit les conditions de Baba. Les résultats nous indiquent que seul le HSiClMe_2 permet de réduire les carbonyles en éthers silylés correspondants (essais 8,12 et 16). Les autres silanes (MD^*M , Et_3SiH et $\text{M}^*\text{2}$) ne conduisent à aucune conversion.

Nous avons alors décidé de préparer le dérivé **341** par une séquence en 3 étapes afin d'avancer dans la séquence. Une première réduction au LiAlH_4 fournit l'alcool **344** qui est immédiatement transformé en bromure allylique **345** sous l'action de PBr_3 et une nouvelle réduction au LiAlH_4 conduit au dérivé **341** avec 38 % de rendement global sur les 3 étapes. Remarquons que **341** ne peut pas être distillé, même sous la pression réduite d'une pompe turbomoléculaire (10^{-5} mbar), car il se décompose facilement (même en présence d'inhibiteur radicalaire) (Schéma 128).

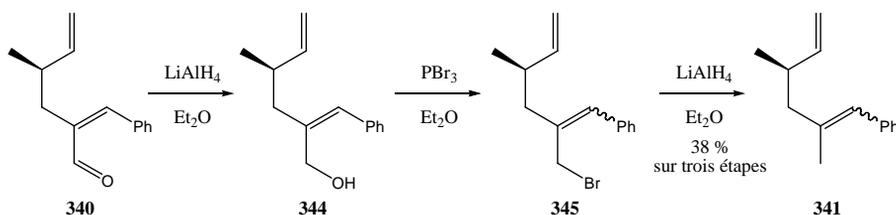


Schéma 128

En parallèle, nous avons testé une nouvelle méthode de transposition de l'aldéhyde en cétone. Si la réaction aldol est réalisée non plus avec le benzaldéhyde mais avec un équivalent du formaldéhyde, l'énal **346** obtenu pourrait être réduit en énoïl **347**. L'ozonolyse sélective de cet énoïl nous fournirait la cétone désirée **331**. Cette courte séquence nous ferait gagner 2 étapes.

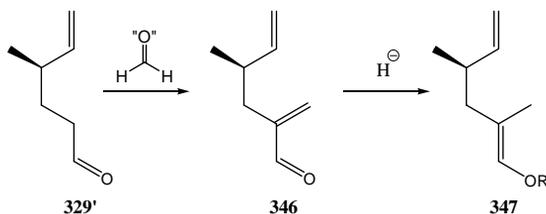
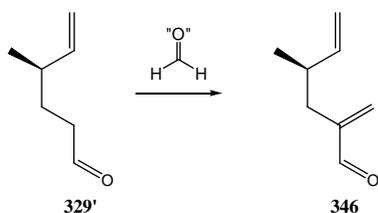


Schéma 129

⁷⁴ Onishi, Y; Ogawa, D.; Yasuda, M. and Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13690

Parmi diverses conditions de méthylation d'aldéhydes, nous avons sélectionné celles de Hon⁷⁵ et de Honda⁷⁶. Le dichlorométhane (essai 1), le bromoforme (essai 2 et 3) et l'iodoforme (essai 4) n'ont conduit qu'à des mélanges complexes. Par contre, l'utilisation du sel d'Eschenmoser, décrite par Honda, nous a fourni l'énal **346** avec 73% de rendement.



Essai	Conditions	
1	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ NH, D	Mixture complexe
2	CH ₂ Br ₂ 10éq., DCM, Et ₃ NH, 55°C	Mixture complexe
3	CH ₂ Br ₂ 10éq., DCM, Et ₃ NH, TA	Mixture complexe
4	CH ₂ I ₂ 6éq., DCM, Et ₃ NH, 55°C	Mixture complexe
5	Sel d'Eschenmoser, NEt ₃ , DCM	73% 346

Schéma 130

Le réactif de Stryker⁷⁷, [CuH-PPh₃]₆ **351**, est connu pour s'additionner en 1,4 sur une fonction énol et fournir les éthers d'énol silylés correspondants. Lipshutz démontre, dans son article^{77b}, l'efficacité du réactif de Stryker fraîchement préparé comparée à un lot commercial. La préparation⁷⁸ de ce réactif est effectuée avec précaution, au départ de produits aisément accessibles, par addition de diméthylphénylsilane **322** à une solution de CuCl **348** (fraîchement lavé à l'acide chlorhydrique), de *t*BuOK **349** et de PPh₃ **350**, dans le benzène dégazé (Schéma 131).

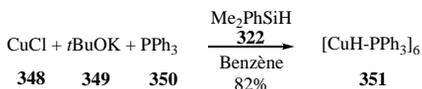


Schéma 131

L'hydruure de cuivre **351** est obtenu sous forme de cristaux rouge-brun foncé avec 82% de rendement. Il peut être conservé à l'abri de la lumière et de l'air pendant environ une semaine (plus longtemps dans une boîte à argon). Après ce délai, une décoloration des cristaux et une diminution de l'efficacité du catalyseur est observée.

⁷⁵ a) Hon, Y.-S., Chang, F.-J. and Lu, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 2041-2042 b) Hon, Y.-S., Chang, F.-J., Lu, L. and Lin, W.-C. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5233-5246

⁷⁶ Mizutani, H.; Watanabe, M. and Honda, T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8929-8936

⁷⁷ a) Stryker, M. J. and Brestensky, D. M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5677 ; Chiu, P.; Li, Z. and Fung, K. C. M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 455 ; b) Lipshutz, B. H., Chrisman, W., Noson, P., Sclafani, J. A., Vivian, R. W. and Keith, J. M. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2779

⁷⁸ Chiu, P.; Li, Z. and Fung, K. C. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 455-457

Ajoutons que Lipshutz⁷⁹, par exemple, a décrit l'addition d'hydrure en 1,4 de manière énantiosélective, assistée au réactif de Stryker avec d'excellents rendements (>90%), turn-overs (jusqu'à 7700) et excès énantiomériques (>95%).

Nous avons donc mis l'énal **346** en présence de l'hydrure de cuivre **351** fraîchement préparé et du silane **322**. A notre grande satisfaction, l'éther d'énol **347** fut isolé avec 92% de rendement (Schéma 132).

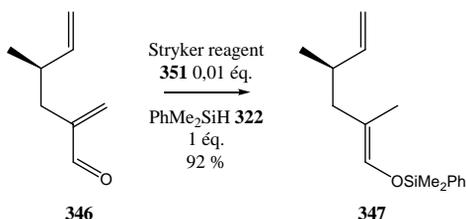


Schéma 132

Etant en possession de deux précurseurs de notre chaîne latérale **331** et de notre céto-aldéhyde **332**, nous avons tenté la mono ou la di-oxydation des diènes **341** et **347**. Malheureusement, ces différents essais, que ce soit en présence d'ozone ou de tétraoxyde d'osmium (NaIO₄ ou NMO comme cooxydant), n'ont conduit qu'à de faibles rendements en **331**. Le brut réactionnel est composé d'une mixture complexe dans laquelle les composés désirés apparaissent minoritaires (Schéma 133).

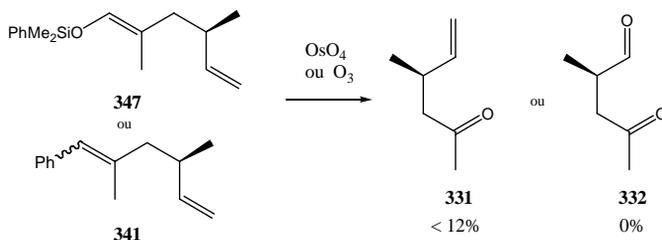


Schéma 133

Une légère incursion dans la littérature nous a appris que les diènes [1,5] sont de très mauvais substrats pour ce type d'oxydation. Nous avons donc dû abandonner à regret ces deux séquences pour nous focaliser sur la seconde approche qui utilise les onéreuses hydrazines d'Enders⁸⁰.

⁷⁹ Lipshutz, B. H. ; Servesco, J. M. and Taft B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352

⁸⁰ Enders, D. and Nakai S. *Chem. Ber.*, **1991**, *124(1)*, 219-226

Voie B :

Nous avons décidé, dans un premier temps, de réaliser cette séquence de manière racémique afin de vérifier sa faisabilité.

De Kimpe⁸¹ décrit justement ce type de réaction et leur grande efficacité. Nous avons donc transformé le propionaldéhyde **334** en *tert*-butylimine correspondante. Une allylation suivie d'une hydrolyse conduit à l'énal **333** avec 37% de rendement. Le faible rendement obtenu, malgré une purification unique, peut être expliqué par la volatilité des produits. Remarquons qu'il faut absolument respecter les temps d'hydrolyse afin d'éviter la crotonisation de l'aldéhyde **333**. Nous avons alors effectué une réaction de Wacker⁸² et obtenu le céto-aldéhyde **332** désiré avec 63% de rendement (Schéma 134).

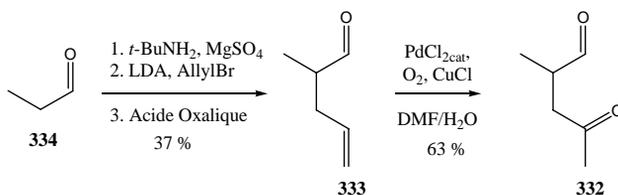
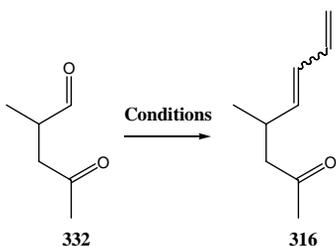


Schéma 134

Ayant un accès aisé à l'aldéhyde **332** racémique, nous avons ensuite tenté de le transformer en diène **316** avec la meilleure sélectivité *E/Z* possible (Schéma 135). Le premier essai a conduit à 58% de diène **316** présentant une sélectivité de 4:1 en faveur de l'isomère *trans*. La modification utilisée par Corey⁸³ n'a donné lieu à aucune conversion, malgré la préparation par nos soins du sel de phosphonium⁸⁴ **282b**, comme suggéré par l'auteur (essai 2). Enfin, l'utilisation de phosphonate **282c** en présence d'HMPA a conduit à la dégradation complète de notre substrat **332** (essai 3).



	Agent	Cdts	Rdt	<i>E/Z</i>
1		BuLi, Et ₂ O, T.A. puis 332	58%	4:1
2		<i>t</i> BuOK, THF, 0°C 332 => T.A.	0%	
3		BuLi, THF, -78°C, 15 min 332 , HMPA, -78°C => T.A.	0%	

Schéma 135

⁸¹ De Kimpe, N. ; De Smaele, D. ; Hofkens, A. ; Dejaeger, Y and Kesteleyn, B. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 10803

⁸² a) Tsuji, J. *Synthesis*, **1984**, 369-383 b) Tsuji, J.; Shimizu, I. and Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2975-2976

c) Magnus, P.D. and Nobbs, M.S. *Synth. Com.*, **1980**, 10, 273-278

⁸³ Corey, E.J. and Magriotis, P.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 287-289

⁸⁴ Huang, W.F. and Vedejs, E. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 210-212

Voie C :

Dans le même temps, nous nous sommes engagés dans la voie C. Celle-ci débute par la réduction énantiosélective⁸⁵ de l'acide lévulinique **339** sous l'action d'(ipc)₂BH. Connaissant l'hygroscopicité des borohydrures, nous avons préféré préparer fraîchement cet agent de réduction par addition de BH₃.Me₂S sur le (+)-α-pinène⁸⁶. Les cristaux blancs obtenus ont été directement engagés dans la réduction de l'acide lévulinique. Un traitement post-réactionnel acide suffisamment long permet de refermer l'hydroxy-acide **352** néo-formé en lactone **338** (Schéma 136).

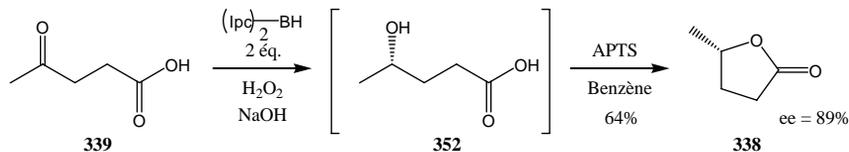


Schéma 136

La lactone **338** est ainsi isolée avec 64% de rendement. L'excès énantiomérique, mesuré par GC chirale, s'est élevé jusqu'à 89%, une valeur qui nous suffit amplement pour l'instant. L'étape suivante consistait à formyler⁸⁷ la lactone puis à réduire l'énal de manière diastéréosélective⁶¹ pour obtenir un seul diastéréoisomère de la butyrolactone **353** (Schéma 137).

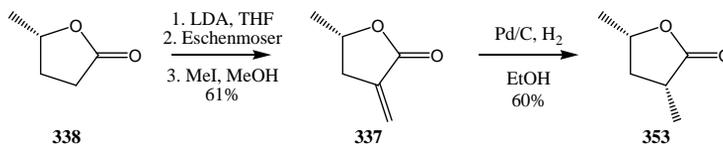


Schéma 137

Le sel d'Eschenmoser s'est encore révélé être un synthon C1 de choix. L'exométhylène lactone **337** a été engagée dans une hydrogénation catalysée au Palladium sur charbon. Le centre stéréogénique en position 4 dirige l'addition de l'hydrogène sur par la face opposée. Seul le diastéréoisomère **353** a été isolé avec un rendement de 60%. Hélas, la réduction partielle de la lactone par le DiBAL a conduit à l'isomérisation du centre stéréogénique en alpha de la fonction lactol. Déçu, nous avons quand même tenté de générer le diène **354** au départ du mélange de lactols **336**, en présence d'une quantité catalytique d'acide benzoïque dans le THF à reflux.

⁸⁵ a) Jacobs, H.; Berryman, K.; Jones, J. and Gopalan, A. *Synth. Com.*, **1990**, 20(7), 999-1010 b) Ramachandran, P. V.; Pitre, S. and Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5315-5319

⁸⁶ Singaram; B.; Fisher; G. B.; Goraliski; Christian T.; Nicholson and Lawrence, W. US Patent **1993** (544/170) 5,367.073

⁸⁷ Mattes, H.; Hamada, K. and Benezra, C. *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1948-1951

Hélas, nous n'avons pu isoler le diène tant attendu malgré plusieurs tentatives et avons abandonné cette approche (Schéma 138).

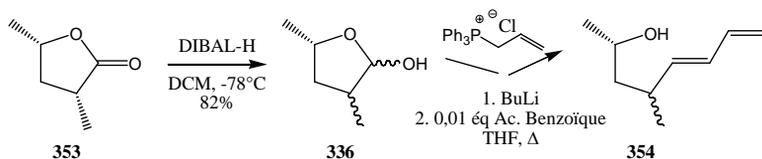


Schéma 138

Voie D :

Les rendements et les sélectivités de nos trois approches précédentes ne nous ont pas satisfaits. Nous avons donc totalement repensé la rétrosynthèse de notre chaîne latérale **316**. Les difficultés principales consistent à obtenir un bon rapport *cis/trans* au niveau de la configuration du diène et une bonne énantiosélectivité pour le centre chiral en C13. La sélectivité *trans* pourrait être établie par déshydratation/oléfination de l'aldéhyde **355**. Cet aldéhyde pourrait provenir de la cétone **356**, qui ressemble fortement au citronellal **238** déjà utilisé auparavant par Williams (Chapitre 2.2 Williams) (Schéma 139).

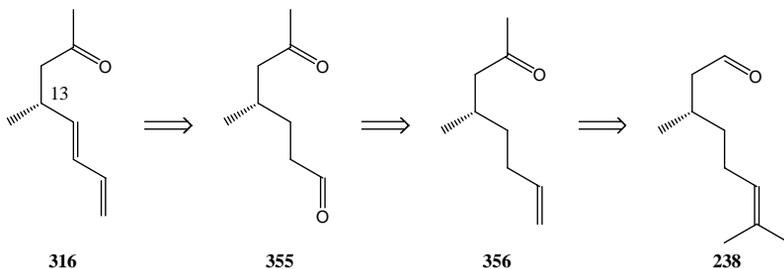


Schéma 139

Nous avons donc additionné le méthyl Grignard sur le citronellal **238**. L'alcool **357** est obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 140). Sachant que les conditions réactionnelles que nous utiliserons par la suite ne toléreront pas une fonction cétone, nous avons masqué temporairement cette fonction sous forme d'un éther silylé.

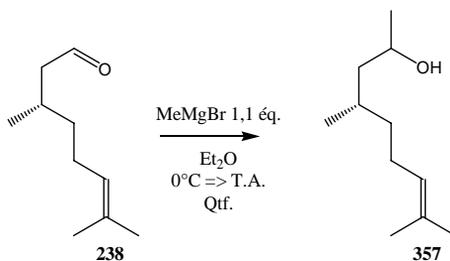


Schéma 140

Notre premier essai a consisté à utiliser le TMSCl et la triéthylamine. Bien que la CCM nous indique une conversion complète de l'alcool **357** en éther silylé **358**, le traitement post-réactionnel provoque la rupture du lien C-Si et régénère l'oléfine de départ **279**. Un groupe protecteur plus robuste est visiblement requis. Le triéthylsilyléther correspondant (essai 2) est partiellement décomposé lors du traitement post-réactionnel. Enfin, l'addition de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 2,6-lutidine (essai 3) conduit à l'éther silylé **280** (Schéma 141).

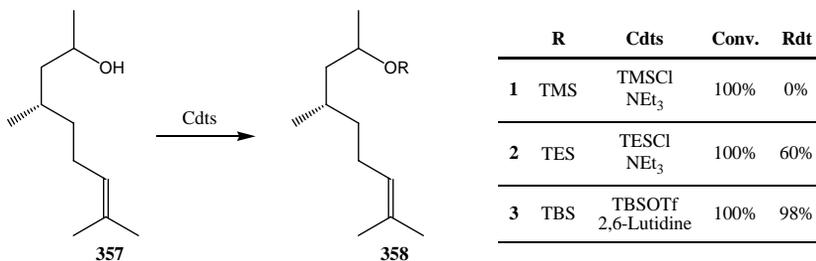


Schéma 141

L'oléfine **358** a ensuite été oxydée par une ozonolyse classique. L'aldéhyde **359** a été isolé avec un rendement quantitatif (Schéma 142).

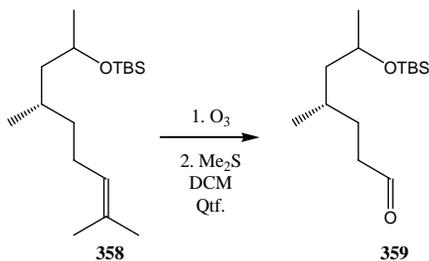
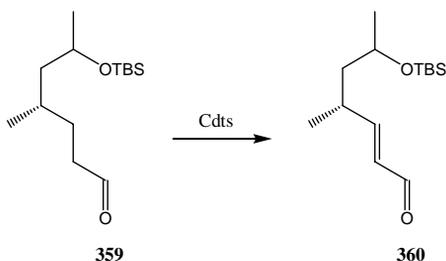


Schéma 142

A ce stade, nous avons atteint l'étape clé de notre approche. En effet, nous devons générer une fonction énal *trans*, avec une bonne sélectivité, au départ de notre aldéhyde **359**.

Plusieurs méthodes existent pour effectuer cette transformation : en 2 étapes, via le sélénium correspondant^{88,89} ou en une seule étape, en utilisant IBX, HIO₃, I₂O₅⁹⁰ ou un complexe de Pd⁹¹. Toutes ces méthodes clament ne produire que des énals uniquement *trans*.



	Cds	Rdt	E/Z	Remarques
1	1. 359 , Piperidine, Benzène, Δ 2. PhSeCl, THF, -110°C 3. NaIO ₄ ,	0%	-	Faible conversion en enamine.
2	1. (IBX-MPO) 2.2 éq., DMSO 30' 2. 359	45%	<i>E</i>	Jamais de conversion totale.
3	Pd(OAc) ₂ 5%, (EtO) ₂ PO(OAllyl), 359 , NaHCO ₃ , THF, Δ, 22H	62%	19:1	Réaction très propre.

Tableau 10

La tentative de conversion de l'aldéhyde en imine (essai 1⁸⁹) ne fut pas concluante. Par contre, le complexe IBX-MPO (essai 2⁹⁰) nous a fourni 45% (rendement estimé par RMN) d'énal *trans* **360**. Deux problèmes majeurs limitent cette approche. Il reste toujours de l'aldéhyde de départ **359** et celui-ci est inséparable de l'énal **360** par distillation ou chromatographie sur gel de silice (un seul spot en CCM). De plus, le brut réactionnel contient de nombreux sous-produits donnant des singulets larges dans plusieurs régions du spectre RMN. Notre troisième essai⁹¹ nous a permis d'obtenir 62% d'énal **360** avec une conversion complète et une sélectivité *trans/cis* de 19:1 (Tableau 10). Le brut réactionnel obtenu par cette dernière méthode est suffisamment propre pour être additionné directement sur l'ylure dérivé de **366**. Le diène **361** est isolé avec 65% de rendement (Schéma 143).

⁸⁸ Miyoshi, N.; Yamamoto, T.; Kambe, N.; Murai, S. and Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4813-4816

⁸⁹ Williams, D.R. and Nishitani, K. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4417-4420

⁹⁰ a) Nicolaou, K.C.; Montagnon, T. and Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 991-1000 b) Nicolaou, K.C.; Montagnon, T. and Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1386-1389

⁹¹ Shvo Y. and Haj Ichia Arisha A. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5640-5642

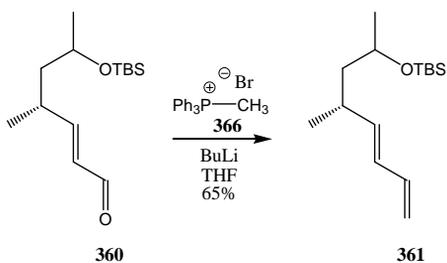


Schéma 143

La déprotection de la fonction silyl-éther s'effectue par l'action du TBAF **367** au reflux du THF. Même à cette température, 15 heures sont nécessaires pour obtenir une conversion totale en alcool **354**. La séparation des sous-produits silylés s'étant avérée difficile, nous avons engagé le brut réactionnel dans l'oxydation qui devait nous conduire à la cétone **316**. Nous avons choisi d'utiliser les conditions de Dess-Martin⁹² et avons isolé la chaîne latérale désirée **316** avec 58% de rendement sur les deux étapes (Schéma 144).

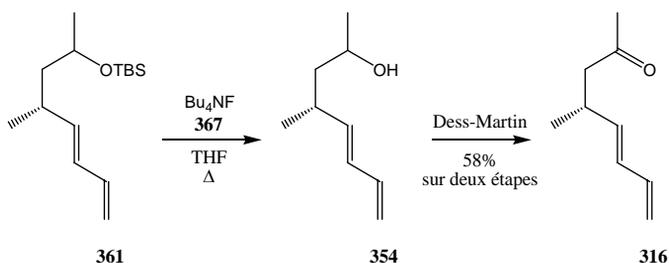


Schéma 144

Cette oxydation complète notre séquence réactionnelle qui nous a enfin permis d'obtenir le fragment gauche avec des rendements corrects et d'excellentes sélectivités (ee > 98%, E/Z 19:1).

⁹² Dess, D.B. and Martin, J.C. *J. Org. Chem.*, **1991**, *113*, 7277-7287

4.4. Alcool homoallylique C15-C20 (En collaboration avec le Dr G. Binot).

L'alcool homoallylique nécessaire à notre synthèse totale a déjà été préparé de manière racémique dans le chapitre consacré à l'étude du champ d'applications de notre nouvelle méthodologie de spirocétalisation (3.4.2. Optimisation). Dans ce même chapitre, nous avons testé quelques conditions pour obtenir cet alcool de manière énantiomériquement pure. Notre meilleur résultat a été obtenu en utilisant le $(\text{ipc})_2\text{BOMe}$ dans le THF à -76°C (température du bain). Le rendement a atteint les 71% et l'excès énantiomérique, déterminé par GC chirale, les 55% (Schéma 145).

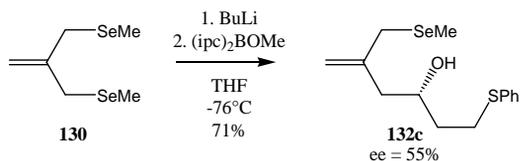


Schéma 145

Le Dr Grégory Binot, en post-doctorat dans notre laboratoire, a étudié diverses conditions d'allylation afin de préparer l'alcool **132c** avec une pureté optique maximale. En variant la température et le précurseur boré, il a obtenu **132c** avec 94% d'excès énantiomérique (HPLC) et un rendement de 65% (Schéma 146).

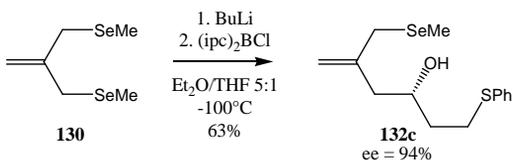


Schéma 146

4.5. Spirocétal C15-C25 (En collaboration avec le Dr G. Binot).

Ayant en main tous les fragments nécessaires à la préparation de la Milbémycine β 3, nous nous sommes attachés à finir sa synthèse. La première étape consiste à produire le noyau spirocétal. En appliquant notre méthodologie, le spirocétal **362** a pu être assemblé sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec 39% de rendement (Schéma 147).

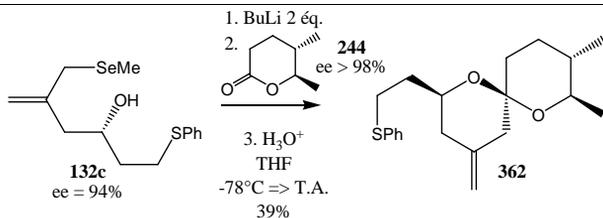


Schéma 147

Enfin, pour accéder au fragment nord optiquement pur, le sulfure **362** a été oxydé en sulfone selon la méthode déjà utilisée par le Dr Fiona Murphy⁴⁸. La double liaison exocyclique est clivée par une ozonolyse et la cétone ainsi générée est réduite dans des conditions de type MPVO par un complexe au Samarium (III) (Schéma 148).

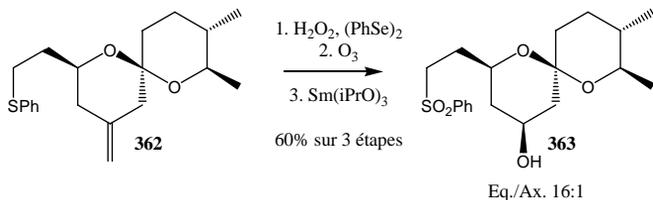


Schéma 148

Le fragment nord entièrement fonctionnalisé est ainsi obtenu avec 60% de rendement global et une sélectivité en faveur de l'alcool équatorial de 16:1.

5. Conclusions et perspectives.

En conclusion, nous sommes parvenus à obtenir les quatre fragments de la Milbémycine β 3. L'unité C1-C8 **322** a été préparée au départ du 3-méthyl-*p*-anisaldéhyde **312**. Cinq étapes ont été nécessaires et le dérivé du styrène **322** est isolé avec 34% de rendement (Schéma 149).

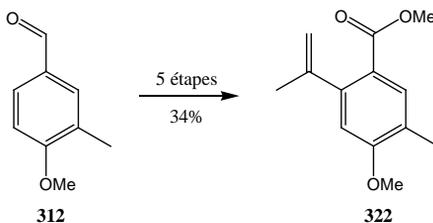


Schéma 149

Après quelques voies peu concluantes, la chaîne latérale en C9-C14 **316** a été obtenue en 7 étapes au départ du citronellal **238**. Bien que notre approche conduise à de très bonnes sélectivités ($ee > 98\%$, $E/Z = 19:1$), elle est affaiblie partiellement par une séquence protection/déprotection hélas indispensable (Schéma 150).

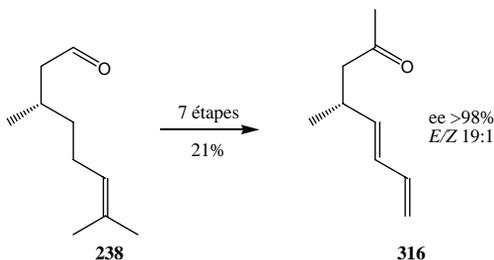


Schéma 150

Notre nouvelle méthodologie de spirocétalisation nous a permis de préparer le fragment nord C15-C25 **363**. L'alcool homoallylique C15-C20 **132c** est obtenu avec 63% de rendement et un excès énantiomérique de 94% (Schéma 151).

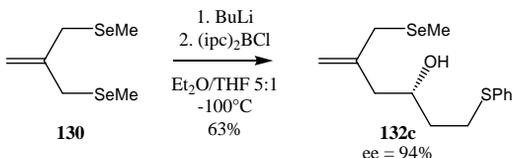


Schéma 151

La lactone C20-C25 **244** a été synthétisée par inspiration de la méthode décrite par Williams⁵⁷. Ayant rencontré quelques problèmes de sélectivité, nous avons utilisé une autre méthode de lactonisation. Au final, l'adduit **244** est obtenu en 4 étapes, avec 56% de rendement, un excès diastéréoisomérique supérieur à 98% et un excès énantiomérique de 98% (Schéma 152).

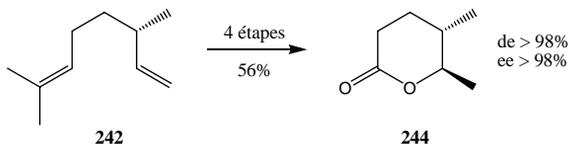


Schéma 152

Le couplage de la lactone **244** avec l'alcool homoallylique **132c** a fourni le spirocétal **362**, sous forme d'un seul diastéréoisomère, avec 39% de rendement (Schéma 153).

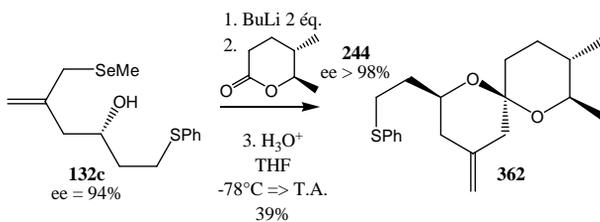


Schéma 153

Enfin, nous avons effectué en trois étapes la double oxydation du spirocétal **287** et la réduction de la cétone subséquente au Sm(III), généré *in situ*, pour obtenir le fragment C15-C25 **237** (Schéma 154).

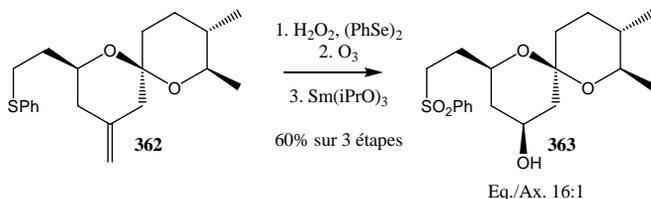


Schéma 154

Afin de terminer notre synthèse, il nous reste à coupler la sulfone **363** avec la chaîne latérale **316** et l'ester aromatique **322**. Nous pouvons commencer par la réaction de Julia ou trans-esterifier d'abord (Schéma 155). Une métathèse et une déprotection du phénol en position 5 complètera notre synthèse totale de **141**.

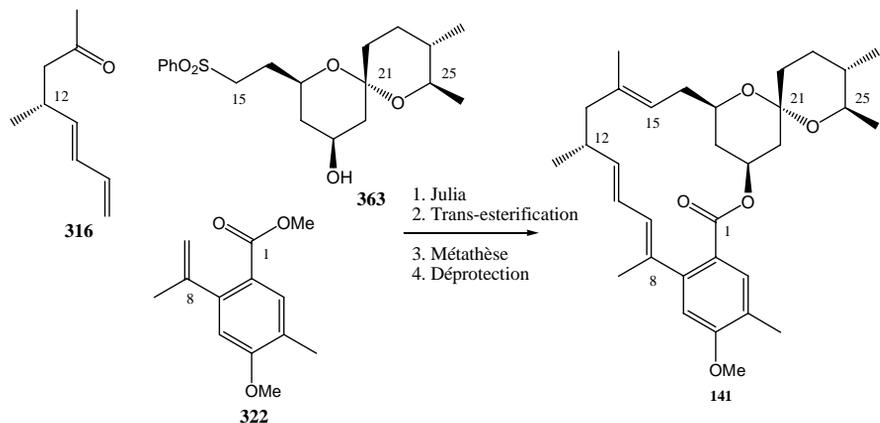


Schéma 155

Si la réaction de Julia utilisant la sulfone **363** ne fournit pas de bonne sélectivité *E/Z*, nous pouvons préparer le sulfoxyde **364** analogue. L'ozonolyse du spirocétal **362** devrait conduire à un céto-sulfoxyde, qui, après réduction au samarium, devrait nous fournir l'alcool **364** recherché (Schéma 156).

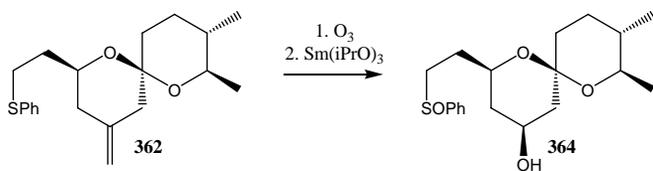


Schéma 156

Ce nouvel intermédiaire, engagé dans une réaction de Julia modifiée⁹³, pourrait peut-être nous fournir le triène **365** avec un meilleur rapport *E/Z* (Schéma 157). Encore une fois, nous pouvons réaliser le couplage avec le fragment aromatique avant de mettre en œuvre la réaction de Julia. Nous savons que l'inversion des fonctionnalités (aldéhyde à la place de la sulfone et sulfone à la place de la cétone) ne donne pas de bonnes sélectivités⁶¹.

⁹³ Pospisil, J ; Pospisil, T ,and Markò, I.E. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2373-2376

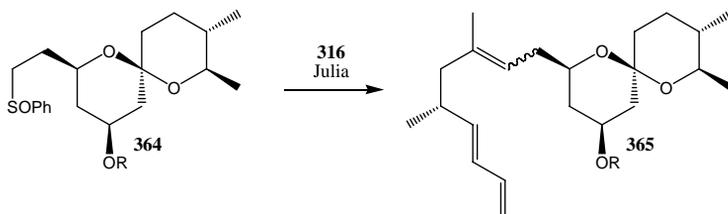


Schéma 157

Notre synthèse, à quatre étapes du terme, comporte 21 étapes. La plus longue séquence linéaire est de 8 étapes, et si la chimie le veut, ne dépassera pas les 12 étapes (Schéma 158).

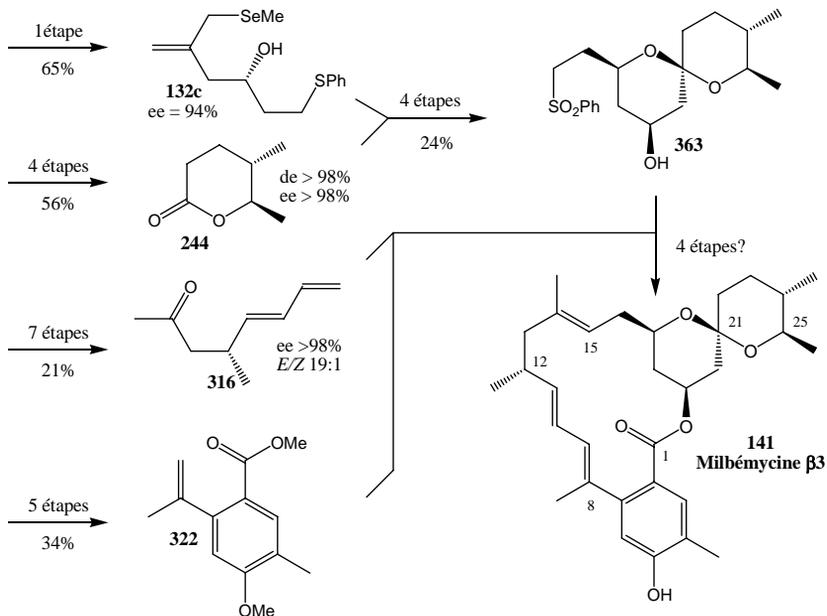
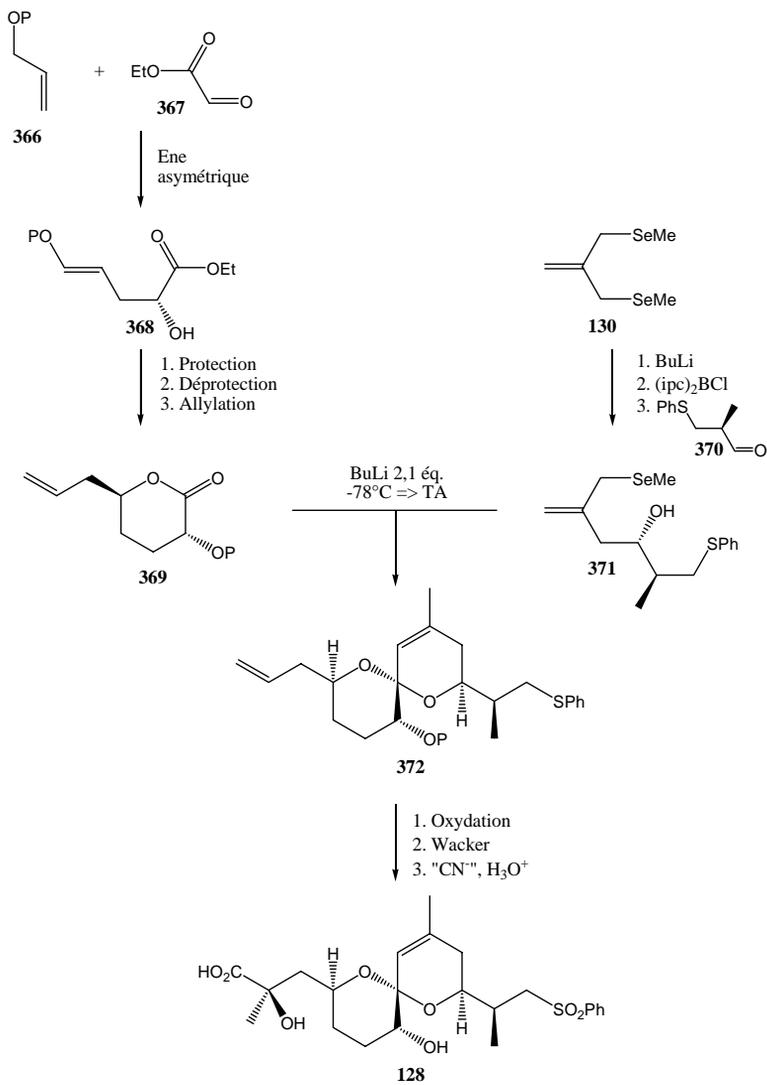


Schéma 158

Enfin, l'isolation du spirocétal endométhylène par addition d'un excès de base et par réaction à plus grande température nous permet d'envisager une synthèse du fragment gauche de l'acide okadaïque **128** (Schéma 159). La lactone nécessaire **369** peut facilement être préparée au départ du glyoxylate d'éthyle **368** en 4 étapes. L'alcool homoallylique **371** sera préparé par notre méthodologie au départ du diséléniure **130**. La cyclisation devrait fournir le spirocétale **372**, qui après transformation devrait conduire au fragment ouest **128** désiré.



Fragment ouest de l'Acide Okadaïque

Schéma 159

D. Partie expérimentale.

Conditions générales :

Analyses :

- Les spectres RMN ^1H (200, 250, 300 et 500 MHz) et RMN ^{13}C (50, 60, 75 et 125 MHz) ont été effectués sur des appareils Varian Gemini 200 et Gemini 300, Bruker 250, 300 et 500 MHz. Les échantillons sont préalablement dissous dans le chloroforme deutérié. Les traces de chloroforme non deutérié ($\delta = 7,26$ ppm) ou de tétraméthylsilane ($\delta = 0,00$ ppm) servent de référence interne en ^1H et le chloroforme deutérié ($\delta = 77,23$ ppm) en ^{13}C . Les abréviations suivantes sont utilisées pour exprimer la multiplicité des pics en RMN ^1H : s pour singulet, se pour singulet élargi, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet.
- Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil BIO-RAD FTS 135 à transformée de Fourier ou sur un Shimadzu FTIR-8400S.
- Les spectres de masse ont été réalisés dans le service des professeurs De Hoffman et Habib Jiwan (UCL) sur les appareils Varian Matt 44S ou Finnigan-Matt TSQ-70, par ionisation électronique.
- Les chromatogrammes CPG ont été effectués sur des appareils Carlo Erba HRGC 4160 ou 5300, équipés de détecteurs à ionisation de flamme. Les colonnes sont de type SE-52 Permabond (5% phénylsilicone, 95% méthylsilicone, longueur 30 m, diamètre 2,5 mm). La température de l'injecteur est de 250°C, celle du détecteur 290°C. La pression en hydrogène est de 60 kpa, la pression d'air est de 100 kpa et la pression générale est de 70 kpa.

Techniques :

- Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur plaques d'aluminium recouvertes de Silicagel Merck 60 F₂₅₄.
- Les purifications par colonne de chromatographie « Flash » ont été menées sur de la silice Merck 60 (0,040-0,063 mm).
- Les solvants de réaction sont séchés et distillés avant utilisation (éther diéthylique, le benzène et le THF distillé sur sodium et benzophénone, le DCM et le diméthylformamide sur CaH_2).
- Toutes les manipulations, sauf contre-indications, ont été réalisées sous argon et sont agitées par un barreau magnétique.
- Lors de l'utilisation des composés séléniés, toute la verrerie est lavée, après réaction, à l'eau de Javel. De même, l'évaporateur sous vide doit être muni de deux bulleurs à eau de javel afin d'éviter les odeurs pestilentielles.
- Les révélateurs pour CCM sont des solutions de KMnO_4 (1g de KMnO_4 , 2g Na_2CO_3 , 100ml d'eau) et de vanilline (1,5g vanilline, 1ml $\text{H}_2\text{SO}_{4\text{cc}}$, 100ml EtOH).

1. 3-(méthylsélényl)-2-((méthylsélényl)méthyl)propène.

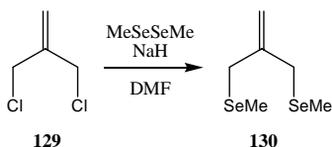


Tableau des réactifs.

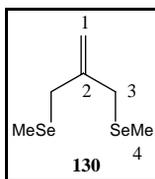
Réactifs	129	(MeSe) ₂	NaH	DMF	130
MM	125	188	24		242
Pureté	99%	98%	60%		
d/C	1,080	1,987		0,24M	
Aspect					
Eq.	1	1	2,1 (50%)		
Masse	9,97 g	15 g	8,04 g		19,3 g
Mmoles	79,7	79,7	167,0		79,7
Volume	9,23 ml	7,55 ml		250 ml	
Formule	C ₄ H ₆ Cl ₂	C ₂ H ₆ Se ₂	NaH	C ₃ H ₇ NO	C ₆ H ₁₂ Se ₂
Pt. éb./p	138	156		153	

Attention, la DMF doit être refluxée longuement pour s'assurer de l'absence d'eau !

Dans un monocol de 500ml flambé sous flux d'argon, muni d'un bulleur, sont introduits 250ml de DMF et 8,04g de NaH. La solution est refroidie à 0°C par un bain glace-eau. Les 7,55ml de (MeSe)₂ sont alors additionnés goutte à goutte. Un dégagement gazeux est observé. Lorsque celui-ci est terminé, le bain de glace est ôté et la solution est autorisée à remonter à température ambiante. Après environ 3 heures, la solution rouge foncée est refroidie à 0°C et 9,23ml de composé dichloré **129** sont additionnés goutte à goutte. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et l'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires. La solution est alors diluée avec 1l d'éther diéthylique, puis est lavée par 3 portions de 190ml de saumure et 2 portions de 150ml d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Une distillation horizontale à une température de 65°C et à une pression de ¼ de mbar fournit 17,18g d'une huile légèrement jaune.

Aspect : Huile jaunâtre
Masse net : 17,18 g
Rdt : 89%

Rf CCM : 0,18
Eluant : Hexane
Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_6H_{12}Se_2$

Masse moléculaire : 242,08

H 300 MHz	1	3	4
δ (ppm)	4,88	3,34	1,91
m	s	s	s
I	2	4	6

C 75MHz	2	1	3	4
δ (ppm)	141,6	114,1	29,0	4,7

LR. (cm⁻¹):

(C=C-H) 3074 ; (C-H) 2920 ; (C=C) 1628

M.S. I.E. :(M-CH₃)⁺ ; 226 ; (M-C₂H₆)⁺ ; 211 ; (M-MeSe)⁺ ; 148**CAS :**

[188245-07-0]

2. 3-(méthylsélényl)-2-((triméthylsilyl)méthyl)propène.

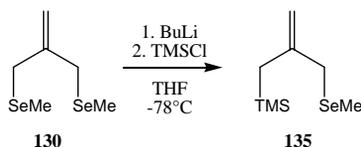


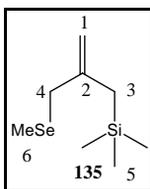
Tableau des réactifs.

Réactifs	130	BuLi	TMSCl	THF	135
MM	242,08				221,27
Pureté					
d/C		1,6M		0,1M	
Aspect	huile jaunâtre				
Eq.	1	1	1		
Masse	3,23g				2,95g
Mmoles	13,3	13,3	13,3		
Volume		8,34 ml	1,86 ml	132 ml	
Formule	C ₆ H ₁₂ Se ₂	C ₄ H ₉ Li	C ₃ H ₉ SiCl	C ₄ H ₈ O	C ₈ H ₁₈ SeSi
Pt. éb./p			57°C	66°C	

Le diséléniure **130** est introduit dans un ballon de 50ml contenant 32ml de THF. La solution est refroidie à -78°C et, après 10 minutes, 8,34ml de BuLi sont additionnés goutte à goutte. Cinq minutes plus tard, le TMSCl est ajouté lentement. La solution est alors autorisée à remonter à température ambiante. La solution est diluée avec 50ml d'éther diéthylique et la phase organique est lavée par 3 portions de 20ml de saumure, puis est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile jaunâtre obtenue est purifiée par une chromatographie sur gel de silice (éluant EP). 2,61g d'huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 2,61g
 Rdt : 88%

Rf CCM : 0,4
 Eluant : EP
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_8H_{18}SeSi$

Masse moléculaire : 221,27

H 300 MHz	1	1'	4	6	3	5
δ (ppm)	4,67	4,58	3,07	1,88	1,61	0,01
m	m	m	s	s	s	s
I	1	1	2	3	2	9
J_1 (Hz)	0,9	0,9				
J_2 (Hz)	1,2	1,2				
C 75MHz	2	1	4	3	5	6
δ (ppm)	143,2	110,1	33,2	24,8	1,4	4,0

I.R. (cm^{-1}):

(C=C-H) 3071; (C-H) 2925; (C=C) 1624

M.S. I.E. : $(M+1)^+$ 223; $(M)^+$ 222; $(M-Me)^+$ 207**CAS :**

[163041-61-0]

3. 5-((triméthylsilyl)méthyl)-1-(phénylthio)hex-5-èn-3-ol.

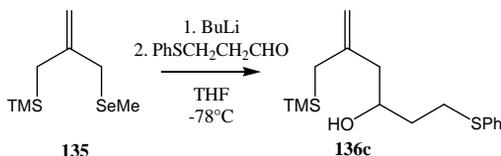


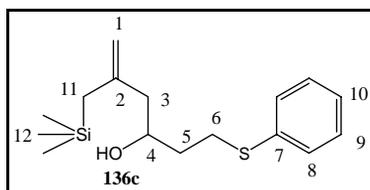
Tableau des réactifs.

Réactifs	135	BuLi	PhS(CH ₂) ₂ CHO	THF	136c
MM	221,27		166,24		294,53
Pureté					
d/C		1,6M		0,1M	
Aspect					
Eq.	1	1	1		1
Masse	1g		751mg		1,19g
Mmoles	4,52	4,52	4,52		4,52
Volume				45ml	
Formule	C ₈ H ₁₈ SeSi	C ₄ H ₉ Li	C ₉ H ₁₀ OS	C ₄ H ₈ O	C ₁₆ H ₂₆ OSSi
Pt. éb./p				66°C	

Une solution d'1g de silane **135** dans 45ml de THF est refroidie à -78°C. 2,82ml de BuLi 1,6M dans le THF sont alors additionnés lentement le long de la paroi. Après 5 minutes d'agitation, l'aldéhyde est ajouté goutte à goutte. La solution est alors autorisée à remonter à température ambiante. La solution est diluée avec 20ml d'éther diéthylique et la phase organique est lavée par 3 portions de 10ml de saumure, puis est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile jaunâtre obtenue est purifiée par une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/EtOAc 8:1). 977mg d'huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 977mg
 Rdt : 80%

Rf CCM : 0,37
 Eluant : DCM
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_{16}H_{26}OSSI$

Masse moléculaire : 294,53

H 200 MHz	8-10	1	4	6	6'	3	3'	5	11	11'	12
δ (ppm)	7,20-7,70	4,66	3,86	3,12	3,00	2,08	2,00	1,76	1,53	1,43	0,01
m	m	s	m	m	m	m	m	m	AB	AB	S
I	5	2	1	1	1	1	1	2	1	1	9
J_1 (Hz)									12,2	12,2	
J_2 (Hz)											
J_3 (Hz)											
C 50MHz	2	7	8 ; 9	10	1	4	3	5	11	6	12
δ (ppm)	144,2	136,7	128,9-128,8	125,8	110,5	67,3	46,4	36,2	26,5	23,0	-1,5

IR. (cm⁻¹) :

(O-H) 3424 ; (C-H) 2956 ; (C-H) 2940 ; (C=C) 1633 ; (C=C)Ar 1440

M.S. I.E. :(M+1)⁺ 295 ; (M)⁺ 294 ; (M-CH₃)⁺ 279**CAS :**

[163041-61-0]

4. Triméthyl(2-méthylène-6-(phénylthio)-4-(triméthylsilyloxy)hexyl)silane.

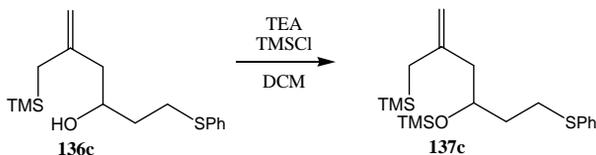


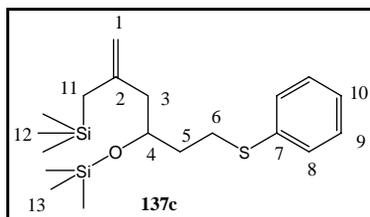
Tableau des réactifs.

Réactifs	136c	TEA	TMSCl	DCM	137c
MM	294,53	101,19	108,64		366,71
Pureté					
d/C		0,726	0,856	0,6M	
Aspect					
Eq.	1	1,1	1,1		1
Masse	3,44g	1,18g	1,27g		4,29g
Mmoles	11,7	12,9	12,9		11,7
Volume		1,63ml	1,49ml	16ml	
Formule	C ₁₆ H ₂₆ OSSi	C ₆ H ₁₅ N	C ₃ H ₉ SiCl	CH ₂ Cl ₂	C ₁₉ H ₃₄ OSSi ₂
Pt. éb./p		88°C	57°C		

La TEA est additionnée à une solution de l'alcool **136c** dans le DCM refroidie à 0°C par l'action d'un bain de glace. Le TMSCl est alors additionné goutte à goutte et la solution peut remonter à température ambiante. Un suivi en CCM nous permet de suivre la réaction jusqu'à conversion complète. Lorsque cette dernière est atteinte, la solution est diluée avec 30ml de DCM et la phase organique est lavée avec 2 portions de 5ml d'une solution aqueuse saturée de sulfate de cuivre, puis 2 portions de 15ml d'eau et enfin 2 portions de 15ml de saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par une chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt 8:1) et 4,10g d'une huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 4,10g
 Rdt : 95%

Rf CCM : 0,35
 Eluant : EP/AcOEt 8:1
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_{19}H_{34}OSSi_2$

Masse moléculaire : 366,71

H 200 MHz	8-10	1	4	6	6'	3'	3	5	11	12	13
δ (ppm)	7,69-7,20	4,44	3,82	2,92	2,78	2,04	1,91	1,64	1,38	0,01	-0,10
m	m	m	m	m	m	dd	dd	m	s	s	s
I	5	2	1	1	1	1	1	2	2	9	9
J_1 (Hz)							13,9	13,9			
J_2 (Hz)							5,8	7,2			
J_3 (Hz)											

C 50 MHz	2	7	8-9	10	1	4	3	5	6	11	12	13
δ (ppm)	143,8	136,7	128,8	125,6	110,2	70,0	46,5	36,1	29,6	27,0	0,4	-1,4

IR. (cm⁻¹) :

(C=C-H) 3075 ; (C-H) 2955 ; (C-H) 2922 ; (C=C) 1633 ; (C=C)Ar 1440

M.S. I.E. :(M+1)⁺ 367 ; (M)⁺ 366 ; (M-CH₃)⁺ 351**CAS :**

[163041-57-4]

5. 2-Chlorométhyl-[1.4.6]-trioxa-spiro-[4.5]-décane.

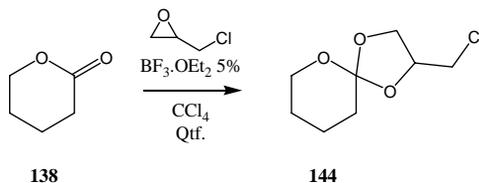


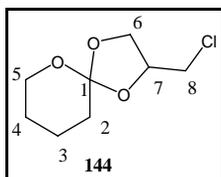
Tableau des réactifs.

Réactifs	138	Epichlorohydrine	BF ₃ .OEt ₂	CCl ₄	144
MM	100,12	92,52	141,93	153,82	192,06
Pureté					
d/C	1,079	1,183	1,128	1,8M	
Aspect					
Eq.	1	1,2	0,1		
Masse	10,79g	11,96g	1,53g		20,5g
Mmoles	107	130	11		
Volume	10ml	10,11ml	1,35 ml	35+25ml	
Formule	C ₅ H ₈ O ₂	C ₃ H ₅ ClO	C ₄ H ₁₀ BF ₃ O	CCl ₄	C ₈ H ₁₃ ClO ₃
Pt. éb./p	258°C	116°C	126°C	76-77°C	116°C/15 mm

Une solution de valérolactone et d'épichlorohydrine dans 35ml de CCl₄ est ajoutée goutte à goutte à une solution de BF₃.OEt₂ dans 25ml de CCl₄ sous forte agitation. La température de la réaction est maintenue entre 28 et 32°C par refroidissement fréquent à l'aide d'un bain de glace. Un précipité blanc se forme au départ puis disparaît. Lorsque l'addition est finie, la solution est maintenue sous forte agitation pendant 2 heures à température ambiante. 60 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 10% sont alors ajoutés lentement. La phase organique est lavée avec deux portions de 30 ml d'eau et est séchée sur K₂CO₃. 20,34g d'une huile incolore sont isolés sous forme de 2 diastéréoisomères. Le produit ainsi obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ne nécessite pas de purification.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 20,34g
 Rdt : Qtf.

Rf CCM : -
 Eluant : -
 Révélateur : -

Formule brute : $C_8H_{13}ClO_3$

Masse moléculaire : 192,64

H 200 MHz	6a ; 7	6b ; 5 ; 8	4 ; 2	3
δ (ppm)	4,60-4,10	4,00-3,40	1,82	1,53
m	m	m	se	se
I	2	5	4	2

C 50 MHz	1	7	6	5	8	2	4	3
δ (ppm)	119,8 119,7	75,7 74,7	67,9 66,5	64,7	45,4 44,2	31,9 31,7	24,0	21,3 21,2

I.R. (cm⁻¹) :

(C-H) 2947 ; (C-H) 2875 ; 1469 ; 1443

M.S. I.E. :(M)⁺ 192 ; (M+2)⁺ 194**CAS :**

[78076-48-9]

6. 2-(méthylsélényméthyl)hept-1-èn-4-ol.

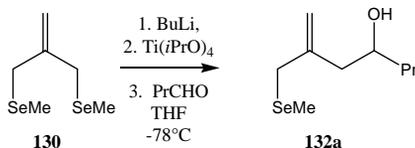


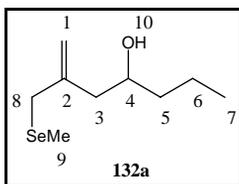
Tableau des réactifs.

Réactifs	130	BuLi	Ti(iPrO) ₄	PrCHO	THF	132a
MM	242,0		284,2	72,1		222,2
Pureté						
d/C		1,6M	0,963	0,81	0,1M	
Aspect						
Eq.	1	1	1,05	1		1
Masse	3,00g		3,70g	893mg		2,74g
Mmoles	12,4	12,4	13,0	12,4		12,4
Volume		7,74ml	5,46ml	1,10ml	60ml	
Formule	C ₆ H ₁₂ Se ₂	C ₄ H ₉ Li	TiC ₁₂ O ₄ H ₂₈	C ₄ H ₈ O	C ₄ H ₈ O	C ₉ H ₁₈ OSe
Pt. éb./p			232°C			

Le séléniure **130** est dissous dans 60 ml de THF et la solution est refroidie à -78°C. Le butyllithium est additionné goutte à goutte et la solution devient jaune foncée. Le complexe de titane est alors injecté d'une traite (pour éviter de boucher la seringue) et le mélange vire à l'orange immédiatement. Après 5 minutes, l'aldéhyde est additionné goutte à goutte (pas sur les parois car il se solidifie) et la solution évolue rapidement vers le jaune pâle. Le mélange réactionnel est alors autorisé à remonter à température ambiante et est maintenu sous agitation pendant 1 heure. La solution est alors diluée avec 300ml de diéthyléther, lavée avec 100ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis neutralisée avec 100ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile jaunâtre obtenue est purifiée par colonne de chromatographie sur gel de silice. 2,32g d'huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 2,32g
 Rdt : 84%

Rf CCM : 0,3
 Eluant : DCM
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_9H_{18}OSe$

Masse moléculaire : 222,2

H 300 MHz	1	1'	4	8	8'	3	3'	9	10	5	6	7
δ (ppm)	4,93	4,92	3,75	3,16	3,02	2,48	2,13	1,90	1,83	1,54-1,31	0,93	
m	s	s	m	AB		dd	dd	s	se	m	t	
I	1	1	1	1	1	1	1	3	1	4	3	
J_1 (Hz)				12,0	12,0	14,2	14,2				7,0	
J_2 (Hz)						2,9	9,5					
J_3 (Hz)												

C 75 MHz	1	2	3	4	5	6	7	8	9
δ (ppm)	115,1	142,8	42,0	69,4	39,6	19,1	14,3	30,9	4,4

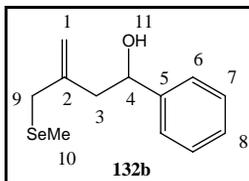
I.R. (cm⁻¹):

(O-H) 3407 ; (C=C-H) 3020 ; (C-H) 2967 ; (C-H) 2869 ; (C=C) 1633

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 223 ; (M)⁺ 222 ; (M+H)⁺-H₂O 205**Masse haute résolution :**(M)⁺ Masse exacte : 222,0522 Masse mesurée : 222,0522 ± 1,2ppm

7. 3-(méthylsélényméthyl)-1-phénylbut-3-èn-1-ol.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,3
FB/MM :	C ₁₂ H ₁₆ OSe / 255,21	Eluant :	DCM
Rdt :	92%	Révéléateur :	KMnO ₄

H 300 MHz	6 ; 7	8	1	4	9	9'	3	3'	11	10
δ (ppm)	7,36-7,44	7,30	5,00	4,89	3,23	3,20	2,73	2,54	2,27	1,92
m	m	m	s	ddd	AB	dd	dd	d	s	
I	4	1	2	1	1	1	1	1	1	3
J ₁ (Hz)				3,5	12,1	12,1	3,9		3,0	
J ₂ (Hz)				3,5			14,4	14,4		
J ₃ (Hz)				9,3				9,4		

C 75 MHz	5	2	6 ; 7	8	1	4	3	9	10
δ (ppm)	144,2	142,2	128,6 ; 125,6	127,8	115,6	72,5	44,8	30,9	4,4

IR. (cm⁻¹) :

(O-H) 3400 ; (C=C-H) 3062 ; (C=C-H) 3028 ; (C-H) 2922 ; (C=C) 1635

M.S. APCI :

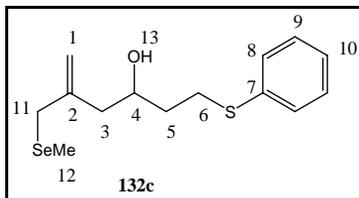
(M)⁺ 255 ; (M+H)⁺-H₂O 239

Analyse élémentaire :

	Théorique	Obtenu	Δ
C	56,48	56,5	0,02
H	6,32	6,31	0,01

8. 5-(méthylsélényméthyl)-1-(phénylthio)hex-5-èn-3-ol.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,3
FB/MM :	C ₁₄ H ₂₀ OSse / 315,33	Eluant :	DCM
Rdt :	94%	Révélateur :	KMnO ₄

H 300 MHz	8 ; 9	10	1	1'	4	11	11'	6	6'	3	3'	13	12	5
δ (ppm)	7,28-7,39	7,20	4,95	4,93	3,96	3,19	3,18	3,16	3,06	2,47	2,21	2,07	1,92	1,83
m	m	m	s	s	m	s	s	m	ddd	dd	dd	d	s	m
I	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2
J ₁ (Hz)									13,0	3,2	9,3	3,6		
J ₂ (Hz)									7,6	14,0	14,2			
J ₃ (Hz)									7,6					

C 75 MHz	2	7	8 ; 9	10	1	4	3	6	11	5	12
δ (ppm)	142,2	136,5	129,0 ; 129,2	126,0	115,5	68,3	43,0	36,5	30,8	30,2	4,5

IR. (cm⁻¹) :

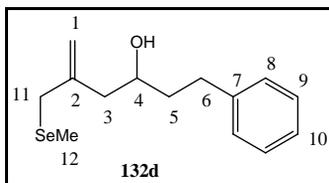
(O-H) 3434 ; (C=C-H) 3072 ; (C-H) 2922 ; (C=C) 1635

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 317 ; (M+H)⁺-H₂O 299**Analyse élémentaire :**

	Théorique	Obtenu	Δ
C	53,33	53,44	0,11
H	6,39	6,39	0

9. 5-(méthylsélényméthyl)-1-phénylhex-5-èn-3-ol.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,3
FB/MM :	C ₁₄ H ₂₀ OSe / 283,27	Eluant :	DCM
Rdt :	81%	Révéléateur :	KMnO ₄

H 300 MHz	8 ; 9 ; 10	1	1'	4	11	11'	6	6'	3	3'	12	5
δ (ppm)	7,30-7,15	4,95	4,91	3,78	3,21	3,17	2,82	2,70	2,51	2,19	1,93	1,80
m	m	s	s	m	AB	dt	dt	dt	dd	dd	s	dt
I	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2
J ₁ (Hz)					12,0	12,0	13,9	13,8	3,3	9,4		6,4
J ₂ (Hz)							7,9	8,1	14,1	14,2		8,1
C 75 MHz	2 ; 7	8 ; 9	10	1	4	3	6	5	11	12		
δ (ppm)	142,5 ; 142,2	128,7 ; 128,6	126	115,3	68,9	43,0	39,1	32,3	30,8	4,5		

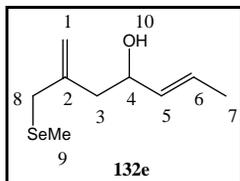
I.R. (cm⁻¹) :

(O-H) 3427 ; (C=C-H) 3026 ; (C-H) 2922 ; (C=C) 1635

M.S. I.E. :(M+H)⁺ 285 ; (M)⁺ 284 ; (M+H)⁺-H₂O 267**Masse haute résolution :**(M)⁺ Masse exacte : 284,0679 Masse mesurée : 284,0679 ± 2,4ppm

10. (E)-2-(méthylsélénylméthyl)hepta-1,5-diène-4-ol.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,3
FB/MM :	C ₉ H ₁₆ OSe / 219,18	Eluant :	DCM
Rdt :	87%	Révéléateur :	KMnO ₄

H 300 MHz	6	5	1	1'	4	8	3	3'	9	10	7
δ (ppm)	5,70	5,50	4,93	4,92	4,22	3,19	2,47	2,28	1,89	1,85	1,69
m	dqd	ddq	s	s	m	s	dd	dd	s	d	dd
I	1	1	1	1	1	2	1	1	3	1	3
J ₁ (Hz)	15,3	15,3					4,3	8,8		3,3	
J ₂ (Hz)	6,5	6,7					14,2	14,3			6,8
J ₃ (Hz)	0,7	1,6									1,3

C 75 MHz	2	5	6	1	4	3	8	7	9
δ (ppm)	142,2	133,5	127,0	115,3	70,8	42,7	31,0	17,9	4,4

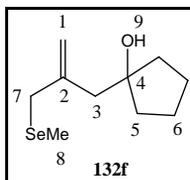
IR. (cm⁻¹) :

(O-H) 3400 ; (C=C-H) 3000 ; (C-H) 2940 ; (C=C) 1635

M.S. I.E. :(M+H)⁺ 221 ; (M+H)⁺-H₂O 203**Masse haute résolution :**(M)⁺ Masse exacte : 220,0366 Masse mesurée : 220,0366 ± 0,5ppm

11. 1-(2-(méthylsélényméthyl)allyl)cyclopentanol.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,3
FB/MM :	C ₁₀ H ₁₈ OSe / 233,21	Eluant :	DCM
Rdt :	71%	Révélateur :	KMnO ₄

H 300 MHz	1	1'	7	3	8	5 ; 6	9
δ (ppm)	4,98	4,95	3,30	2,51	1,91	1,87-1,82 ; 1,72-1,60	1,78
m	s	s	s	s	s	m ; m	s
I	1	1	2	2	3	2 ; 6	1

C 75 MHz	2	1	4	3	5	7	6	8
δ (ppm)	142,9	116,2	81,7	45,4	40,2	32,4	23,7	4,3

I.R. (cm⁻¹):

(O-H) 3450 ; (C=C-H) 3046 ; (C-H) 2956 ; (C=C) 1631

M.S. I.E. :

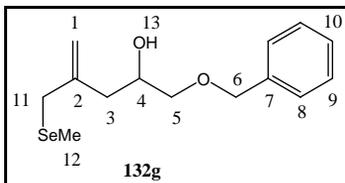
(M+H)⁺ 235 ; (M)⁺ 234 ; (M+ H)⁺-H₂O 217

Masse haute résolution :

(M)⁺ Masse exacte : 234,0522 Masse mesurée : 234,0522 ± 1,1ppm

12. 1-(benzyloxy)-4-(méthylsélényméthyl)pent-4-èn-2-ol.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,2
FB/MM :	C ₁₄ H ₂₀ O ₂ Se / 299,27	Eluant :	DCM
Rdt :	61%	Révéléateur :	KMnO ₄

H 200 MHz	8 ; 9 ; 10	1	6	4	5	5'	11	11'	13	3	3'	12
δ (ppm)	7,38-7,28	4,92	4,57	4,01	3,35	3,40	3,20	3,19	2,45	2,41	2,30	1,88
m	m	s	s	m	dd	dd	AB	d	dd	dd	s	
I	5	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	3
J ₁ (Hz)					7,2	3,4	12,0	12,0	3,4	4,4	8,7	
J ₂ (Hz)					9,5	9,5				14,5	14,4	

C 50MHz	2	7	8 ; 9 ; 10	1	5 ; 6	4	3	11	12
δ (ppm)	142,0	138,1	128,6 ; 127,9	114,9	73,6 ; 74,3	68,9	38,3	31,0	4,3

I.R. (cm⁻¹) :

(O-H) 3442 ; (C=C-H) 3029 ; (C-H) 2923 ; (C=C) 1635

M.S. I.E. :(M+H)⁺ 301**Masse haute résolution :**(M+H)⁺ Masse exacte : 301,0706

Masse mesurée : 301,0706 ± 2,6ppm

13. 2-[(2-phénythio)ethyl]-4-méthylène-1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecane.

Méthode A : ISMS

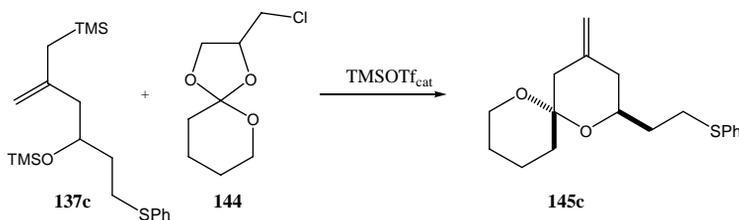


Tableau des réactifs.

Réactifs	137c	144	TMSOTf	DCM	145c
MM	366	192,06	222	84,93	304
Pureté					
d/C			1,15		
Aspect					
Eq.	1	1	0,05		1
Masse	1g	524mg	30mg		830mg
Mmoles	2,73	2,73	0,14		2,73
Volume			26μl	30ml	
Formule	C ₁₉ H ₃₄ SSi ₂	C ₈ H ₁₃ ClO ₃	C ₄ H ₉ F ₃ O ₃ SSi	CH ₂ Cl ₂	C ₁₃ H ₂₂ O ₂
Pt. éb./p		116°C/ 15mm	77°C/80 mm	40°C	

Le TMSOTf est additionné à une solution de l'allylsilane et de l'ortholactone dans le DCM à 0°C. La réaction peut alors remonter à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant 30 minutes. La solution est diluée par 15ml de DCM et agitée pendant 5 minutes supplémentaires avec 45ml d'une solution aqueuse saturée en carbonate de potassium. La phase organique est séchée sur carbonate de potassium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM/EP 10:8) et 524mg d'une huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 524mg
 Rdt : 63%

Rf CCM : 0,4
 Eluant : DCM/EP 10:8
 Révélateur : Vanilline

Ref : Méthode B

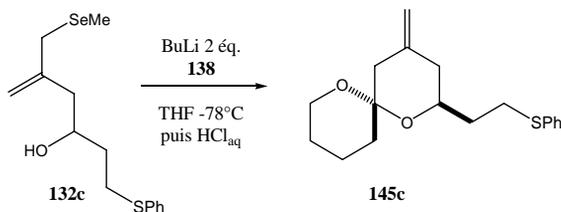


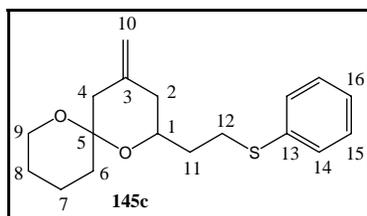
Tableau des réactifs.

Réactifs	132c	BuLi	Lactone 138	THF	HCl	145c
MM	315,33		100,12	72,00	36,50	304,45
Pureté						
d/C		1,6M	1,079		1N	
Aspect						
Eq.	1	2	1			1
Masse	500mg		158mg			482mg
Mmoles	1,58	3,17	1,58			1,58
Volume		1,98ml	148µl	5ml	5ml	
Formule	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{OSSe}$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$		$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}$
Pt. éb./p			60°C/ 1 mm	66°C		

Le séléniure **132c** est dissous dans 5ml de THF et la solution est refroidie à -78°C . Deux équivalents de BuLi sont alors additionnés lentement le long de la paroi. Après 10 minutes d'agitation à la même température, la lactone, fraîchement distillée, est additionnée goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant deux heures à -78°C puis la solution est coulée sur 5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N refroidie à 0°C . L'avancement de la réaction est suivi par CCM. La réaction est généralement finie en 30 minutes. La phase aqueuse est séparée et extraite trois fois avec 35ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies et lavées avec 35ml d'une solution saturée en NaHCO_3 puis séchées sur Na_2SO_4 . Les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile jaunâtre obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice. 266mg d'une huile incolore sont obtenus.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 266mg
 Rdt : 55%

Rf CCM : 0,4
 Eluant : DCM/EP 10:8
 Révélateur : Vanilline

Formule brute : $C_{18}H_{24}O_2S$

Masse moléculaire : 304,45

H 300 MHz	14-16	10	1	9	12	12'	4a	4e	2e	2a	11	8	6	7
δ (ppm)	7,44-7,00	4,67	3,67	3,52	3,07	2,92	2,16	2,02	2,09	1,83	1,73	1,60	1,50	1,42
m	m	m	m	m	ddd	ddd	m	m	m	m	m	m	m	m
I	5	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
J_1 (Hz)					8,4	8,7								
J_2 (Hz)					7,5	5,0								
J_3 (Hz)					13,6	13,6								
C 75MHz	3	13	14	15	16	10	5	1						
δ (ppm)	141,4	136,4	128,7	128,7	125,6	110,3	96,4	68,1						
C 75MHz	9	4	2	11	6	12	8	7						
δ (ppm)	60,9	44,5	39,6	35,4	35,1	29,4	24,8	18,6						

I.R. (cm⁻¹) :

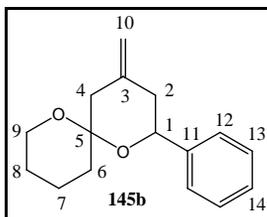
(C=C-H) 3075 ; (C-H) 2869 ; (C=C) 1656

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 305**CAS :**

[190965-17-4]

14. 2-phényl-4-méthylène-1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecane.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,4
FB/MM :	C ₁₆ H ₂₀ O ₂ / 244,33	Eluant :	DCM/EP 10:8
Rdt :	56%	Révélateur :	Vanilline

H 300 MHz	12 ; 13 ; 14	10	10'	1	9	2 ; 4	6 ; 7 ; 8
δ (ppm)	7,46-7,23	4,89	4,85	4,69	3,66	2,56-2,20	2,00-1,20
m	m	dd	dd	dd	dd	m	m
I	5	1	1	1	2	4	6
J ₁ (Hz)		1,8	1,9	2,5	2,3		
J ₂ (Hz)		3,9	3,9	11,5	9,5		

C 75 MHz	3	11	12 ; 13	14	10	5
δ (ppm)	142,6	142,0	128,5 ; 126,1	127,5	110,7	97,2

C 75 MHz	1	9	2	4	6	8	7
δ (ppm)	71,6	61,2	44,7	41,8	35,5	22,8	18,9

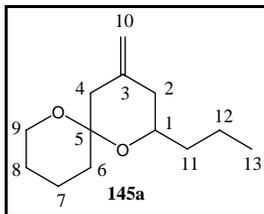
I.R. (cm⁻¹) :

(C=C-H) 3072 ; (C-H) 2970 ; (C=C) 1654

M.S. I.E. :(M+1)⁺ 245 ; (M+2)⁺ 246**Analyse élémentaire :**(M+H)⁺ Masse exacte : 245,1541 Masse mesurée : 245,1548 ± 2.4ppm

15. 2-propyl-4-méthylène-1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecane.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,4
FB/MM :	C ₁₃ H ₂₂ O ₂ / 210,31	Eluant :	DCM/EP 10:8
Rdt :	52%	Révélateur :	Vanilline

H 300 MHz	10	10'	1 ; 9	2 ; 4	6 ; 7 ; 8 ; 11 ; 12	13
δ (ppm)	4,78	4,74	3,59	2,90-1,80	1,74-1,30	0,94
m	q	q	m	m	m	t
I	1	1	3	4	10	3
J ₁ (Hz)	1,9	1,9				7,0

C 75 MHz	3	10	5	1	9	4	2	11	6	8	7 ; 12	13
δ (ppm)	142,4	110,0	96,7	69,8	61,0	44,9	40,3	38,6	35,6	25,3	19,3 ; 19,0	14,4

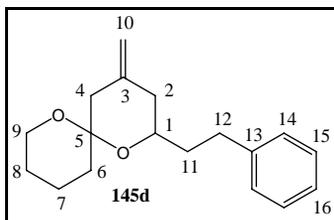
I.R. (cm⁻¹) :

(C=C-H) 3074 ; (C-H) 2937 ; (C=C) 1654

M.S. I.E. :(M+1)⁺ 211 ; (M+2)⁺ 212**Analyse élémentaire :**(M+1)⁺ Masse exacte : 211,1698 Masse mesurée : 211,1694 ± 2,0ppm

16. 2-dihydrocinamyl-4-méthylène-1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecane.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,4
FB/MM :	C ₁₈ H ₂₄ O ₂ / 272,38	Eluant :	DCM/EP 10:8
Rdt :	46%	Révélateur :	Vanilline

H 300 MHz	14 ; 15 ; 16	10	10'	1	9	12	12'	2a ; 4e ; 4e	2a ; 6 ; 7 ; 8 ; 11
δ (ppm)	7,35-7,17	4,83	4,80	3,70	3,62	2,97	2,69	2,35-2,10	2,05-1,48
m	m	q	q	dddd	dd	ddd	ddd	m	m
I	5	1	1	1	2	1	1	3	9
J ₁ (Hz)		1,9	1,8	2,5	2,6	5,7	6,3		
J ₂ (Hz)				4,4	8,7	10,5	10,2		
J ₃ (Hz)				8,3		13,9	13,9		
J ₄ (Hz)				11,1					

C 75 MHz	3 ; 13	14 ; 15	16	10	5	1
δ (ppm)	142,4 ; 142,0	128,5 ; 128,5	125,9	110,2	96,7	69,7

C 75 MHz	9	4	2	6 ; 11 ; 12	8	7
δ (ppm)	61,0	44,9	40,2	38,0 ; 35,6 ; 32,4	25,2	19,0

I.R. (cm⁻¹) :

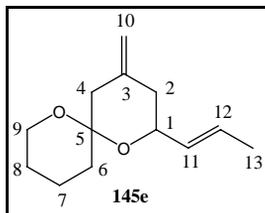
(C=C-H) 3072 ; (C-H) 2937 ; (C=C) 1654

M.S. I.E. :(M+1)⁺ 273 ; (M+2)⁺ 274**Masse haute résolution :**(M+1)⁺ Masse exacte : 273,1854

Masse mesurée : 273,1860 ± 2,0ppm

17. 2-E-crotyl-4-méthylène-1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecane.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,4
FB/MM :	C ₁₃ H ₂₀ O ₂ / 208,3	Eluant :	DCM/EP 10:8
Rdt :	58%	Révélateur :	Vanilline

H 300 MHz	12	11	10	10'	1	9	2 ; 4	6 ; 7 ; 8	13
δ (ppm)	5,76	5,56	4,83	4,79	4,07	3,63	2,33-2,00	2,00-1,83 ; 1,65-1,44	1,74
m	dqd	ddq	dd	dd	m	dd	m	m	ddd
I	1	1	1	1	1	2	4	6	3
J ₁ (Hz)	15,2	15,3	3,9	3,8		8,5			6,4
J ₂ (Hz)	6,3	6,4	1,9	1,9		2,7			1,4
J ₃ (Hz)	0,9	1,5							0,9

C 75 MHz	3	11	12	10	5	1	9	4	2	6	8	7 ; 13
δ (ppm)	141,9	131,9	127,5	110,4	96,9	70,7	61,1	44,7	40	35,4	25,1	18,9 ; 18,0

IR. (cm⁻¹) :

(C=C-H) 3074 ; (C-H) 2935 ; (C=C) 1654

M.S. APCI :(M+H)⁺ 209 ; (M+2)⁺ 210**Analyse élémentaire :**

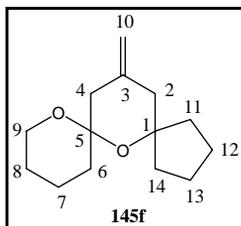
	Théorique	Obtenu	Δ
C	49,32	49,81	0,49
H	7,36	7,39	0,03

Masse haute résolution :(M+H)⁺ Masse exacte : 209,1541

Masse mesurée : 209,1541 ± 0,4ppm

18. 2-cyclopentyl-4-méthylène-1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecane.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,4
FB/MM :	C ₁₄ H ₂₂ O ₂ / 222,32	Eluant :	DCM/EP 10:8
Rdt :	52%	Révélateur :	Vanilline

H 300 MHz	10	10'	9	9'	2 ; 4	6-8 ; 11-14
δ (ppm)	4,82	4,78	3,78	3,56	2,35-2,10	2,35-1,40
m	s	s	ddd	dddd	m	m
I	1	1	1	1	4	14
J ₁ (Hz)			11,2	11,0		
J ₂ (Hz)			11,3	3,8		
J ₃ (Hz)			3,8	2,0		
J ₄ (Hz)				2,0		

C 75 MHz	3	10	5	1	9	4	11-14	2	6	8	12-13	7
δ (ppm)	141,0	110,2	97,6	84,7	62,0	45,5	44,0 ; 37,6	41,4	35,8	25,6	24,4 ; 22,5	19,3

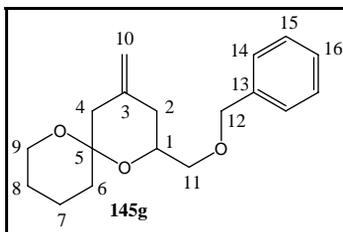
I.R. (cm⁻¹):

(C=C-H) 3074 ; (C-H) 2931 ; (C=C) 1658

M.S. APCI :(M+H)⁺ 223 ; (M+2)⁺ 224**Masse haute résolution :**(M+H)⁺ Masse exacte : 223,1698 Masse mesurée : 223,1700 ± 0,9ppm

19. 2-[(benzyloxy)méthyl]-4-méthylène-1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecane.

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,3
FB/MM :	C ₁₈ H ₂₄ O ₃ / 288,38	Eluant :	DCM/EP 10:8
Rdt :	41%	Révélateur :	Vanilline

H 300 MHz	14-16	10	10'	12	1	11	9	2 ; 4	6-8			
δ (ppm)	7,30-7,17	4,75	4,75	4,55	3,79	3,64-3,42	3,47	2,25-1,95	1,95-1,35			
m	m	dd	dd	s	dddd	m	dd	m	m			
I	5	1	1	2	1	2	2	4	6			
J ₁ (Hz)		3,7	3,7		11,7		5,0					
J ₂ (Hz)		1,8	1,8		5,1		2,2					
J ₃ (Hz)					5,0							
J ₄ (Hz)					2,6							
C 75 MHz	3	13	14-16	10	5	11-12	1	9	4	2 ; 6	8	7
δ (ppm)	141,6	138,7	128,5 ; 127,7	110,7	96,9	73,5 ; 73,3	69,6	61,1	44,8	36,5 ; 35,3	25,1	18,9

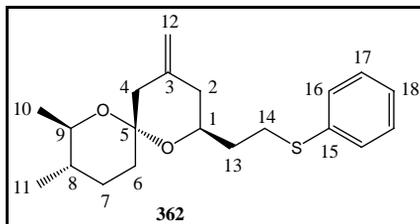
I.R. (cm⁻¹) :

(C=C-H) 3072 ; (C-H) 2937 ; (C=C) 1654

M.S. APCI :(M+H)⁺ 289 ; (M+2)⁺ 290**Masse haute résolution :**(M+H)⁺ Masse exacte : 289,1803 Masse mesurée : 289,1793 ± 3,7ppm

20. (2*S*,6*R*,8*R*,9*S*)-2-[(2-phénythio)éthyl]-4-méthylène-8,9-diméthyl-1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecane .

Mode opératoire identique au précédent.



Aspect :	Huile incolore	Rf CCM :	0,4
FB/MM :	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ S / 332,50	Eluant :	DCM/EP 10:8
Rdt :	39%	Révéléateur :	Vanilline

H	16-18	12	9	1	14	14'	4	2e	6e	2a	6a-8 ; 13	10	11
500 MHz													
δ (ppm)	7,31-7,14	4,79 4,75	3,79	3,57	3,16	3,03	2,27	2,14	2,13	1,99	1,99-1,22	1,18	0,81
m	m	s,s	dq	m	ddd	m	AB	m	m	m	m	d	d
I	5	2	1	1	1	1	2	1	1	1	6	3	3
J ₁ (Hz)			6,2		13,0	13,0						6,2	6,0
J ₂ (Hz)			9,4		8,0	7,8							
J ₃ (Hz)					5,0								
C	3	15	16 ; 17		18	12	5	9	1				
75 MHz													
δ (ppm)	141,5	136,7	128,8	128,8	125,6	110,0	96,6	71,4	67,7				
C	4	2	8		6 ; 13 ; 14		7	10	11				
75 MHz													
δ (ppm)	44,4	39,8	36,3	35,7	35,3	29,5	28,1	19,2	17,9				

I.R. (cm⁻¹) :

(C=C-H) 3075 ; (C-H) 2953 ; (C-H) 2875 ; (C=C) 1655, 1585, 1481, 1440

M.S. EI :

(M+1)⁺ 333 ; (M)⁺ 332

Analyse élémentaire :

	Théorique	Obtenu	Δ
C	72,25	71,72	0,53
H	8,49	8,41	0,08

21. 2-propyl-4-one-1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecane.

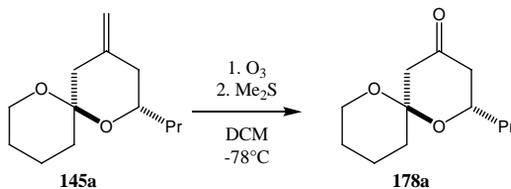


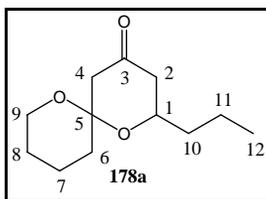
Tableau des réactifs.

Réactifs	145a	Me ₂ S	DCM	178a
MM	210,31	62,00	84,93	212,29
Pureté				
d/C		0,84	0,15M	
Aspect				
Eq.	1	1,2		1
Masse	200mg	70mg		201mg
Mmoles	0,95	1,10		
Volume		85 µl	7ml	
Formule	C ₁₃ H ₂₂ O ₂	C ₂ H ₆ S	CH ₂ Cl ₂	C ₁₂ H ₂₀ O ₃
Pt. éb./p		38°C	40°C	

Dans un bicol muni d'une part d'un robinet (sortie, vers une solution de thiosulfate) et d'autre part d'un tube en verre (entrée, reliée à l'ozonolysateur), sont introduits l'exométhylène spirocétal et le dichlorométhane. La solution est refroidie à -78°C sous bullage d'oxygène (10 litres/minute) (*via* le tube en verre) pendant 15 minutes, puis l'ozonolysateur est allumé. Lorsque la solution devient bleuâtre, le flux d'ozone est remplacé par un flux d'argon (plusieurs gros ballons). Ensuite, le diméthylsulfure est ajouté et la solution est autorisée à remonter à température ambiante. Après deux heures d'agitation, la phase organique est lavée par 3 portions de 1 ml d'eau et 1 ml de saumure, puis séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et 195mg d'une huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 195mg
 Rdt : 97%

Rf CCM : 0,2
 Eluant : DCM/EP 10:6
 Révélateur : Vanilline

Formule brute : $C_{12}H_{20}O_3$

Masse moléculaire : 212,29

H 300 MHz	1	9	2e ; 4	2a	6-8 ; 10-11	12
δ (ppm)	3,88	3,56	2,43-2,30	2,16	2,00-1,33	0,92
m	dddd	dd	m	dd	m	t
I	1	2	3	1	10	3
J_1 (Hz)	11,1	8,7		13,9		7,1
J_2 (Hz)	8,1	2,7		11,2		
J_3 (Hz)	3,9					
J_4 (Hz)	2,9					

C 75 MHz	3	5	1	9	4	2	10	6	8	7 ; 11	12
δ (ppm)	206,4	98,9	68,8	61,1	52,2	47,3	38,6	35,2	24,7	19,1 ; 18,9	14,3

IR. (cm⁻¹) :

(C-H) 2955 ; (C-H) 2871 ; (C=O) 1723

M.S. APCI : $(M+2)^+$ 214 ; $(M+H)^+$ 213**Masse haute résolution :** $(M+H)^+$ Masse exacte : 213,1491Masse mesurée : 213,1500 \pm 4,2ppm

22. 2-propyl-1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecane.

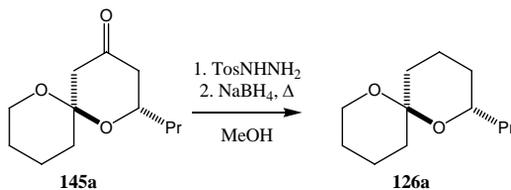


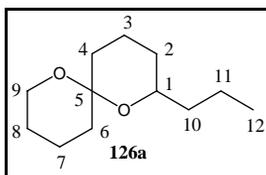
Tableau des réactifs.

Réactifs	178a	TosNHNH ₂	NaBH ₄	MeOH	126a
MM	212,29	186,22	37,83		196,29
Pureté					
d/C					
Aspect					
Eq.	1	1,4	20		1
Masse	100mg	122mg	356mg		92mg
Mmoles	0,47	0,47	0,47		0,47
Volume				7ml	
Formule	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	C ₇ H ₁₀ N ₂ SO ₂	NaBH ₄	CH ₄ O	C ₁₂ H ₂₂ O ₂
Pt. éb./p					

La cétone et l'hydrazine sont dissous dans le méthanol. L'évolution de la réaction est suivie en CCM et lorsque le produit de départ a complètement disparu, le NaBH₄ est additionné et la solution est chauffée au reflux pendant 12 heures. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par 15 ml d'éther diéthylique. La solution est lavée par 10ml d'eau, 10ml d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃, 10ml d'une solution aqueuse 2N en acide chlorhydrique, et 10ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP) et 20mg d'une huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 20mg
 Rdt : 22%

Rf CCM : 0,5
 Eluant : EP
 Révélateur : Vanilline

Formule brute : $C_{12}H_{22}O_2$

Masse moléculaire : 198,3

H 300 MHz	1 ; 9	2-4 ; 6-8 ; 10-11	12
δ (ppm)	3,87-3,39	2,18-1,01	0,93
m	m	m	t
I			3
J_1 (Hz)			7,0

C 75 MHz	5	1	9	10	4 ; 6	2	8	3 ; 7 ; 11	12
δ (ppm)	95,4	68,9	60,3	38,8	36,0 ; 35,6	31,4	25,6	19,2 ; 18,9 ; 18,7	14,3

IR. (cm⁻¹) :

(C-H) 2886

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 199 ; (M)⁺ 198**CAS :**

[73727-47-6]

23. 2-[(phénylsulphonyl)éthyl]-4-méthylène-1,7-dioxaspiro-[5.5]-undecane.

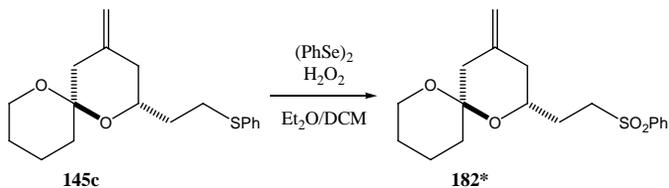


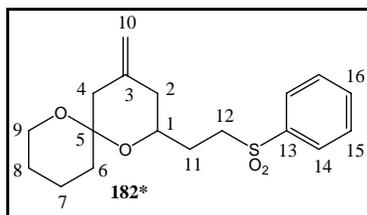
Tableau des réactifs.

Réactifs	145c	(PhSe) ₂	H ₂ O ₂	Et ₂ O	DCM	182*
MM	304,45	312,13		74,12	84,93	336,45
Pureté						
d/C			30%	0,2M		
Aspect	solide orange					
Eq.	1	1				1
Masse	300mg	307mg				331mg
Mmoles	0,98	0,98				0,98
Volume			0,67ml	5ml	1ml	
Formule	C ₁₈ H ₂₄ O ₂ S	C ₁₂ H ₁₀ Se ₂	H ₂ O ₂	C ₄ H ₁₀ O	CH ₂ Cl ₂	C ₁₈ H ₂₄ O ₄ S
Pt. éb./p				34°C	40°C	

Le sulfure et le sélénure sont dissous dans un mélange Et₂O/DCM 5:1 v/v. La solution est refroidie à 0°C, puis l'eau oxygénée est additionnée goutte à goutte et est agitée pendant 2 heures à 0°C et 1 heure à température ambiante. La solution est alors diluée par 16 ml de dichlorométhane et 6ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée par 6ml de thiosulfate et 6ml de saumure, puis séchée sur sulfate de magnésium. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane/Et₂O 1:1) et 285mg d'une huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 285mg
 Rdt : 86%

Rf CCM : 0,42
 Eluant : Hexane/Et₂O 1:1
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_{18}H_{24}O_4S$

Masse moléculaire : 336,45

H 200 MHz	14	15 ; 16	10	1 ; 12 ; 9	2e ; 4	2a ; 6 ; 7 ; 8 ; 11
δ (ppm)	7,88	7,67-7,47	4,70	3,75-3,05	2,25-1,95	1,93-1,36
	m	m	m	m	m	m
I	2	3	2	5	3	9
J_1 (Hz)	7,60					

C 50 MHz	3	13	16	14 ; 15	10	5	1
δ (ppm)	140,8	139,3	133,7	129,4 ; 128,2	110,7	96,7	68,0

C 50 MHz	9	12	4	2	6	11	8	7
δ (ppm)	61,1	53,2	44,6	39,7	35,3	29,3	25,0	18,8

I.R. (cm⁻¹) :

(C=C-H) 3075, (C-H) 2939, (C=C) 1656

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 337**CAS :**

[218624-59-0]

24. 2-[(phénylsulphonyl)éthyl]-4-oxo-1,7-dioxaspiro-[5.5]-undecane.

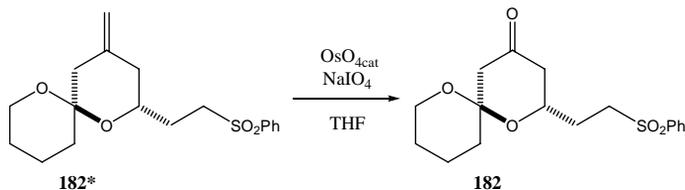


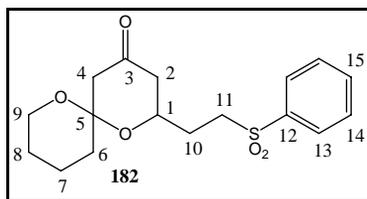
Tableau des réactifs.

Réactifs	182*	OsO ₄	NaIO ₄	THF	Eau	182
MM	336,45	254,2	214	72,1	18	338,42
Pureté						
d/C		0,2M toluène		0,185M		
Aspect						
Eq.	1	0,01	2,4			1
Masse	250mg		381mg			288mg
Mmoles	0,74	0,0074	1,78			0,74
Volume		37μl		4ml	4ml	
Formule	C ₁₈ H ₂₄ O ₄ S	OsO ₄	NaIO ₄	C ₄ H ₈ O	H ₂ O	C ₁₇ H ₂₂ O ₅ S
Pt. éb./p				66°C		

Une solution de periodate de sodium dans l'eau est additionnée à une solution d'oléfine et de tetraoxyde d'Osmium dans le THF. Le mélange est additionné vigoureusement pendant 14 heures à température ambiante. Le précipité blanc formé est filtré et lavé avec 2 portions de 10ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 2 portions de 7ml d'eau et 7ml de saumure, puis séchée sur sulfate de magnésium. La cétone est soit recristallisée dans l'éther diéthylique, soit purifiée par chromatographie sur gel de silice. Dans le second cas, 201mg d'une gomme blanche sont isolés.

Aspect : Gomme blanche
 Masse net : 201mg
 Rdt : 69%

Rf CCM : 0,42
 Eluant : Ether diéthylique
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_{17}H_{22}O_5S$

Masse moléculaire : 338,42

¹ H 200 MHz	13	14 ; 15	1	6	11	11'	4	4'	2e	2a	10	7 ; 8 ; 9
δ (ppm)	7,94	7,75-7,59	3,94	3,51	3,41	3,21	2,41	2,32	2,33	2,16	1,98	1,78-1,50
m	m	m	m	m	m	m	m	m	ddd	dd	m	m
I	2	3	1	2	1	1	1	1	1	1	2	6
J ₁ (Hz)					14,2	14,2	14,4	14,4	14,3	14,3		
J ₂ (Hz)									2,7	11,3		
J ₃ (Hz)									1,9			
¹³ C 50 MHz	3	15	13	12	14	5	1	9				
δ (ppm)	204,5	134,0	129,5	129,4	128,2	99,1	67,1	61,5				
¹³ C 75 MHz	11	4	2	6	10	8	7					
δ (ppm)	52,9	52,0	46,7	34,8	29,6	24,5	18,8					

I.R. (cm⁻¹):

(C=C-H) 3068, (C-H) 2875, (C=O) 1718

M.S. E.I. :(M+1)⁺ 339 ; (M+1)⁺-H₂O 320**CAS :**

[190965-18-5]

25. 2,3-dibromobutan-1-ol.

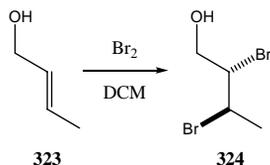


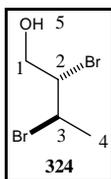
Tableau des réactifs.

Réactifs	323	Br ₂	DCM	324
MM	72,11	159,82	84,93	231,91
Pureté				
d/C	0,85	3,11	0,1M	
Aspect				
Éq.	1	1		1
Masse	850mg	1,88g		2,73g
Mmoles	11,8	11,8		11,8
Volume	1ml	605µl	118ml	
Formule	C ₄ H ₈ O	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	C ₄ H ₈ OBr ₂
Pt. éb./p	120°C	58,7°C	40°C	

Une solution de l'alcool dans le dichlorométhane est refroidie à -10°C sous l'action d'un bain éther diéthylique/glace. Le brome est additionné goutte à goutte très lentement (90 secondes). Lorsque la solution devient jaune, la réaction est terminée. Le solvant organique est évaporé sous vide. Aucune purification n'est nécessaire.

Aspect : Huile jaune pâle
 Masse net : 2,61g
 Rdt : 95%

Rf CCM : 0,3
 Eluant : DCM
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_4H_8Br_2O$

Masse moléculaire : 231,91

H 300 MHz	2	3	1	5	4
δ (ppm)	4,37	4,24	4,07	2,16	1,89
m	dd	dq	d	s	d
I	1	1	2	1	3
J_1 (Hz)	9,2	9,0	3,6		4,7
J_2 (Hz)	6,6	4,5			

C 75MHz	1	2	3	4
δ (ppm)	66,3	62,5	47,8	25,7

LR. (cm⁻¹) :

(O-H) 3397 ; (C-H) 2931 ; (C-H) 2876

M.S. C.I. :(M+H)⁺-H₂O 217 ; (M+H)⁺-H₂O 215 ; (M+H)⁺-H₂O 213 ; (M-Br)⁺ 153 ; (M-Br)⁺ 151**CAS :**

[54899-03-5]

26. (E)-3-bromobut-2-èn-1-ol.

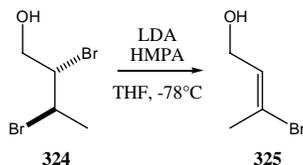


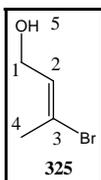
Tableau des réactifs.

Réactifs	324	LDH	BuLi	HMPA	THF	325
MM	231,91	101,19		163,20	72,10	151,00
Pureté		0,72	1,6M	0,89		
Aspect						
Eq.	1	2,3	2,2	0,5		1
Masse	1g	1g		351mg		651mg
Mmoles	4,31	9,9	9,4	0,395ml		
Volume			5,93ml		8+15ml	
Formule	C ₄ H ₈ OBr ₂	C ₆ H ₁₅ N	C ₄ H ₉ Li	C ₆ H ₁₈ N ₃ P	C ₄ H ₈ O	C ₄ H ₇ BrO
Pt. éb./p					66°C	65°C/2 mm

Le LDA est préparé de façon classique à -78°C par ajout du BuLi à la diisopropylamine dissoute dans 15 ml de THF. L'HMPA est alors additionné et une solution du composé dibromé dans 8ml de THF est alors canulée lentement pendant 5 minutes. L'agitation est maintenue pendant 2 heures à -78°C puis, la solution est autorisée à remonter à température ambiante. La couleur de la solution évolue du jaune au rouge, puis termine sur un orange prononcé. 5ml d'eau sont additionnés et la phase organique est lavée par 6ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,3N, 3 portions de 6 ml d'une solution saturée en sulfate de cuivre et 2 portions de 6ml de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice nous permet d'isoler 324mg d'une huile incolore.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 324mg
 Rdt : 50%

Rf CCM : 0,35
 Eluant : DCM
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : C_4H_7BrO

Masse moléculaire : 151

H 300 MHz	2	1	4
δ (ppm)	6,06	4,07	2,27
m	tq	d	d
I	1	2	3
J_1 (Hz)	7,2	7,2	1,4
J_2 (Hz)	1,3		

C 75MHz	2	3	1	4
δ (ppm)	131,0	124,1	59,6	23,9

I.R. (cm^{-1}) :

(O-H) 3337 ; (C-H) 2924 ; (C-H) 2874 ; (C=C) 1652

M.S. C.I. : $(M+H)^+ - H_2O$ 135 ; $(M+H)^+ - H_2O$ 133**CAS :**

[37428-56-1]

27. (E)-3-bromobut-2-èneal.

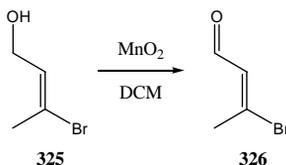


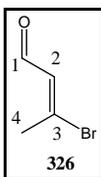
Tableau des réactifs.

Réactifs	325	MnO ₂	DCM	326
MM	151,00	87,00	84,93	148,99
Pureté			0,05M	
d/C				
Aspect		solide brun		
Éq.	1	20		1
Masse	4,34g	50,00g		4,28g
Mmoles	28	560		28
Volume			750ml	
Formule	C ₄ H ₇ BrO	MnO ₂	CH ₂ Cl ₂	C ₄ H ₅ BrO
Pt. éb./p	65°C/2 mm			

L'alcool est dissous dans le dichlorométhane et le MnO₂ est additionné. Après deux heures d'agitation à température ambiante, la solution est filtrée sur célite et le résidu est rincé par plusieurs portions de dichlorométhane. Le brut obtenu ne nécessite pas de purification mais est obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport de 4:1 en faveur de l'oléfine *trans*.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 2,13g
 Rdt : 49%

Rf CCM : 0,6
 Eluant : DCM
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : C_4H_5BrO

Masse moléculaire : 148,99

H 300 MHz	1	2	4
δ (ppm)	9,80	6,53	2,78
m	d	d	s
I	1	1	3
J_1 (Hz)	7,2	7,0	

C 75MHz	1	3	2	4
δ (ppm)	187,1	149,1	133,8	25,6

I.R. (cm⁻¹):

(C-H) 2926 ; (C-H) 2857 ; (C=O) 1680 ; (C=C) 1629

M.S. C.I. : $(M+H)^+$ 151 ; $(M+H)^+$ 149**CAS :**

[33603-83-7]

28. (E)-4-bromopenta-1,3-diène.

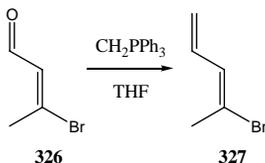


Tableau des réactifs.

Réactifs	326	MePPh ₃ Br	BuLi	THF	327
MM	149,0	357,2		72,1	147,0
Pureté					
d/C			1,6M	0,25M	
Aspect		solide blanc			
Eq.	1	1,3	1,2		1
Masse	63mg	197mg			62mg
Mmoles	0,42	0,55	0,50		0,42
Volume			320μl	2+2ml	
Formule	C ₄ H ₅ BrO	C ₁₉ H ₁₈ PBr	C ₄ H ₉ Li	C ₄ H ₈ O	C ₅ H ₅ Br
Pt. éb./p					

Le sel de phosphonium est dissous dans 2ml de THF et le BuLi est ajouté goutte à goutte à température ambiante. La solution devient rouge et l'aldéhyde en solution dans 2ml de THF est additionné lentement. Après 2 heures à température ambiante, la solution est filtrée (le résidu est rincé par 3 portions de 2 ml d'éther diéthylique) puis est lavée par 2 portions de 2ml de saumure. La phase aqueuse est extraite par 3 portions d'éther diéthylique et les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Les solvants organiques sont évaporés sous pression réduite à 0°C. Le diène est observé dans le brut réactionnel, mais nous n'avons pu l'isoler.

Aspect :	-	Rf CCM :	-
Masse net :	-	Eluant :	-
Rdt :	-	Révélateur :	-

29. 3-Phénylthio-1-propanal .

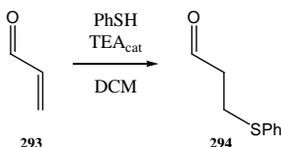


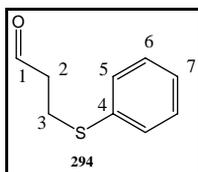
Tableau des réactifs.

Réactifs	293	TEA	PhSH	DCM	294
MM	56,06	101,19	110,18	84,93	166,24
Pureté	90%				
d/C	0,839	0,726	1,073		
Aspect					
Eq.	1	0,1	1		1
Masse	6,22g	101mg	11,02g		16,62g
Mmoles	100	1	100		100
Volume	7,42ml	139μl	10,25ml	75ml	
Formule	C ₃ H ₄ O	C ₆ H ₁₅ N	C ₆ H ₆ S	CH ₂ Cl ₂	C ₉ H ₁₀ OS
Pt. éb./p				40°C	

La triéthylamine est ajoutée goutte à goutte, pendant 10 minutes, à une solution de thiophénol dans le dichlorométhane à 0°C. L'acroléine est alors additionnée en 15 minutes sans que la température de la solution ne dépasse les 5°C. Après 1 heure d'agitation à 0°C, le mélange est autorisé à remonter à température ambiante. La solution est diluée avec 250ml d'éther diéthylique et la phase organique est lavée par 2 portions de 100ml d'une solution aqueuse de NaOH 2N, 2 portions de 100ml d'eau et 2 portions de 100ml de saumure. La solution est séchée sur sulfate de sodium et les solvants organiques sont évaporés sous pression réduite. L'huile jaune pâle obtenue est distillée à 140°C à 2 mm de pression et 16,5g d'une huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 16,5g
 Rdt : Qtf.

Rf CCM : -
 Eluant : -
 Révélateur : -

Formule brute : $C_9H_{10}OS$

Masse moléculaire : 166,24

H 300 MHz	1	5-7	3	2		
δ (ppm)	9,85	7,50-7,20	3,27	2,86		
m	s	m	t	t		
I	1	5	2	2		
J_1 (Hz)			7,2	7,2		
C 75 MHz	1	4	6	5	7	2 3
δ (ppm)	199,9	135,1	129,9	128,9	126,6	43,16 26,45

IR. (cm⁻¹) :

(C=C-H) 3040 ; (C-H) 3012 ; (C=O) 1724

M.S. I.E. :(M+1)⁺ 167 ; (M)⁺ 166**CAS :**

[27098-65-3]

30. (S)-4-méthylhex-5-èneal.

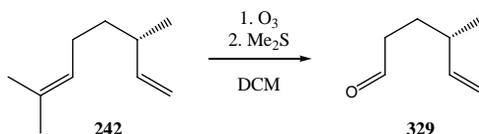


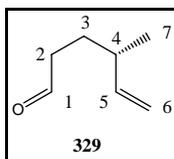
Tableau des réactifs.

Réactifs	242	Me ₂ S	DCM	329
MM	138,00	62,00	84,93	112,09
Pureté	93%			
d/C	0,76	0,84	0,15M	
Aspect				
Eq.	1	1,2		1
Masse	19,00g	9,52g		14,35g
Mmoles	128	153		128
Volume	25ml	11,34ml	900ml	
Formule	C ₁₀ H ₁₈	C ₂ H ₆ S	CH ₂ Cl ₂	C ₆ H ₉ O
Pt. éb./p		38°C	40°C	

Dans un bicol muni d'une part d'un robinet (sortie, vers une solution de thiosulfate) et d'autre part d'un tube en verre (entrée, reliée à l'ozonolysateur), sont introduits le diène et le dichlorométhane. La solution est refroidie à -78°C sous bullage d'oxygène (10 litres/minute) *via* le tube en verre pendant 15 minutes, puis l'ozonolysateur est allumé. La disparition du produit de départ est suivie en CCM et lorsque celui-ci a presque disparu (une ombre en CCM), le flux d'ozone est remplacé par un flux d'argon (plusieurs gros ballons). Ensuite, le diméthylsulfure est ajouté et la solution est autorisée à remonter à température ambiante. Après deux heures d'agitation, la phase organique est lavée par 3 portions de 40 ml d'eau et 40 ml de saumure, puis séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel est directement engagé dans la réaction suivante.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 14,08g
 Rdt : 98%

Rf CCM : 0,23
 Eluant : DCM
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_7H_{12}O$

Masse moléculaire : 112,17

H 300 MHz	1	5	6	6'	2	4	3	7
δ (ppm)	9,76	5,62	4,99	4,94	2,43	2,71	1,62	1,02
m	s	ddd	d	s	t	m	m	d
I	1	1	1	1	2	1	2	3
J_1 (Hz)		17,5	7,2		7,2			6,9
J_2 (Hz)		10,5						
J_3 (Hz)		7,8						

C 75 MHz	1	5	6	2	4	3	7
δ (ppm)	202,7	143,4	114,0	42,1	37,7	28,7	20,5

I.R. (cm^{-1}) :

(C=C-H) 3080 ; (C-H) 2958 ; (C=O) 1727 ; (C=C) 1642

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 113 ; (M)⁺ 112**CAS :**

[93904-58-6]

31. Acide (S)-4-méthylhex-5-énoïque .

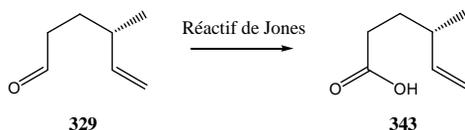


Tableau des réactifs.

Réactifs	329	CrO ₃	H ₂ SO ₄	H ₂ O	Acétone	243
MM	112,09	99,99	98,08	18,02	58,08	128,17
Pureté			95%			
d/C			1,84		0,9M	
Aspect						
Eq.	1	1				1
Masse	1,38g	1,23g				1,57g
Mmoles	12,3	12,3				12,3
Volume			492μl	2,46+4,92ml	14ml	
Formule	C ₆ H ₉ O	CrO ₃	H ₂ SO ₄	H ₂ O	C ₃ H ₆ O	C ₇ H ₁₂ O ₂
Pt. éb./p	112,09					

Réactif de Jones :

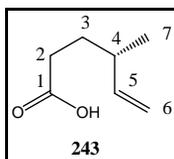
L'oxyde de chrome est dissous dans 2,46ml d'eau. L'acide sulfurique est alors additionné goutte à goutte de manière à ce que la température de la solution ne dépasse pas 5°C. La deuxième portion d'eau, 4,92ml, est alors ajoutée avec agitation manuelle de sorte que la température réactionnelle soit maintenue entre 0 et 5°C.

Réaction :

Le réactif de Jones est ajouté goutte à goutte à une solution de l'aldéhyde dans l'acétone à 0°C. La température de la solution ne doit pas dépasser les 10°C. Lorsque la réaction est complète (CCM), l'excès de réactif est éteint par 3,5ml d'isopropanol et l'agitation est maintenue pendant 15 minutes à température ambiante. L'acétone est alors évaporée sous pression réduite, puis 8,4ml d'eau sont additionnés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par 3 portions de 35ml d'éther diéthylique.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 1,4g
 Rdt : 90%

Rf CCM : 0,3
 Eluant : EP:Et₂O 1:1
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_7H_{12}O_2$

Masse moléculaire : 128,17

H 300 MHz	5	6	6'	2	4	3	7
δ (ppm)	5,64	5,01	4,95	2,35	2,15	1,64	1,02
m	ddd	d	s	dt	m	m	d
I	1	1	1	2	1	2	3
J_1 (Hz)	17,0	7,6		8,0			6,7
J_2 (Hz)	10,2			2,0			
J_3 (Hz)	7,8						

C 75MHz	1	5	6	4	2	3	7
δ (ppm)	180,5	143,4	114,0	37,6	32,1	31,2	20,3

I.R. (cm^{-1}) :

(OH) (C-H) 3500-2500 ; (C=O) 1715

M.S. I.E. :(M)⁺ 128**CAS :**

[69274-86-8]

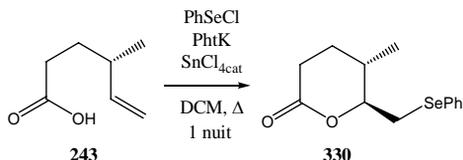
32. (5*S*,6*S*)-tetrahydro-5-méthyl-6-((phénylsélényl)méthyl)pyran-2-one.

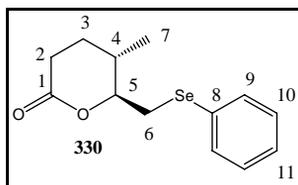
Tableau des réactifs.

Réactifs	243	PhSeCl	PhtK	SnCl ₄	DCM	330
MM	128,17	191,52	185,22		84,93	283,22
Pureté						
d/C				1M/DCM		
Aspect		solide jaune	solide blanc			
Éq.	1	1	1	0,1		1
Masse	1,2g	1,8g	1,7g			2,6g
Mmoles	9,36	9,36	9,36	0,93		9,36
Volume				0,9ml	36+12ml	
Formule	C ₇ H ₁₂ O ₂	C ₆ H ₅ ClSe	C ₈ H ₄ KNO ₂	SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ Se
Pt. éb./p					40°C	

Une solution de PhSeCl et de PhtK dans 36ml de DCM est additionnée à une solution de l'acide et de SnCl₄ dissous dans 12 ml de DCM. La solution hétérogène est maintenue au reflux pendant 48 heures. La phase organique est alors lavée par 3 portions de 12ml d'une solution aqueuse de NaOH 1M. Le brut réactionnel est cristallisé dans un mélange DCM/EP. 1,83 g de solide blanc sont isolés.

Aspect : Solide blanc
 Masse net : 1,83g
 Rdt : 70%

Rf CCM : 0,3
 Eluant : DCM
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_{13}H_{16}O_2Se$

Masse moléculaire : 283,22

H 300 MHz	9	10 ; 11	5	6	6'	2e	2a	3e ; 4	3a	7
δ (ppm)	7,60-7,52	7,28-7,23	4,20	3,27	3,15	2,62	2,49	1,94	1,56	0,95
m	m		ddd	dd	dd	ddd	ddd	m	dddd	d
I	2	3	1	1	1	1	1	2	1	3
J ₁ (Hz)			9,3	13,2	13,1	17,8	16,6		13,7	6,5
J ₂ (Hz)			5,4	3,8	5,6	6,6	10		10,4	
J ₃ (Hz)			3,8			4,3	6,6		10,3	
J ₄ (Hz)									6,7	

C 75 MHz	1	9	8	11	10	5	4	2	3 ; 6	7
δ (ppm)	172,2	133,3	130,1	129,3	127,4	84,9	41,0	32,3	29,8 ; 27,5	17,5

I.R. (cm⁻¹):

(C-H) 2955, (C=O) 1728

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 284**CAS :**

[127785-43-7]

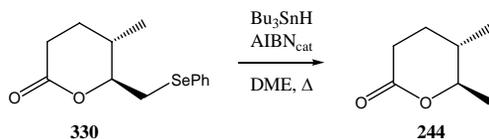
33. (5*S*,6*R*)-tetrahydro-5,6-diméthylpyran-2-one.

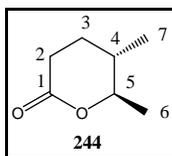
Tableau des réactifs.

Réactifs	330	Bu ₃ SnH	DME	CCl ₄	244
MM	284	291,05	78,11	153,82	128,17
Pureté		97 %			
d/C		1,082	0,35M	1,594	
Aspect					
Eq.	1	1,05			1
Masse	1g	1,1g			451 mg
Mmoles	3,5	3,7			3,5
Volume		1,025 ml	10 ml	1 ml	
Formule	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ Se	C ₁₂ H ₂₈ Sn	C ₆ H ₆	CCl ₄	C ₇ H ₁₂ O ₂
Pt. éb./p		80°C	80°C	76°C	

L'hydrure de tributylétain est additionnée à la lactone en solution dans le DME à température ambiante. L'AIBN est alors ajouté et la solution est mise au reflux pendant 15 minutes. Ensuite, celle-ci est refroidie à 0°C et l'excès d'hydrure est quenché par le CCl₄. 15ml d'une solution saturée en KF sont ajoutés et le tout est agité pendant 30 minutes. Les fluorures d'étain sont filtrés sur célite et une chromatographie sur gel de silice (Et₂O-EP 3:1) nous permet d'isoler 411mg d'huile incolore.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 411mg
 Rdt : 91%

Rf CCM : 0,4
 Eluant : Et₂O-EP 3:1
 Révélateur : Vanilline

Formule brute : $C_7H_{12}O_2$

Masse moléculaire : 128,17

H 300 MHz	5	2	2'	3 ; 4	6	7
δ (ppm)	4,03	2,61	2,46	2,0-1,4	1,34	0,98
m	dq	ddd	ddd	m	d	d
I	1	1	1	3	3	3
J_1 (Hz)	9,4	17,7	17,8			6,0
J_2 (Hz)	6,3	6,6	9,6		6,3	
J_3 (Hz)		4,3	7,0			

C 75MHz	1	5	4	2	3	6	7
δ (ppm)	171,6	82,4	34,5	29,5	27,7	19,8	17,2

I.R. (cm⁻¹):

(C-H) 2975, (C=O) 1732

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 129 ; (M+H)⁺-H₂O 111**CAS :**

[82467-25-2]

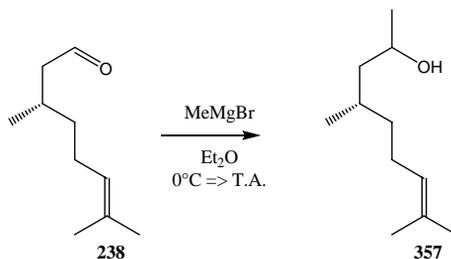
34. (4*R*)-4,8-diméthylnon-7-èn-2-ol.

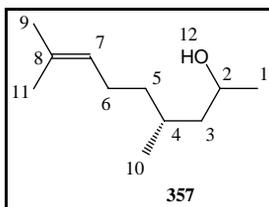
Tableau des réactifs.

Réactifs	238	MeMgBr	Et ₂ O	357
MM	154,25	119,24	74,12	170,29
Pureté				
d/C	0,851	3M/Et ₂ O	0,2M	
Aspect				
Eq.	1	1,1		
Masse	21,3g			23,5g
Mmoles	138	151		138
Volume	25ml	50ml	672ml	
Formule	C ₁₀ H ₁₈ O	CH ₃ MgBr	C ₄ H ₁₀ O	C ₁₁ H ₂₂ O
Pt. éb./p	89°C/11mm		34°C	

Le grignard est additionné goutte à goutte à une solution d'aldéhyde dans l'éther diéthylique refroidie à 0°C. Lorsque l'addition est terminée, la solution est autorisée à remonter à température ambiante. La solution est lavée par 100ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et 100ml de saumure puis, est séchée sur sulfate de magnésium. Le brut réactionnel est filtré sur gel de silice (éluant DCM) et 23g d'une huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 23g
 Rdt : Qtf.

Rf CCM : 0,6
 Eluant : DCM
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_{11}H_{22}O$

Masse moléculaire : 170,29

H 300 MHz	7	2	6	9 ; 11	3 ; 4 ; 5	1	1'	10	
δ (ppm)	5,09	3,96-3,84	2,10-1,83	1,67	1,60	1,60-1,10	1,19	1,17	0,90
m	m	m	m	s	s	m	d	d	d
I	1	1	2	3	3	5	1,5	1,5	3
J_1 (Hz)	7,1						4,8	4,8	6,6

C 75MHz	8	7	2	3	5	1 ; 4 ; 6 ; 9	11	10		
δ (ppm)	131,5	124,9	66,4 66,0	47,1 47,0	37,9 37,2	29,7 29,3	25,9 25,6	24,5 23,9	20,2 19,5	17,9

I.R. (cm^{-1}):

(O-H) 3216 ; (C=C-H) 2964 ; (C-H) 2871 ; (C=C) 1672 ; (C=C) 1455

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 171, (M)⁺ 170**CAS :**

[379693-55-7]

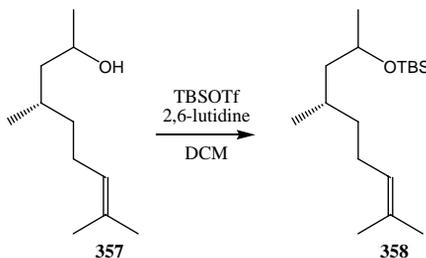
35. ((4*R*)-4,8-diméthylnon-7-èn-2-yloxy)(*tert*-butyl)diméthylsilane .

Tableau des réactifs.

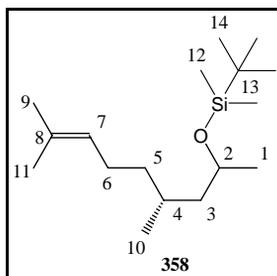
Réactifs	357	TBSOTf	2,6-Lutidine	DCM	358
MM	170,29	264,34	107,15	84,93	284,55
Pureté					
d/C		1,151	0,920	0,125M	
Aspect					
Eq.	1	1,2	1,6		1
Masse	23,0g	42,8g	23,1g		38,4g
Mmoles	135	162	216		135
Volume		37,21ml	25,17ml	1,1l	
Formule	C ₁₁ H ₂₂ O	C ₇ H ₁₅ F ₃ O ₃ SSi	C ₇ H ₉ N	CH ₂ Cl ₂	C ₁₇ H ₃₆ OSi
Pt. éb./p		66°C/12mm	144°C	40°C	

La 2,6-lutidine doit être longuement distillée sur CaH₂ car elle est très hygroscopique.

Le TBSOTf est additionné lentement à une solution de l'alcool et de la 2,6-lutidine dans le DCM refroidie à 0°C. Lorsque l'addition est terminée, la solution est autorisée à remonter à température ambiante et est maintenue sous agitation pendant 2 heures. Le mélange est alors lavé par 200ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, 200ml d'une solution aqueuse de NaOH 5% et 200ml de saumure. La solution est séchée sur sulfate de magnésium puis, le solvant organique est évaporé sous pression réduite. Une filtration sur gel de silice (éluant : EP) fournit 38g d'huile incolore.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 37g
 Rdt : 98%

Rf CCM : 0,4
 Eluant : EP
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_{17}H_{36}OSi$

Masse moléculaire : 284,55

H 300 MHz	7	2	6	9 ; 11	3 ; 4 ; 5	1	14	10	12	
δ (ppm)	5,09	3,86	2,50- 1,88	1,67	1,6	1,57-1,00	1,10	0,88	0,87	0,05
m	m	m	m	s	s	m	d	s	d	s
I	1	1	2	3	3	5	3	9	3	6
J_1 (Hz)	7,1						5,9		6,3	

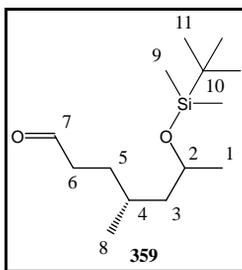
C 75 MHz	8	7	2	3	5	1 ; 4 ; 6 ; 9 ; 11 ; 13 ; 14	10	12				
δ (ppm)	131,2	125,1	67,0 66,6	47,7 47,6	37,9 37,4	29,5 28,9	26,2 26,1	25,9 25,7	24,7 24,1	20,3 19,8	17,8	-4,0 -4,4

IR. (cm⁻¹) :

(C=C-H) 2965, (C-H) 2857 ; (C=C) 1468

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 285 ; (M)⁺ 284**Analyse élémentaire :**

	Théorique	Obtenu	Δ
C	71,76	71,54	0,22
H	12,75	13,05	0,30

Formule brute : $C_{14}H_{30}O_2Si$

Masse moléculaire : 258,47

H 300 MHz	7	2	6	3 ; 4 ; 5	1	8	11	9	9'
δ (ppm)	9,76	3,86	2,49-2,34	1,74-1,28	1,10	0,87	0,86	0,04	0,03
m	s	m	m	m	d	d	s	s	s
I	1	1	2	5	3	3	9	3	3
J_1 (Hz)					5,9	5,4			

C 75MHz	7	2	3	6	1 ; 4 ; 5	11	8	10	9		
δ (ppm)	202,9	66,7 66,4	47,2 47,1	41,9 41,8	29,7 29,0	29,4 28,9	24,8 24,0	26,1	20,1 19,4	18,3 18,2	-3,8 -4,5

I.R. (cm⁻¹):

(C=C-H) 2956, (C-H) 2856, (C=O) 1728

M.S. APCI:(M+H)⁺ 259**Analyse élémentaire :**

	Théorique	Obtenu	Δ
C	65,06	65,09	0,03
H	11,70	11,60	0,10

37. ((E,4S)-4-méthylocta-5-èn-7-al-2-yloxy)(tert-butyl)diméthylsilane .

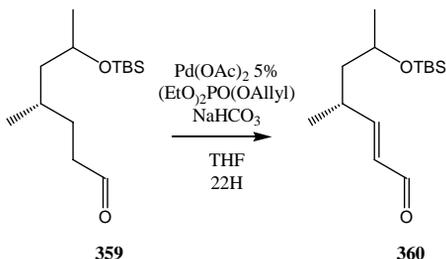


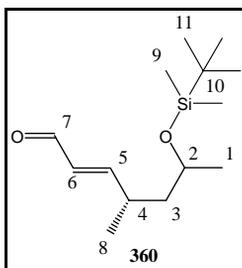
Tableau des réactifs.

Réactifs	359	Pd(OAc)_2	$(\text{EtO})_2\text{P=O}$ (OAllyl)	NaHCO_3	THF	360
MM	258,47	224,51	194,17	84,01	72,10	256,46
Pureté						
d/C			1,09		1,25M	
Aspect						
Eq.	1	0,04	1	1,2		1
Masse	24,00g	816mg	18,02g	9,36g		23,81
Mmoles	92	4	92	111		92
Volume			16ml		72ml	
Formule	$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{Pd}$	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{PO}_3$	NaHCO_3	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$
Pt. éb./p			45°C		66°C	

Tous les réactifs sont dissous dans le THF et la solution hétérogène est chauffée au reflux pendant 22 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur un pad de célite-silice puis est dilué par 600ml d'éther diéthylique. La phase organique est lavée par 2 portions de 360ml d'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Enfin, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est immédiatement engagé dans la réaction suivante (forte instabilité du composé).

Aspect : Huile incolore
 Masse brut : 25,68g
 Rdt : -

Rf CCM : 0,4
 Eluant : EP/DCM 1:2
 Révélateur : KMnO_4

Formule brute : $C_{14}H_{28}O_2Si$

Masse moléculaire : 256,46

H 300 MHz	7	5	6	2	4	3	1 ; 8	11	9	
δ (ppm)	9,49	6,76	6,07	3,94-3,70	2,74-2,56	1,70-1,20	1,12	1,09	0,87	0,02
m	d	dd	ddd	m	m	m	d	d	s	d
I	1	1	1	1	1	2	3	3	9	6
J_1 (Hz)	7,8	15,7	15,7				6,0	6,6		4,8
J_2 (Hz)		7,7	7,8							
J_3 (Hz)			1,0							

C 75MHz	7	5	6	2	3	4	11	1	8	10	9
δ (ppm)	194,4	164,3	131,4	66,6	46,2	33,7	26,0	24,3	20,3	18,7 18,2	-3,8 -4,4

I.R. (cm⁻¹):

(C=C-H) 2956 ; (C-H) 2856 ; (C=O) 1689 ; (C=C) 1635 ; (C=C) 1471

M.S. C.I.:(M+H)⁺ 257 ; (M)⁺ 256

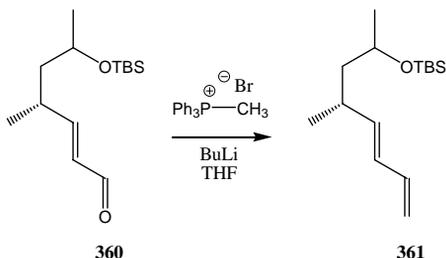
38. ((*E,S*)-4-méthylocta-5,7-dièn-2-yloxy)(*tert*-butyl)diméthylsilane.

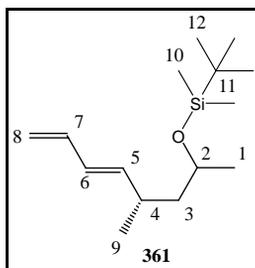
Tableau des réactifs.

Réactifs	360	PPh ₃ CH ₃ Br	BuLi	THF	361
MM	256,46	357,22		72,10	254,48
Pureté					
d/C			1,6M	0,2M	
Aspect	Solide blanc				
Eq.	1	1,4	1,3		
Masse	23,81g	46,43g			23,63g
Mmoles	92	130	120		92
Volume			75ml	460+80ml	
Formule	C ₁₄ H ₂₈ O ₂ Si	C ₁₉ H ₁₈ PBr	C ₄ H ₉ Li	C ₄ H ₈ O	C ₁₅ H ₃₀ OSi
Pt. éb./p				66°C	

Le sel de phosphonium est dissous dans 480ml de THF et le BuLi est ajouté goutte à goutte à température ambiante. La solution devient rouge et l'aldéhyde en solution dans 80ml de THF est additionné lentement. Après une nuit à température ambiante, la solution est filtrée (le résidu est rincé par 3 portions de 30 ml d'éther diéthylique) puis est lavée par 2 portions de 200ml de saumure. La phase aqueuse est extraite par 3 portions de 200ml d'éther diéthylique et les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Les solvants organiques sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP). 12,37g d'une huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 12,37g
 Rdt : 52% sur 2 étapes

Rf CCM : 0,45
 Eluant : EP
 Révélateur : KMnO₄

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

Masse moléculaire : 254,48

H 300 MHz	7	6	5	8	8'	2	4	3	3'	1	9	12	10
δ (ppm)	6,30	6,00	5,60	5,09	4,96	3,80	2,29	1,54	1,28	1,12	0,99	0,88	0,04
m	ddd	dd	dd	d	d	m	m	ddd	ddd	d	d	s	s
I	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	9	6
J_1 (Hz)	17,0	15,3	15,3	16,9	10,0			13,8	13,4	6,0	6,6		
J_2 (Hz)	10,2	10,2	7,7					7,0	7,1				
J_3 (Hz)	10,2							7,0	6,3				

C 75 MHz	5	7	6	8	2	3	4	12	1	9	11	10
δ (ppm)	141,4	137,6	129,1	115,0	66,7	47,1	33,4	26,1	24,0	20,4	18,3	-3,99 -4,5

I.R. (cm⁻¹):

(C=C-H) 2956 ; (C-H) 2856 ; (C=C) 1652 ; (C=C) 1471 ;

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 255**Masse haute résolution :**(M+H)⁺ Masse exacte : 255,2145

Masse mesurée : 255,2144 ± 0,2ppm

39. (E,4S)-4-méthyl-octa-5,7-diène-2-ol.

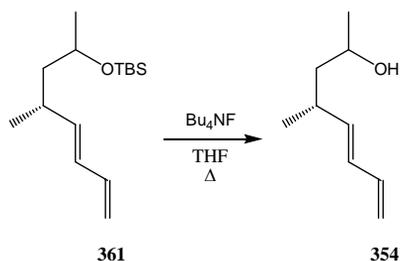


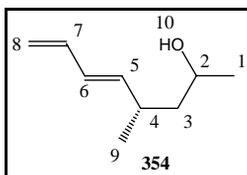
Tableau des réactifs.

Réactifs	361	Bu ₄ NF	THF	354
MM	254,48	315,51	72,10	140,22
Pureté				
d/C			0,1M	
Aspect				
Eq.	1	1		1
Masse	12,36g	17,07g		6,81g
Mmoles	48	48		48
Volume			500ml	
Formule	C ₁₅ H ₃₀ OSi	C ₁₆ H ₄₂ O ₃ FN	C ₄ H ₈ O	C ₉ H ₁₆ O
Pt. éb./p			66°C	

Le TBAF est ajouté à une solution de l'éther silylé dans le THF. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 24 heures. L'évolution de la réaction est suivie par CCM et lorsque celle-ci est terminée, la phase organique est lavée par 200ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis 200ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 2 portions de 200ml d'éther diéthylique et les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Le brut réactionnel est directement engagé dans la réaction suivante.

Aspect : Huile incolore
 Masse brut : 8,4g
 Rdt : -

Rf CCM : 0
 Eluant : EP
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_9H_{16}O$

Masse moléculaire : 140,22

H 300 MHz	7	7'	6	6'	5	5'	8	8'	2	4	3	1	9
δ (ppm)	6,31	6,29	6,07	6,05	5,62	5,50	5,11	4,98	3,92- 3,77	2,37- 2,27	1,58- 1,32	1,18	1,03
m	ddd	ddd	dd	dd	dd	dd	d	d	m	m	m	d	d
I	1		1		1		1	1	1	1	2	3	3
J_1 (Hz)	17,0	17,0	14,9	14,9	15,2	15,2	17,0	10,0				9,4	6,7
J_2 (Hz)	10,2	10,2	10,2	10,2	8,2	8,4							
J_3 (Hz)	10,2	10,2											

C 75MHz	5	7	6	8	2	3	4	1	9
δ (ppm)	140,9 140,5	137,3 137,2	130,1 129,6	115,6 115,5	66,7 66,2	46,6 46,5	34,5 33,9	24,3 23,9	21,4 20,8

I.R. (cm^{-1}):

(O-H) 3338 ; (C=C-H) 2694 ; (C-H) 2869 ; (C=C) 1652 ; (C=C) 1604 ; (C=C) 1456

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 141 ; (M+H)⁺-H₂O 123**Masse haute résolution :**(M)⁺ Masse exacte : 140,1201 Masse mesurée : 140,1204 ± 1,2ppm

40. (S,E)-4-méthyl-octa-5,7-diène-2-one.

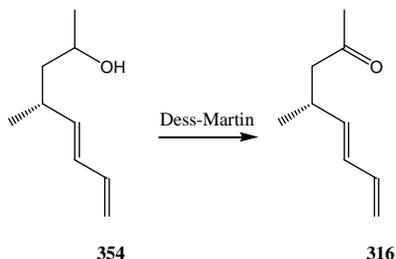


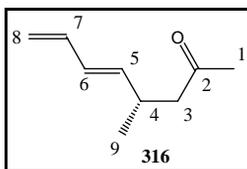
Tableau des réactifs.

Réactifs	354	Dess-Martin	DCM	316
MM	140,22	424,14	84,93	138,21
Pureté d/C				
Aspect	Solide blanc			
Eq.	1	1,1		1
Masse	6,81g	22,65g		6,71g
Mmoles	48	53		48
Volume			476ml	
Formule	C ₉ H ₁₆ O	C ₁₃ H ₁₃ IO ₈	CH ₂ Cl ₂	C ₉ H ₁₄ O
Pt. éb./p			40°C	

Le réactif de Dess-Martin est ajouté à une solution de l'alcool dans le dichlorométhane. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. Lorsque la réaction est terminée, le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite et la gomme blanche obtenue est triturée avec 4 portions de 50ml de pentane. Les solides blancs restant sont filtrés et rincés avec 3 portions de 50ml de pentane. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sous gel de silice (éluant : DCM) pour fournir 3,9g d'une huile incolore.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 3,9g
 Rdt : 58% sur deux étapes

Rf CCM : 0,42
 Eluant : DCM
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_9H_{14}O$

Masse moléculaire : 138,21

H 300 MHz	7	6	5	8	8'	4	3	3'	1	9
δ (ppm)	6,30	6,06	5,65	5,14	5,02	2,78	2,50	2,41	2,14	1,06
m	ddd	dd	dd	d	d	ddd	dd	dd	s	d
I	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
J_1 (Hz)	17,0	15,4	15,3	16,9	10,0	13,8	16,1	16,1		6,8
J_2 (Hz)	10,2	10,4	7,3			6,9	6,8	7,2		
J_3 (Hz)	10,2					6,9				

C 75MHz	2	5	7	6	8	3	1	4	9
δ (ppm)	208,4	139,0	137,1	129,8	115,9	50,7	32,5	30,7	20,2

Pouvoir rotatoire: $\alpha_D^{23} = -33,25$ (48mg dans 2ml $CHCl_3$)**I.R. (cm^{-1}):**

(C=C-H) 2923 ; (C-H) 2852 ; (C=O) 1716 ; (C=C) 1460

M.S. APCI: $(M+H)^+$ 139 ; $(M)^+$ 138 ; $(M-C_3H_5O)^+$ 81**Masse haute résolution :** $(M+H)^+$ Masse exacte : 139,1123Masse mesurée : $139,1126 \pm 2,3ppm$

41. Acide 4-méthoxy-3-méthylbenzoïque.

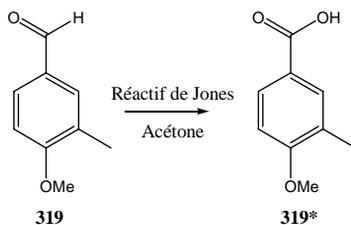


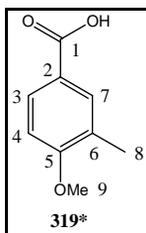
Tableau des réactifs.

Réactifs	319	CrO ₃	H ₂ SO ₄	H ₂ O	Acétone	319*
MM	150,18	99,99	98,08	18,02		166,18
Pureté			95%			
d/C			1,84		0,27M	
Aspect						
Eq.	1	1				1
Masse	27,14g	38,50g				30,03g
Mmoles	181					181
Volume			30ml	=>250ml	675ml	
Formule	C ₉ H ₁₀ O ₂	CrO ₃	H ₂ SO ₄	H ₂ O	C ₃ H ₆ O	C ₉ H ₁₀ O ₃
Pt. éb./p				100°C		

L'aldéhyde est dissous dans l'acétone et le réactif de Jones (190ml, préparé à partir de 38,50g d'oxyde de chrome et 30ml d'acide sulfurique concentré, dilué jusqu'à 250ml) est additionné lentement. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 25°C pendant 8 heures. La solution est filtrée sur célite et la moitié du solvant est évaporé sous pression réduite. Le concentré est coulée sur 100ml d'eau et la solution est extraite par deux portions de 250ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont lavées par 50ml d'eau, 50ml de saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et une recristallisation (EtOH/Eau 3:1) nous permet d'isoler 20,77g d'un solide blanc cristallin.

Aspect : Solide blanc
 Masse net : 20,77g
 Rdt : 69%

Rf CCM : -
 Eluant : -
 Révélateur : -

Formule brute : $C_9H_{10}O_3$

Masse moléculaire : 166,18

H 200 MHz	3	7	4	9	8
δ (ppm)	7,97	7,89	6,87	3,91	2,25
m	d	s	d	s	s
I	1	1	1	3	3
J_1 (Hz)	8,6		8,6		

C 50 MHz	1	5	7	3	6	2	4	9	8
δ (ppm)	171,8	162,3	132,6	130,2	126,8	121,1	109,3	55,52	16,1

IR. (cm⁻¹) :

(C-H) 3400-2400 ; (C=O) 1685

M.S. I.E. :(M+1)⁺ 167 ; (M)⁺ 166**CAS :**

[6880-04-2]

42. 4-méthoxy-3-méthylbenzoate de méthyle.

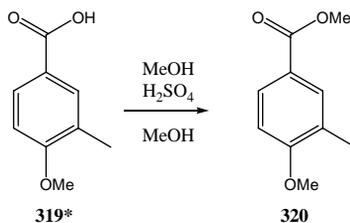


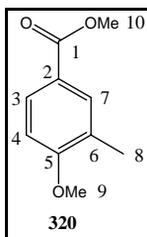
Tableau des réactifs.

Réactifs	319*	MeOH	H ₂ SO ₄	320
MM	166,18	32,04	98,08	180,20
Pureté				
d/C		0,79	10N	
Aspect				
Eq.	1			1
Masse	10,00g			10,84g
Mmoles	60			60
Volume		90ml	3ml	
Formule	C ₉ H ₁₀ O ₃	CH ₄ O	H ₂ SO ₄	C ₁₀ H ₁₂ O ₃
Pt. éb./p				

L'acide est dissous dans 90ml de méthanol fraîchement distillé et 3ml d'acide sulfurique 10N sont additionnés. La réaction est soumise à des ultrasons pendant 36 heures. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Lorsque cette dernière est terminée, 150ml d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec 3 portions de 150ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées par 2 portions de 90ml d'une solution saturée en NaHCO₃, 2 portions de 90ml d'eau et séchées sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et 10,72g d'un solide blanc sont isolés.

Aspect : Solide blanc
 Masse net : 10,72g
 Rdt : 99%

Rf CCM : 0,51
 Eluant : Et₂O/EP 1:1
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_{10}H_{12}O_3$

Masse moléculaire : 180,20

H 200 MHz	3	7	4	10	9	8
δ (ppm)	7,88	7,83	6,83	3,88	3,88	2,23
m	dd	se	d	s	s	s
I	1	1	1	3	3	3
J_1 (Hz)	8,4		8,4			
J_2 (Hz)	2,4					

C 50 MHz	1	5	7	3	6	2	4	10	9	8
δ (ppm)	167,0	161,5	131,9	129,3	126,6	122,1	109,2	55,4	51,6	16,0

I.R. (cm⁻¹):

(C=C-H) 3008 ; (C-H) 2842 ; (C=O) 1607 ; (C=C) 1463

M.S. E.I. :(M+1)⁺ 181 ; (M)⁺ 180 ; (M-OMe)⁺ 149**CAS :**

[70347-04-5]

43. 2-iodo-4-méthoxy-5-méthylbenzoate de méthyle.

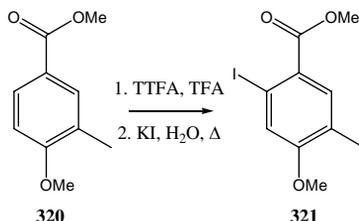
Attention aux sels de Thallium ! *Org. Synth., Coll. Vol. 6, 791 (1988)*

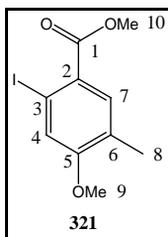
Tableau des réactifs.

Réactifs	320	TTFA	KI	TFA	321
MM	180,20	543,43	166,00	114,02	306,10
Pureté					
d/C				1,53	
Aspect					
Eq.	1	1,1	2,3		1
Masse	10,19g	33,59g	21,61g		
Mmoles	56,6	61,8	130,2		56,6
Volume				68,5ml	
Formule	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	C ₆ F ₉ O ₆ TI	KI	C ₂ HF ₃ O ₂	C ₁₀ H ₁₁ O ₃ I
Pt. éb./p				72°C	

Le TTFA est dissous dans le TFA et la solution est agitée vigoureusement pendant 30 minutes afin qu'elle devienne homogène. Lorsque l'ester est ajouté, la solution vire au brun. La solution est alors maintenue sous agitation pendant 72 heures à l'abri de la lumière et de l'humidité. Le TFA est alors évaporé sous pression réduite (2mm) à 25°C. Le brut réactionnel est dissous dans 60ml de 1,2-dichloroéthane fraîchement distillé sur CaH₂. La majeure partie du solvant est évaporée sous pression réduite. L'opération est répétée 2 fois. Le solide beige résultant est séché sous pression réduite pendant 1 heure puis, est traitée avec une solution aqueuse de KI (21,61g dans 75ml d'eau). La solution est mise au reflux pendant 3 heures et la couleur de la solution vire au mauve. Lors du refroidissement, 2,7g de Na₂S₂O₃ sont additionnés avec précaution (Attention à des rejets possibles de SO₂ !). Le mélange réactionnel est filtré (résidu lavé par 3 portions d'acétone et 3 portions de 80ml d'éther diéthylique). Le filtrat est concentré sous pression réduite puis dilué avec 300ml d'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite avec 2 portions de 60ml d'éther diéthylique puis, lavée par 50ml de saumure et séchée sur sulfate de magnésium. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant ; EP/Et₂O 9:1) et 12,44g d'un solide blanc sont isolés.

Aspect : Solide blanc
 Masse net : 12,44g
 Rdt : 71%

Rf CCM : 0,25
 Eluant : EP/Et₂O 9:1
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_{10}H_{11}O_3I$

Masse moléculaire : 306,10

H 200 MHz	7	4	10	9	8
δ (ppm)	7,71	7,36	3,89	3,86	2,17
m	s	s	s	s	s
I	1	1	3	3	3

C 50 MHz	1	5	7	2	4	3	10	9	8
δ (ppm)	166,1	160,3	133,1	126,6	125,6	92,2	55,7	52,0	15,8

I.R. (cm^{-1}):

(C=C-H) 3004 ; (C-H) 2960 ; (C-H) 2842 ; (C=O) 1718 ; (C=C) 1596, 1494

M.S. I.E. :(M+H)⁺ 307 ; (M)⁺ 306 ; (M-OMe)⁺ 275**CAS :**

[176257-05-9]

44. 4-méthoxy-5-méthyl-2-(prop-1-èn-2-yl)benzoate de méthyle .

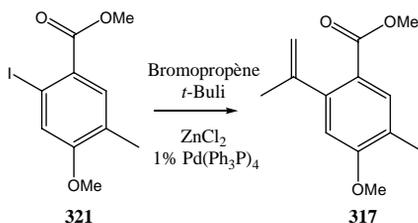


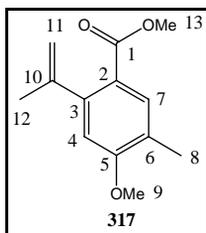
Tableau des réactifs.

Réactifs	Bromo- propène	<i>t</i> -BuLi	ZnCl ₂	321	Pd(PPh ₃) ₄	THF	317
MM	120,98	64	136,27	306,10	1155,58	72,10	220,26
Pureté							
d/C	1,36	1,5 M/pent.					
Aspect							
Eq.	1,2	2,4	1,2	1	0,01		1
Masse	1,45g		1,63g	3,06g	115mg		2,20g
Mmoles	12	24	12	10	0,1		10
Volume	1,06ml	16,00ml				6+6+10ml	
Formule	C ₃ H ₅ Br	C ₄ H ₉ Li	ZnCl ₂	C ₁₀ H ₁₁ O ₃ I	PdP ₄ C ₇₂ H ₆₀	C ₄ H ₈ O	C ₁₃ H ₁₆ O ₃
Pt. éb./p	47-49°C					66°C	

Le THF est non seulement distillé, comme d'habitude, mais aussi dégazé trois fois !

Le bromopropène est dissous dans un bicol contenant 6ml de THF et la solution est refroidie à -78°C . Le *t*-BuLi est additionné goutte à goutte et la solution est agitée pendant 1 heure à cette température, puis 1 heure à température ambiante. Cette solution est canulée sur une solution de ZnCl₂ dans 6ml de THF, une agitation vigoureuse est maintenue pendant 1 heure. Cette solution est canulée à une solution de l'iodure aromatique et du complexe de Pd dans 10ml de THF refroidi à 0°C par un bain de glace. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 6 heures à température ambiante, puis jeté sur une solution de 10 ml d'éther diéthylique et 30 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N à 0°C . La phase organique est séparé et la phase aqueuse est extraite par 2 portions de 10 ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont lavées par 10ml d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ puis, séchées sur sulfate de magnésium. Une purification sur gel de silice (Eluant ; EP/Et₂O 9:1) fournit 1,56g de gomme blanche.

Aspect :	Gomme blanche	Rf CCM :	0,35
Masse net :	1,56g	Eluant :	EP/Et ₂ O 9:1
Rdt :	71%	Révéléateur :	KMnO ₄

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

Masse moléculaire : 220,26

H 300 MHz	7	4	11	11'	13	9	12	8
δ (ppm)	7,67	6,63	5,08	4,83	3,85	3,81	2,20	2,08
m	s	s	s	s	s	s	s	s
I	1	1	1	1	3	3	3	3

C 75MHz	1	5	3 ; 10	7	2	6	11	4	9	13	12	8
δ (ppm)	168,0	160,2	147,5 ; 145,9	132,5	125,0	120,1	112,8	110,8	55,3	51,6	24,2	15,6

I.R. (cm⁻¹) :

(C=C-H) 3009 ; (C-H) 2960 ; (C-H) 2842 ; (C=O) 1716 ; (C=C) 1596, 1494

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 221 ; (M-OMe)⁺ 189

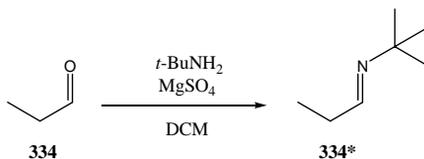
45. *t*-butyl-propyl-imine.

Tableau des réactifs.

Réactifs	334	<i>t</i> -BuNH ₂	MgSO ₄	DCM	334*
MM	58,08	73,13	120,37	84,93	113,12
Pureté				1M	
d/C	0,80	0,69			
Aspect					
Éq.	1	1,1	2,2		
Masse	11,6g		40g		22,6g
Mmoles	200	220	332		200
Volume	14,5ml	23,2ml		200ml	
Formule	C ₃ H ₆ O	C ₄ H ₁₁ N	MgSO ₄	CH ₂ Cl ₂	C ₇ H ₁₅ N
Pt. éb./p	48°C	46°C		40°C	100°C

Le propionaldéhyde est additionné à une solution de MgSO₄ dans le dichlorométhane. Une agitation vigoureuse est maintenue pendant 1 heure au reflux. Le mélange réactionnel est alors filtré et une distillation fractionnée fournit 18,03g d'une huile incolore qui sont immédiatement engagés dans la réaction suivante.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 18,03g
 Rdt : 79%

Rf CCM : 0,7
 Eluant : EP/Et₂O 1:1
 Révélateur : KMnO₄

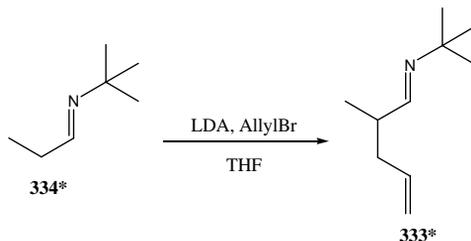
46. *t*-butyl-[(2-méthyl)-pent-4-ènyl]-imine

Tableau des réactifs.

Réactifs	334*	HDA	BuLi	AllylBr	THF	333*
MM	113,12	101,19		120,98	72,06	153,26
Pureté						
d/C		0,72	1,6M	1,39	1M	
Aspect						
Eq.	1	1,15	1,1	1,05		1
Masse	11,31g	11,63g		12,7g		15,3g
Mmoles	100	115	110	105		
Volume					106+18+18ml	
Formule	C ₇ H ₁₅ N	C ₆ H ₁₅ N	C ₄ H ₉ Li	C ₃ H ₅ Br	C ₄ H ₈ O	C ₁₀ H ₁₉ N
Pt. éb./p	100°C	84°C		70°C	66°C	48°C/ 12mm

Le BuLi est additionné à une solution de diisopropylamine dans 106ml de THF à 0°C. Après 10 minutes, une solution de l'imine dans 18ml de THF est ajoutée goutte à goutte, toujours à 0°C. L'agitation est maintenue pendant 90 minutes. Le bromure d'allyle en solution dans 18ml de THF est alors additionné goutte à goutte et le mélange réactionnel est autorisé à remonter à température ambiante. Après 4 heures d'agitation, la solution est lavée avec 50ml d'eau, 50ml de saumure et la phase aqueuse est extraite avec 2 portions de 100ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées sur carbonate de potassium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le brut obtenu est engagé dans la réaction suivante

Aspect : Huile jaune
 Masse brut : 18,24g
 Rdt : -

Rf CCM : 0,6
 Eluant : DCM
 Révélateur : KMnO₄

47. 2-méthylpent-4-èneal.

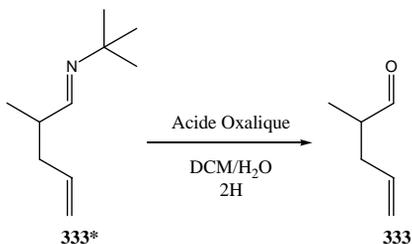


Tableau des réactifs.

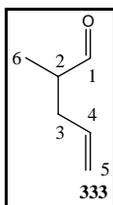
Réactifs	333*	Acide oxalique	DCM	H ₂ O	333
MM	153,26	90,03	84,93	18	98,14
Pureté					
d/C			0,5M		
Aspect					
Eq.	1	1			1
Masse	7,65g	6,35g			4,9g
Mmoles	50	50			
Volume			100ml	60ml	
Formule	C ₁₀ H ₁₉ N	C ₂ H ₂ O ₄	CH ₂ Cl ₂	H ₂ O	C ₆ H ₁₀ O
Pt. éb./p	48°C/ 12mm		40°C	100°C	125°C

Attention ! Il faut respecter le temps d'hydrolyse car la crotonisation guette...

L'oléfine est dissoute dans une solution d'acide oxalique dans un mélange DCM/Eau 10:6. La solution est chauffée au reflux pendant 2 heures puis, la phase aqueuse est extraite avec 2 portions de 60ml de DCM et les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Une distillation fractionnée fournit 2,45g d'une huile incolore.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 2,45g
 Rdt : 50% sur 2 étapes

Rf CCM : 0,4
 Eluant : Pentane/DCM 1:1
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_6H_{10}O$

Masse moléculaire : 98,14

H 300 MHz	1	4	5	5'	3	2	6
δ (ppm)	9,64	5,74	5,09	5,04	2,53-2,38	2,22-2,07	1,10
m	d	m	m	se	m	m	d
I	1	1	1	1	2	1	3
J_1 (Hz)	1,2		8,4				7,0

C 75 MHz	1	4	5	2	3	6
δ (ppm)	204,6	135,0	117,4	46,0	34,9	13,3

IR. (cm^{-1}) :

(C=C-H) 3084 ; (C-H) 2951 ; (C=O) 1727 ; (C=C) 1641

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 99 ; (M)⁺ 98**CAS :**

[5187-71-3]

48. 2-méthyl-4-oxopentanal.

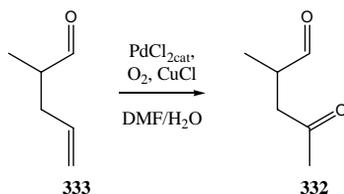


Tableau des réactifs.

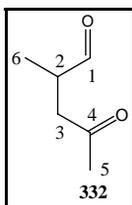
Réactifs	333	PdCl ₂	CuCl	DMF	H ₂ O	332
MM	98,14	177,31	98,99	73,09	18,00	114,14
Pureté				2M		
d/C						
Aspect			solide gris			
Eq.	5	0,02	1			5
Masse	4,90g	35mg	990mg			5,70g
Mmoles	50	0,2	10			50
Volume				25ml	10ml	
Formule	C ₆ H ₁₀ O	PdCl ₂	CuCl	C ₃ H ₇ ON	H ₂ O	C ₆ H ₁₀ O ₂
Pt. éb./p	125°C					

Le CuCl doit être lavé à l'acide chlorhydrique si des reflex verts sont observés !
 Sur petite quantité, 20% de PdCl₂ sont utilisés et le rendement atteint les 75%.

Le PdCl₂ et le CuCl sont introduits dans un mélange DMF/Eau 2,5:1. De l'oxygène est bullé dans cette solution hétérogène pendant 2 heures puis, l'oléfine est additionné et le bullage est maintenu pendant 36 heures. L'évolution de la réaction est suivie en CCM. Lorsque la réaction est terminée, la solution est coulée sur 50ml d'eau et la phase aqueuse est extraite avec 3 portions de 50ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont lavées par 3 portions de 5ml de saumure et séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et une distillation horizontale (100°C à 10mm) nous permet d'isoler 3,54g d'une huile incolore.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 3,54g
 Rdt : 62%

Rf CCM : 0,45
 Eluant : DCM
 Révélateur : Vanilline

Formule brute : $C_6H_{10}O_2$

Masse moléculaire : 114,14

H 300 MHz	1	2 ; 3	5	6
δ (ppm)	9,64	2,96-2,84 ; 2,52-2,30	2,17	1,13
m	s	m	s	d
I	1	3	3	3
J_1 (Hz)			7,15	

C 75 MHz	4	1	3	2	5	6
δ (ppm)	206,3	203,1	43,9	41,5	30,1	13,4

I.R. (cm^{-1}):

(C-H) 2972 ; (C-H) 2880 ; (C=O) 1714 ; (C=O) 1684

M.S. APCI :(M)⁺ 114 ; (M-1)⁺ 113 ; (M-2)⁺ 112**CAS :**

[23260-39-1]

49. (S)-dihydro-5-methylfuran-2(3H)-one.

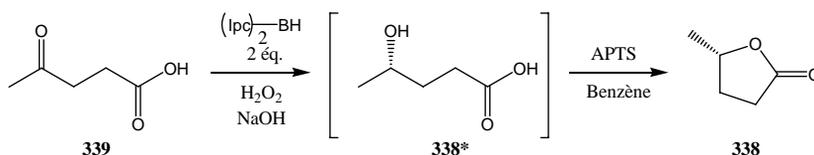


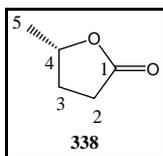
Tableau des réactifs.

Réactifs	339	(+)-pinène	BH ₃ .Me ₂ S	THF	APTS	Benzène	338
MM	116,11	136,24	75,96	72,10	190,21	78,11	100,12
Pureté							
d/C	1,13	0,85	10M	1M		1M	
Aspect							
Eq.	1	2,3	1		0,001		
Masse	23,10g				38mg		20,00g
Mmoles	200	460	200		0,2		200
Volume	20,45ml	72,86ml	20ml	200ml		200ml	
Formule	C ₅ H ₈ O ₃	C ₁₀ H ₁₆	C ₂ H ₉ BS	C ₄ H ₈ O	C ₇ H ₁₀ O ₄ S	C ₆ H ₆	C ₅ H ₈ O ₂
Pt. éb./p	245°C	155°C		66°C		80°C	207°C

Dans un tricol d'un litre muni de deux robinets (entrée argon ; sortie bulleur à huile de silicone suivi d'un bulleur rempli d'eau de javel), sont introduits 72,86ml de R-(+)-pinène. Le borane est additionné goutte à goutte pendant 30 minutes à 0°C sous flux d'argon. Lorsque l'addition est finie, la solution est autorisée à remonter à température ambiante sous le flux continu d'argon. Dès que des cristaux blancs apparaissent (ne pas attendre plus longtemps car l'humidité les transformerait en gomme), 200ml de THF sont ajoutés et le flux d'argon est stoppé. La solution est refroidie à 0°C et l'acide lévulinique est additionné très lentement (ATTENTION dégagement H₂ !). Lorsque l'addition est finie, la solution est maintenue sous agitation pendant 18 heures. 80ml de NaOH et 40ml d'eau oxygénée 30% sont ajoutés par portions (ATTENTION très exothermique !). La phase aqueuse est extraite avec 3 portions de 50ml d'éther diéthylique et les phases organiques sont menées à pH acide par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. La phase aqueuse est extraite par 3 portions de 200ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont concentrées sous pression réduite et le brut réactionnel est introduit dans un monocol de 250ml monté d'un Dean-Stark contenant 200ml de benzène et 38mg d'APTS. La solution est chauffée au reflux jusqu'à ce que toute l'eau soit retirée. Le benzène est alors évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est distillé (55°C/ 2mm) pour fournir 12,77g d'une huile incolore.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 12,77g
 Rdt : 64%

Rf CCM : -
 Eluant : -
 Révélateur : -

Formule brute : $C_5H_8O_2$

Masse moléculaire : 100,12

H 300 MHz	4	2	3	3'	5
δ (ppm)	4,65	2,55	2,37	1,83	1,41
m	qdd	m	dddd	dddd	d
I	1	2	1	1	3
J_1 (Hz)	7,8		13,0	12,7	6,2
J_2 (Hz)	6,3		7,0	9,4	
J_3 (Hz)	6,2		6,4	9,3	
J_4 (Hz)			6,4	7,8	

C 75MHz	1	4	2 ; 3	5
δ (ppm)	177,3	77,42	29,9 ; 29,3	21,3

I.R. (cm^{-1}) :

(C-H) 2877 ; (C=O) 1773

M.S. E.I. :(M)⁺ 100**CAS :**

[19041-15-7]

50. (S)-dihydro-5-méthyl-3-méthylenefuran-2(3H)-one.

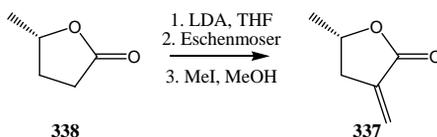


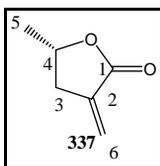
Tableau des réactifs.

Réactifs	338	HDA	BuLi	Sel Eschen.	MeI	THF	337
MM	100,12	101,19		185,01	141,94	72,10	112,13
Pureté							
d/C			1,6M		2,28		
Aspect							
Eq.	1	1,1	1,05	1,1	8		1
Masse	12,17			24,80g	138,27g		13,63g
Mmoles	121	134	127	134			
Volume		18,82ml	80ml		60,6ml	121+73ml	
Formule	C ₅ H ₈ O ₂	C ₆ H ₁₅ N	C ₄ H ₉ Li	C ₃ H ₈ IN	CH ₃ I	C ₄ H ₈ O	C ₆ H ₈ O ₂
Pt. éb./p	207°C	84°C				66°C	

Le Buli est additionné à une solution de HDA dans 121ml de THF à -78°C. Après 20 minutes d'agitation, une solution de la lactone dans 73ml de THF est ajoutée goutte à goutte. Après 45 minutes d'agitation à -78°C, le sel d'Eschenmoser est introduit et le bain acétone-carboglâce est remplacé par un bain eau-glace. La solution est maintenue sous agitation pendant 60 heures sans recharger le bain de glace. Le THF est alors évaporé sous pression réduite et le brut est dissous dans 73ml de méthanol. Le MeI est additionné et l'agitation est maintenue pendant 20 heures à température ambiante. Après dilution avec 375ml de DCM, la phase organique est lavée avec 375ml d'une solution saturée en NaHCO₃ puis est séchée sur sulfate de magnésium. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/Et₂O 2:1) et 8,3g d'une huile incolore sont isolés.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 8,30g
 Rdt : 61%

Rf CCM : 0,48
 Eluant : EP/Et₂O 2:1
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_6H_8O_2$

Masse moléculaire : 112,13

H 300 MHz	6	6'	4	3	3'	5
δ (ppm)	6,18	6,59	4,62	3,06	2,50	1,38
m	s	s	m	dddd	m	d
I	1	1	1	1	1	3
J_1 (Hz)				16,9		6,2
J_2 (Hz)				7,6		
J_3 (Hz)				2,5		
J_4 (Hz)				2,5		

C 75MHz	2	6	4	3	5
δ (ppm)	134,9	122,1	74,1	35,9	22,2

IR. (cm^{-1}) :

(C-H) 2880 ; (C=O) 1755 ; (C=C) 1650

M.S. C.I. :(M+H)⁺ 113 ; (M)⁺ 112**CAS :**

[82190-18-9]

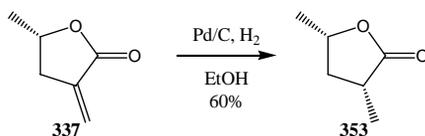
51. (3*R*,5*S*)-dihydro-3,5-diméthylfuran-2(3*H*)-one.

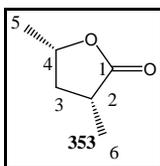
Tableau des réactifs.

Réactifs	337	Pd/C	MeOH	353
MM	112,13	106,42	32,04	114,14
Pureté				
d/C		10%	0,3M	
Aspect				
Éq.	1	0,02		1
Masse	6,33g	1,26g		6,40g
Mmoles	56	1,2		
Volume			190+60ml	
Formule	C ₆ H ₈ O ₂	Pd	CH ₄ O	C ₆ H ₁₀ O ₂
Pt. éb./p				82°C/ 11mm

La méthylène lactone, dissoute dans 190ml de MeOH, est versée sur une solution du Pd/C dans 60ml de MeOH. Le mélange réactionnel est soumis à une pression d'une atmosphère d'hydrogène. L'avancement de la réaction est suivi en CCM et lorsque celle-ci est terminée, la solution est filtrée sur célite. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est distillé (82°C/ 11mm) pour fournir 3,84g d'une huile incolore.

Aspect : Huile incolore
 Masse net : 3,84g
 Rdt : 60%

Rf CCM : 0,5
 Eluant : EP/Et₂O 2:1
 Révélateur : KMnO₄

Formule brute : $C_6H_{10}O_2$

Masse moléculaire : 114,14

H 300 MHz	4	3 ; 2	3'	5	6
δ (ppm)	4,57-4,40	2,60-2,40	1,45	1,42	1,27
m	m	m		d	d
I	1	2	1	3	3
J_1 Hz				6,1	6,2

C 75MHz	1	4	3	2	5	6
δ (ppm)	179,6	75,0	39,3	36,6	21,1	15,3

I.R. (cm^{-1}) :

(C-H) 2972 ; (C=O) 1765 ; 1460

M.S. E.I. :(M-1)⁺ 113**CAS :**

[105087-15-8]

52. (3*R*,5*S*)-tetrahydro-3,5-diméthylfuran-2-ol.

Tableau des réactifs.

Réactifs	353	DiBAI	DCM	336
MM	114,14		84,93	116,16
Pureté				
d/C		1,5M/Tol.	0,1M	
Aspect				
Eq.	1	1		1
Masse	1,14g			1,16g
Mmoles	10	10		10
Volume		6,66ml	100ml	
Formule	C ₆ H ₁₀ O ₂	C ₈ H ₁₉ Al	CH ₂ Cl ₂	C ₆ H ₁₂ O ₂
Pt. éb./p	82°C/ 11mm		40°C	

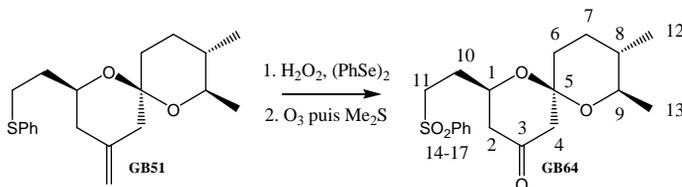
Le DiBAI est additionné très lentement (15 minutes) à une solution de lactone dans 100ml de dichlorométhane refroidie à -78°C. Une agitation vigoureuse est maintenue pendant 1 heure à cette température. 0,7ml de méthanol sont alors additionnés à la même température. 15 minutes plus tard, 1,5g de célite et 1,5g de KF sont ajoutés et le mélange réactionnel peut remonter jusqu'à 0°C. 3,5g de glace sont additionnés et le mélange réactionnel est séché sur sulfate de sodium. La solution est filtrée sur silice et le résidu est rincé abondamment avec du DCM. Le filtrat est séché sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. La RMN du brut nous indique une forte isomérisation du centre chiral en position 2.

Aspect : Huile incolore
 Masse brut : 1g
 Rdt : -

Rf CCM : 0,15
 Eluant : EP/Et₂O 2:1
 Révélateur : KMnO₄

53. (2*S*,6*R*,8*R*,9*S*)-2-[(phénylsulphonyl)éthyl]-4-oxo-8,9-diméthyl-1,7-dioxaspiro-[5.5]-undecane.

Réalisé par le Dr G. Binot

Ref : Murphy, F, *Thèse de doctorat*, 1997, UCL

To a solution of 0.28 g (0.84 mmol) of **GB51** in 5 ml of a (4:1) Et₂O/DCM mixture stirred vigorously at 0 °C is added successively 0.29 g (0.92 mmol) of diphenyldiselenide and 0.41 ml (4.2 mmol) of 35% aq. hydrogen peroxide. The yellow solution rapidly changes to colourless and a white solid precipitates. After 1 h at 0 °C, a CCM analysis shows no more starting sulphide, but sulphoxide is the main product. The mixture is stirred at RT for 2 h, then saturated aq. NaHCO₃ and ether are added. The organic layer is washed with brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure.

The residue is diluted in 10 ml of DCM and ozone is bubbled through the mixture at -78°C until complete disappearance of the starting alkene. The flask is then flushed with argon and 0.33 g (1.26 mmol) of Ph₃P is added. After 2 h at RT, no more ozonide is detected. The solvent is evaporated and the residue is purified by flash column chromatography in Petrol / Et₂O (50 to 70%) to give 0.30 g of ketone **GB64** (white solid, 75% over 2 steps).

Formule brute : C₁₉H₂₆O₅S

Masse moléculaire : 366,47

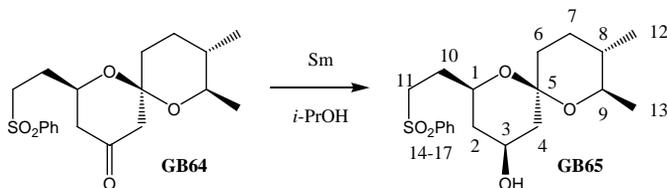
H 300 MHz	15	16-17	1	9 ; 11	2 ; 4 ; 6-8 ; 10	13	12		
δ (ppm)	7,97-7,90	7,76-7,56	3,96-3,82	3,53-3,05	2,45-1,15	1,07	0,81		
m	m	m	m	m	m	d	d		
I	2	3	1	3	11	3	3		
J ₁ (Hz)						7,6	7,6		
C 75 MHz	3	14	17	16	15	5	1	9	
δ (ppm)	204,6	138,6	133,8	129,3	128,0	99,0	72,4	66,5	
C 75MHz	11	4	2	6 ; 8 ; 10		7	13	12	
δ (ppm)	52,4	51,6	46,3	35,7	34,9	29,22	27,7	19,1	17,8

M.S. APCI :(M+H)⁺ 367 ; (M+H)⁺-H₂O 349**Analyse élémentaire :**

	Théorique	Obtenu	Δ
C	62,27	62,11	0,16
H	7,15	7,13	0,02

54. (2*S*,4*S*,6*R*,8*R*,9*S*)-2-[(phénylsulphonyl)éthyl]-4-ol-8,9-diméthyl-1,7-dioxaspiro-[5.5]-undecane .

Réalisé par le Dr G. Binot



In a flame-dried schlenk tube flushed with argon is placed 81 mg (0.53 mmol) of commercial powdered Sm and a crystal of iodine. The solids are stirred vigorously and 1.5 ml of freshly distilled *i*PrOH is added dropwise. After a few minutes, the colour changes from light greenish to dark purple/black and the mixture is stirred for 1 h at RT. A solution of 189 mg (0.53 mmol) of ketone **GB64** in 0.5 ml of *i*PrOH is then added dropwise. The clear dark solution slowly turns to a heterogenous grey mixture. A CCM analysis shows complete consumption of the ketone after 1 h and 0.1M HCl is then cautiously added (gas evolution) until a clear biphasic mixture is obtained. The aqueous layer is extracted with EtOAc (3 x 10 ml) and the combined organic layer is washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give crude alcohol as a 94:6 mixture of equatorial and axial isomers (¹H NMR analysis). Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (50 to 100%) afforded successively 10 mg (5%) of axial and 155 mg (81%) of equatorial alcohols.

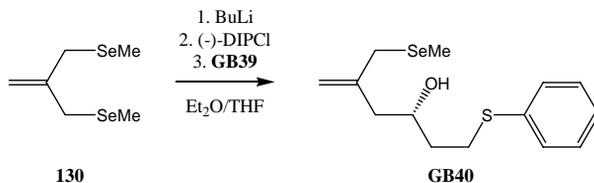
Formule brute : C₁₉H₂₈O₅S

Masse moléculaire : 368,49

H 300 MHz	15	16 ; 17	1 ; 3 ; 9 ; 11			2 ; 4 ; 6-8 ; 10		13	12
δ (ppm)	7,92-7,89	7,67-7,55	4,10	3,65-3,52	3,34	3,20-3,05	2,00-1,15	1,08	0,80
m	m	m	dddd	m	ddd	m	m	d	d
I	2	3	1	1	1	2	12	3	3
J ₁ (Hz)			15,7		13,9			6,4	6,4
J ₂ (Hz)			11,0		10,3				
J ₃ (Hz)			4,7		5,6				
J ₄ (Hz)			4,7						
C 75 MHz	14	17	16	15	5	1	3 ; 9		
δ (ppm)	138,8	133,7	129,3	128,0	97,5	71,5	65,9	64,2	
C 75 MHz	11	4	2	6 ; 8 ; 10		7	13	12	
δ (ppm)	52,8	44,5	40,3	36,4	35,5	29,0	27,7	19,3	17,9

55. (*S*)-5-((méthylsélényl)méthyl)-1-(phénylthio)hex-5-èn-3-ol.

Réalisé par le Dr G. Binot



12.8 ml of *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 20.5 mmol) are added at -78 °C under argon to a stirred solution of 4.7 g (19.5 mmol) of allyldiselenide in 200 ml of a (5:1) Et₂O/THF mixture. After 15 min, the resulting yellow solution is transferred via canula to a solution of 6.6 g (20.5 mmol) of (-)-DIPCl in 20 ml of Et₂O maintained at -78 °C and the temperature is allowed to rise up to 0 °C over 90 min. After cooling to -98 °C, a solution of 3.5 g (21.4 mmol) of **GB39** in 20 ml of Et₂O is added via canula over 10 min. After 20 min, a CCM analysis shows complete disappearance of the starting diselenide and the mixture is warmed to RT and concentrated under reduced pressure to give a white paste. 40 ml of dry MeOH are added and the resulting solution is vigorously stirred at 0 °C under argon before adding 2,83g (19.5 mmol) of 8-hydroxyquinoline in 20 ml of dry MeOH. The bright green mixture is stirred for 48 hours at RT, then filtered over a pad of celite and concentrated under reduced pressure. The residue is first purified by flash column chromatography in Petrol / Et₂O (8 to 30%), then taken in 100 ml of ether, washed with aqueous CuSO₄ and NaHCO₃ and concentrated to give 4.0 g of optically active homoallylic alcohol **GB40**.

Formule brute : C₁₄H₂₀OSse
Rdt : 63%

Masse moléculaire : 315,33
ee: 94% (chiral HPLC)