



uOttawa

L'Université canadienne
Canada's university

FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES
ET POSTDOCTORALES



FACULTY OF GRADUATE AND
POSTDOCTORAL STUDIES

Nathalie Marie-Lyne Goulet

AUTEUR DE LA THÈSE / AUTHOR OF THESIS

M.Sc. (Chimie)

GRADE / DEGREE

Département de Chimie

FACULTÉ, ÉCOLE, DÉPARTEMENT / FACULTY, SCHOOL, DEPARTMENT

Développement d'une méthodologie permettant l'insertion d'un méthyle en C8 d'une *trans*-décaline
ainsi que son application à la synthèse du (±) –desdiméthylambliol B et de la (±)
desdiméthylagélasimine A

TITRE DE LA THÈSE / TITLE OF THESIS

Dr. L. Barriault

DIRECTEUR (DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS SUPERVISOR

CO-DIRECTEUR (CO-DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS CO-SUPERVISOR

EXAMINATEURS (EXAMINATRICES) DE LA THÈSE / THESIS EXAMINERS

Dr. T. Durst

Dr. K. Fagnou

Gary W. Slater

Le Doyen de la Faculté des études supérieures et postdoctorales / Dean of the Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies

**Développement d'une méthodologie permettant l'insertion d'un méthyle
en C8 d'une *trans*-décaline ainsi que son application à la synthèse du
(±)-desdiméthylambliol B et de la (±)-desdiméthylagélasimine A**

par

Nathalie Marie-Lyne Goulet

Un mémoire soumis à la faculté des études gradués et des études postdoctorales
En vue de l'obtention de la maîtrise ès sciences (M. Sc.)

Candidate

Superviseur

Nathalie Goulet

Dr. Louis Barriault

Institut de chimie d'Ottawa-Carleton
Faculté des sciences
Université d'Ottawa

© Copyright Nathalie Goulet, Ottawa, Ontario, Canada, 2006



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-25778-4
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-25778-4

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

Résumé

Le développement d'une stratégie qui permet d'installer un groupement méthyle sélectivement en position C8 d'une *trans* décaline est décrit. La réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen avec un groupement directeur dans le précurseur, tel un sulfure d'éthyle, permet de n'obtenir qu'un seul diastéréoisomère (Schéma i).

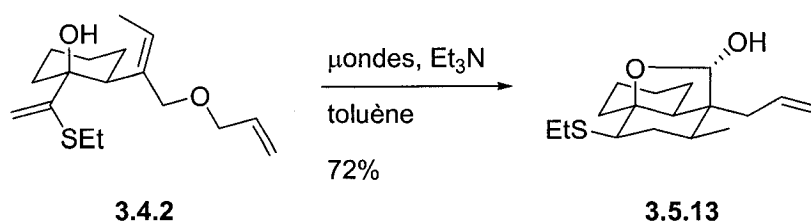


Schéma i: Réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen avec le sulfure d'éthyle comme groupement directeur

Cette méthodologie a permis de synthétiser l'analogue sans le *gem*-diméthyle en C4 du produit naturel ambliol B (Schéma ii).

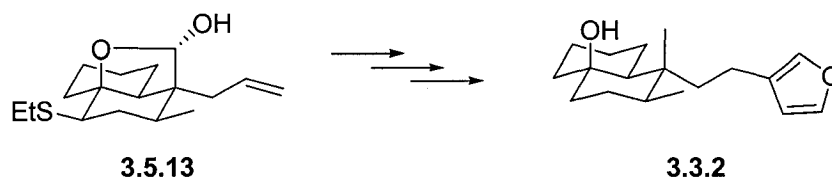


Schéma ii: Synthèse de desdiméthylambiol B

Cette méthodologie a aussi permis le développement de la synthèse d'un analogue d'agélasimine A, soit (\pm)-desdiméthylagélasimine A. Cette étude s'est terminée à quelques étapes de la fin. Les défis majeurs de cette synthèse étant résolus, l'accomplissement de cette dernière constitue une formalité (Schéma iii).

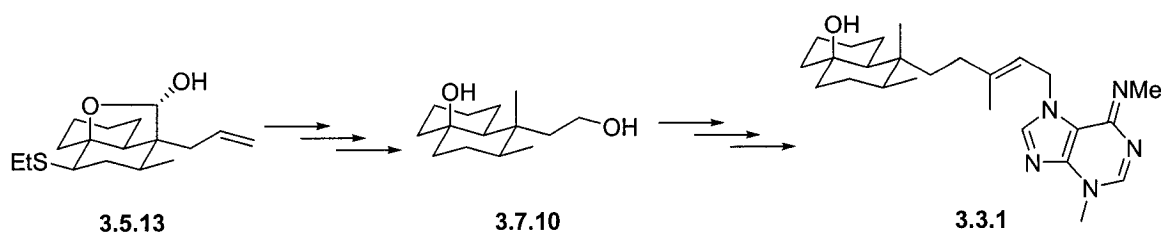


Schéma iii: Synthèse de desdiméthylagélasimine A

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais remercier le professeur Louis Barriault pour m'avoir accueilli dans son groupe il y a trois ans. J'ai appris beaucoup de lui et il m'a permis de m'épanouir en tant que chimiste. J'ai pu apprendre les hauts et les bas de la synthèse organique et pendant les moments difficiles, il était toujours là pour m'encourager. Merci.

J'aimerais aussi remercier les membres de mon groupe, présent et passé. Je tiens à remercier Mélina, son amitié ainsi que son aide ont été beaucoup appréciées. Guillaume qui a rendu les journées au quatrième étage beaucoup plus agréables. Roch, pour son humour ainsi que sa bonne humeur; après six ans où nous avons parcouru le même chemin, il est finalement temps de se quitter (avec regret). Louis, pour son amitié ainsi que les beaux soupers organisés qui resteront parmi mes plus beaux souvenirs du labo. Christiane, on pouvait toujours compter sur toi à 7:30 lorsqu'on voulait aller à la piscine. Rachel, tu étais toujours disponible pour m'aider, que ce soit pour la chimie ou l'anglais, merci beaucoup. J'aimerais aussi remercier Effie qui ne s'est jamais impatientée avec moi même si j'avais toujours mille et une questions à lui poser. J'aimerais de plus remercier Steve, Max, Pat, Julie et Roxanne. J'ai gardé mes deux mentors pour la fin : Irina qui m'a enseigné les rudiments de la chimie avec beaucoup de patience ainsi que Jeff qui me mettait toujours au défi les matins.

Étant au labo du quatrième étage, j'ai passé la plupart de mes journées en compagnie des membres du groupe Beauchemin. J'aimerais les remercier pour m'avoir incluse dans leur groupe comme une des leurs. Un merci particulier à Marie-Eve qui respire la bonne humeur et la rend contagieuse. Joe, merci pour les escapades du monde de la chimie vers le monde du hockey et du baseball. J'aimerais aussi remercier Eric, Pam, Joffré, Maria et Peter. Merci aussi à André Beauchemin qui était toujours disponible pour répondre à mes questions.

Merci à Glenn Facey qui m'a aidée à déchiffrer quelques spectres RMN ainsi qu'à Clem Kazakoff pour les spectres de masse. Je tiens à remercier le CRSNG et l'Université d'Ottawa qui ont été généreux et m'ont fourni plusieurs bourses pour mes études.

Merci à mes parents pour leur support moral ainsi que l'encouragement qu'ils m'ont donné à travers mes études. À ma mère pour sa présence ainsi que pour ses paroles de confiance dans les moments les plus difficiles.

Finalement, je tiens à remercier Benoit pour son support incessant, pour m'avoir aidé avec la correction de ce texte, mais surtout, pour avoir été à mes côtés.

Table des matières

Résumé	i
Remerciements	iii
Table des matières	v
Figures	vii
Schémas	viii
Tableaux	xii
Liste des abréviations	xiii
Introduction	1
1.1 Les clérodanes.....	1
1.2 Synthèse d'agélasimine A.....	4
1.3 Synthèse d'ambliol B.....	11
1.4 Développement d'une nouvelle méthodologie	14
Contrôle de la sélectivité au centre C8 de la <i>trans</i>-décaline	17
2.1 Introduction.....	17
2.2 Contrôle de la sélectivité au centre C8	21
2.3 Contrôle de la sélectivité au centre C8 en modifiant les effets électroniques	37
2.4 Contrôle de la sélectivité en C8 en ajoutant un substituant en C6.....	39
Synthèse des produits naturels (±)-desdiméthylagélasimine A et (±)-desdiméthylambliol B	44
3.1 Introduction.....	44
3.2 Études synthétiques précédentes.....	45
3.3 Objectifs de synthèse	48
3.4 Rétrosynthèse.....	49
3.5 Développement de la synthèse de l'intermédiaire commun de desdiméthylambliol B et de desdiméthylagélasimine A	50
3.6 Synthèse du desdiméthylambliol B.....	59
3.7 Synthèse de desdiméthylagélasimine A.....	67
Conclusion	72
Contributions à la recherche	73

Partie expérimentale	74
Renseignements généraux.....	74
Procédures et caractérisation.....	75
Annexes	109
Bibliographie	147

Figures

<i>Figure 1.1.1: Structure des clérodanes.....</i>	<i>1</i>
<i>Figure 1.1.2: La clérodine.....</i>	<i>1</i>
<i>Figure 1.1.3: Agélasimine A et ambliol B.....</i>	<i>4</i>
<i>Figure 1.2.1: Agélasimine A.....</i>	<i>5</i>
<i>Figure 1.2.2: Énantiomère requis pour la synthèse d'agélasimine A.....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 1.2.3: cis-dihydrocarvone (1.2.18).....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 1.3.1: Ambliol B.....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 2.1.1: Agélasimine A.....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 2.2.1: Premier précurseur désiré pour la séquence en tandem avec un methoxy axial en C2.....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 2.2.2: Intermédiaire possible du macrocycle provenant du troisième précurseur après la réaction oxy-Cope-ène.....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 2.2.3: Stéréochimie de 2.2.41.....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 2.4.1: Nouveau modèle afin d'ajouter un méthyle sélectivement en C8 de la trans-décaline.....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 2.4.2: Neuvième et dixième précurseur.....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 3.1.1: Agélasimine A (1.1.12) et ambliol B (1.1.11).....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 3.2.1: Premier analogue 3.2.1.....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 3.2.2: Deuxième analogue 3.2.13.....</i>	<i>47</i>
<i>Figure 3.3.1: Objectifs de synthèse.....</i>	<i>49</i>

Schémas

<i>Schéma i: Réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen avec le sulfure d'éthyle comme groupement directeur.....</i>	<i>i</i>
<i>Schéma ii: Synthèse de desdiméthylambiol B.....</i>	<i>i</i>
<i>Schéma iii: Synthèse de desdiméthylagélasimine A.....</i>	<i>ii</i>
<i>Schéma 1.1.1: Biosynthèse des clérodanes.....</i>	<i>3</i>
<i>Schéma 1.2.1: Formation du squelette diterpène d'agélasimine A par la synthèse racémique de Ohba et al.....</i>	<i>6</i>
<i>Schéma 1.2.2: Addition de la purine pour compléter la synthèse racémique d'agélasimine A.....</i>	<i>7</i>
<i>Schéma 1.2.3: Différentes façons d'obtenir la (R)-(+)-3,4-diméthyl-2-cyclohexènone.....</i>	<i>8</i>
<i>Schéma 1.2.4: Purification de la (+)-dihydrocarvone 1.2.17.....</i>	<i>9</i>
<i>Schéma 1.2.5: Formation de la (+)-3,4-diméthyl-2-cyclohexènone chirale.....</i>	<i>9</i>
<i>Schéma 1.2.6: Synthèse énantiosélective de (+)-agélasimine A.....</i>	<i>11</i>
<i>Schéma 1.3.1: Séquence réactionnelle de la synthèse d'ambliol B.....</i>	<i>14</i>
<i>Schéma 1.3.2: Formation de l'organocuprate 1.3.16.....</i>	<i>14</i>
<i>Schéma 1.4.1: Premier résultat de la réaction oxy-Cope/ène/Claisen.....</i>	<i>15</i>
<i>Schéma 1.4.2: Mécanisme de la réaction oxy-Cope/ène.....</i>	<i>15</i>
<i>Schéma 2.1.1: Première étude de la réaction oxy-Cope-ène.....</i>	<i>17</i>
<i>Schéma 2.1.2: Mécanisme de la réaction en tandem oxy-Cope-ène.....</i>	<i>18</i>
<i>Schéma 2.1.3: Réarrangement oxy-Cope/ène.....</i>	<i>18</i>
<i>Schéma 2.1.4: Synthèse du squelette de la trans-décaline avec une réaction oxy-Cope-ène.....</i>	<i>19</i>
<i>Schéma 2.1.5: Résultats préliminaires de la réaction oxy-Cope-ène avec un méthyle en C8 de la décaline.....</i>	<i>20</i>
<i>Schéma 2.1.6: Explication du ratio de la réaction oxy-Cope-ène.....</i>	<i>20</i>

<i>Schéma 2.2.1: Conformations stables d'un macrocycle à 10 carbones</i>	22
<i>Schéma 2.2.2: Illustration du principe de Curtin-Hammet</i>	23
<i>Schéma 2.2.3: Alkylation stéréosélective du macrocycle à 10 carbones due à sa conformation et à son groupement directeur.....</i>	24
<i>Schéma 2.2.4: Nouveau modèle de la réaction en tandem oxy-Cope-ène.....</i>	24
<i>Schéma 2.2.5: Mécanisme du modèle avec un groupement en C2 du macrocycle.....</i>	25
<i>Schéma 2.2.6: Synthèse du précurseur de la réaction en tandem</i>	26
<i>Schéma 2.2.7: Résultats obtenus avec le premier précurseur</i>	27
<i>Schéma 2.2.8: Deuxième précurseur de la réaction en tandem et ses résultats.....</i>	27
<i>Schéma 2.2.9: Synthèse des troisième et quatrième précurseurs de la séquence en tandem</i>	29
<i>Schéma 2.2.10: Synthèse du cinquième précurseur de la réaction en tandem.....</i>	30
<i>Schéma 2.2.11: Essai de synthèse d'un sixième précurseur.....</i>	30
<i>Schéma 2.2.12: Explication des résultats et mécanisme pour le troisième précurseur....</i>	32
<i>Schéma 2.2.13: Explication des résultats ainsi que mécanisme pour les quatrième et cinquième précurseurs</i>	35
<i>Schéma 2.3.1: Résultats de Effiette Sauer lors de ses essais sur la réaction oxy-Cope-Claisen-ène</i>	37
<i>Schéma 2.3.2: Nouveau modèle de synthèse pour la réaction oxy-Cope-ène afin d'obtenir un seul diastéréoisomère.....</i>	38
<i>Schéma 2.3.3: Résultats d'Irina Denissova avec le septième précurseur</i>	39
<i>Schéma 2.4.1: Mécanisme des septième et huitième précurseurs</i>	41
<i>Schéma 2.4.2: Mécanisme des neuvième et dixième précurseurs.....</i>	43
<i>Schéma 3.2.1: Essais de synthèse du premier analogue par une S_N2 avec un tosylate....</i>	46
<i>Schéma 3.2.2: Essais de synthèse du premier analogue par une réaction S_N2 en utilisant l'alcool tertiaire protégé.....</i>	46
<i>Schéma 3.2.3: Essais pour enlever un carbone à la chaîne latérale.....</i>	46

<i>Schéma 3.2.4: Essais d'insertion de la chaîne latérale par métathèse croisée.....</i>	<i>47</i>
<i>Schéma 3.2.5: Essais de synthèse de l'analogue 3.2.13.....</i>	<i>48</i>
<i>Schéma 3.4.1: Rétrosynthèse des analogues 3.3.1 et 3.3.2.....</i>	<i>50</i>
<i>Schéma 3.5.1: Première tentative de synthèse du fragment 3.4.4.....</i>	<i>50</i>
<i>Schéma 3.5.2: Deuxième tentative de synthèse du fragment 3.4.4.....</i>	<i>51</i>
<i>Schéma 3.5.3: Deuxième essai de synthèse du fragment 3.4.4.....</i>	<i>51</i>
<i>Schéma 3.5.4: Troisième essai de synthèse du fragment 3.4.4.....</i>	<i>52</i>
<i>Schéma 3.5.5: Formation de l'alcool tertiaire 3.5.11.....</i>	<i>53</i>
<i>Schéma 3.5.6: Formation de la cétone 3.5.12.....</i>	<i>53</i>
<i>Schéma 3.5.7: Formation du précurseur de la séquence en tandem 3.4.2.....</i>	<i>55</i>
<i>Schéma 3.5.8: Réaction en tandem oxy-Cope/ene/Claisen.....</i>	<i>57</i>
<i>Schéma 3.5.9: Interaction démontrée par le NOESY indiquant la stéréochimie du lactol 3.5.13.....</i>	<i>57</i>
<i>Schéma 3.5.10: Mécanisme de la réaction oxy-Cope/ène/Claisen.....</i>	<i>58</i>
<i>Schéma 3.5.11: Formation du sulfure 3.5.14.....</i>	<i>59</i>
<i>Schéma 3.6.1: Essais de réduction du lien carbone-soufre.....</i>	<i>60</i>
<i>Schéma 3.6.2: Essais de réduction du sulfure d'alkyle n'ayant pas fonctionné.....</i>	<i>60</i>
<i>Schéma 3.6.3: Tentative d'oxydation de l'alcène sans toucher au sulfure d'alkyle.....</i>	<i>61</i>
<i>Schéma 3.6.4: Essais pour enlever la sulfone.....</i>	<i>62</i>
<i>Schéma 3.6.5: Séquence réactionnelle impliquant le sulfure de phényle comme groupe directeur.....</i>	<i>63</i>
<i>Schéma 3.6.6: Réduction de Birch.....</i>	<i>64</i>
<i>Schéma 3.6.7: Dimérisation de l'alcène 3.5.14.....</i>	<i>64</i>
<i>Schéma 3.6.8: Réduction du sulfure d'alkyle 3.6.12.....</i>	<i>65</i>
<i>Schéma 3.6.9: Clivage oxydatif du dimère 3.6.13.....</i>	<i>65</i>
<i>Schéma 3.6.10: Étapes finales de la synthèse du desdiméthylambliol B.....</i>	<i>66</i>

<i>Schéma 3.7.1: Synthèse du fragment 3.2.3</i>	<i>67</i>
<i>Schéma 3.7.2: Essais de formation de l'intermédiaire 3.7.5.....</i>	<i>68</i>
<i>Schéma 3.7.3: Transformation de l'aldéhyde 3.4.2 en alcène 3.7.7.....</i>	<i>68</i>
<i>Schéma 3.7.4: Tentative de transformation directe de l'aldéhyde 3.4.2 en alcène 3.7.7.</i>	<i>69</i>
<i>Schéma 3.7.5: Formation de l'alcène 3.7.7.....</i>	<i>70</i>
<i>Schéma 3.7.6: Les dernières étapes permettant l'obtention de la (±)-desdiméthylagélasimine A</i>	<i>71</i>

Tableaux

<i>Tableau 2.2.1: La réaction en tandem oxy-Cope/ène des 1,2 divinylcyclohexanols 2.2.29, 2.2.30 et 2.2.37.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 2.4.1: Résultats des septième et huitième précurseurs</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 2.4.2: Résultats des neuvième et dixième précurseurs.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 3.5.1: Efforts d'optimisation de la migration (1,2) du groupement alkyle.....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 3.5.2: Efforts d'optimisation de la formation du précurseur de la séquence en tandem 3.4.2.....</i>	<i>56</i>

Liste des abbréviations

μ ondes	four à micro-ondes
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane bicyclique
Ac	acétate
AIBN	azobisisobutyronitrile
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
Bn	benzyle
Bu	butyle
cat	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
COSY	spectroscopie de corrélation homonucléaire
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DIBAL-H	hydrure de diisobutyl aluminium
DIPA	diisopropylamine
DMAP	4-di(méthylamino)pyridine
DME	diméthoxy éthane
DMF	diméthylformamide
DMS	sulfure de diméthyle
dppf	<i>bis</i> -(diphénylphosphino)ferrocène
EI	ionisation d'électrons
éq.	équivalent
Et	éthyle
FT-IR	spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HRMS	spectroscopie de masse de haute résolution
LAH	hydrure de lithium aluminium
m	multiplet
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperoxybenzoïque

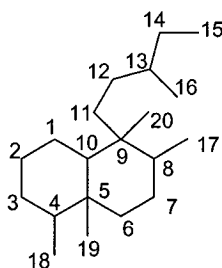
Me	méthyle
Ms	mésyle
<i>n</i> -Bu	butyle
NMO	<i>N</i> -oxyde de 4-méthylmorpholine
NOESY	spectroscopie de l'effet Overhauser nucléaire et d'échange
PCC	pyridinium chlorochromate
Ph	phényle
PP	diphosphate
ppm	partie par million
q	quadruplet
quat	centre quaternaire
RaNi	nickel de Raney
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
S _N	substitution nucléophile
t	triplet
<i>t</i> -Am	<i>tert</i> -amyle
TBAF	fluorure de tributylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilane
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
Temp.	température
TES	triéthylsilane
Tf	triflate
THF	tétrahydrofuranne
tm	tamis moléculaire
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthane-1,2-diamine
TMS	triméthylsilane
TPAP	pérruthénate de tétrapropylammonium
Ts	tosyle

1

Introduction

1.1 Les clérodanes

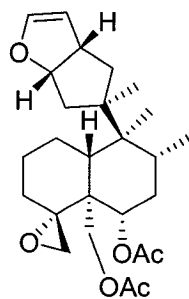
Les terpènes sont classifiés selon leur squelette de carbone. La famille des clérodanes fait partie des diterpènes et possède le squelette **1.1.1** (Figure 1.1.1).¹



1.1.1

Figure 1.1.1: Structure des clérodanes

Celle-ci a été nommée d'après le produit naturel clérodine, **1.1.2** (Figure 1.1.2).



1.1.2

Figure 1.1.2: La clérodine

La présence de quatre centres chiraux consécutifs, C5-C10-C9-C8, sur la décaline représente une particularité de sa structure. Le squelette, dérivé des labdanes **1.1.4**, provient d'un géranylgéranyldiphosphate **1.1.3** (Schéma 1.1.1). Dans la nature, le réarrangement des labdanes pour former les clérodanes consiste en une migration d'un hydruure et d'un méthyle qui peut se faire de façon concertée ou séquentielle. S'il est concerté, il mène à la formation des *trans*-clérodanes **1.1.5** où le squelette est une *trans*-décaline. Si le processus est séquentiel, il forme le carbocation **1.1.6** qui peut ensuite subir la migration d'un groupement méthyle. Ceci forme une *trans* ou une *cis* clérodane selon quel groupement méthyle migre. L'intermédiaire **1.1.6** peut aussi subir une élimination ou une attaque nucléophile de l'eau qui donnent une alcène ou un alcool tertiaire respectivement.¹

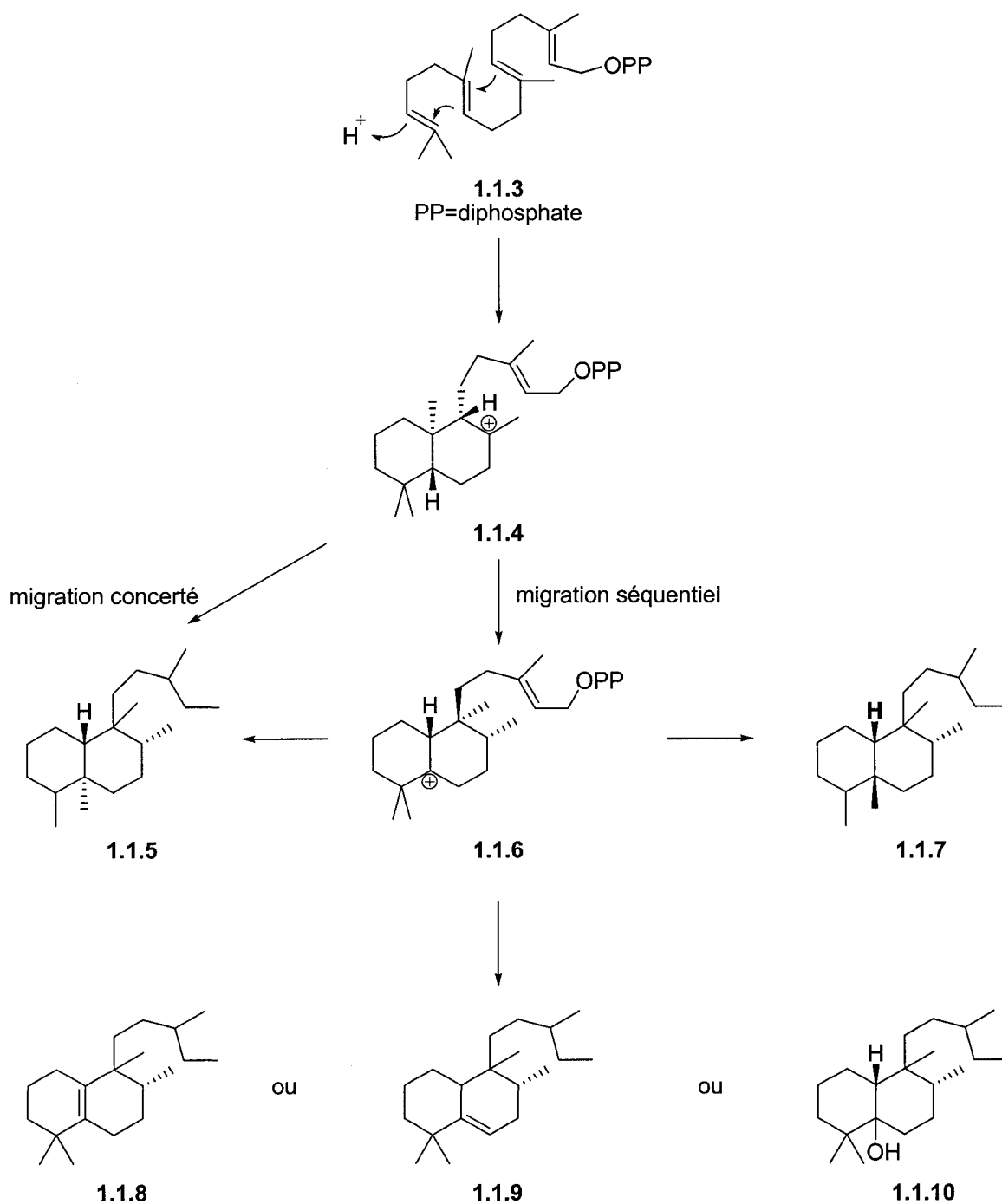


Schéma 1.1.1: Biosynthèse des clérodanes

L'ambliol B (1.1.11)^{2,3} et l'agélasimine A (1.1.12)⁴ (Figure 1.1.3) constituent deux composés de cette famille qui possèdent un squelette de type clérodane partiellement

modifié où l'intermédiaire **1.1.6** est attaqué par l'eau afin de former une *trans*-décالية ayant un alcool tertiaire en jonction de cycle et un *gem*-diméthyle en C4.

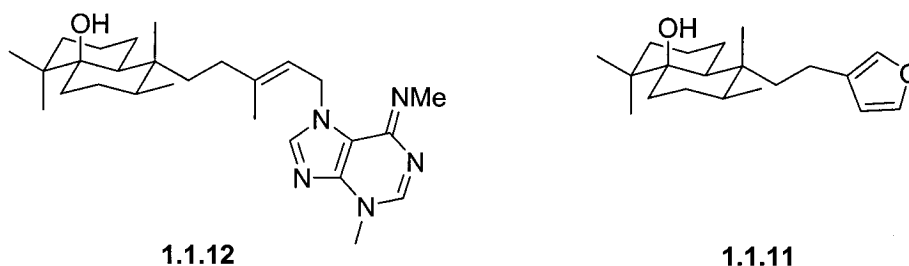
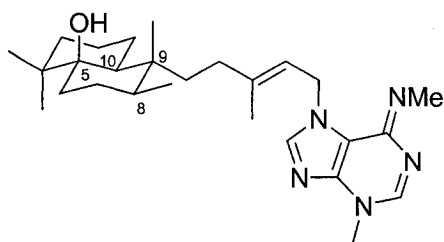


Figure 1.1.3: Agélasimine A et ambliol B

1.2 Synthèse d'agélasimine A

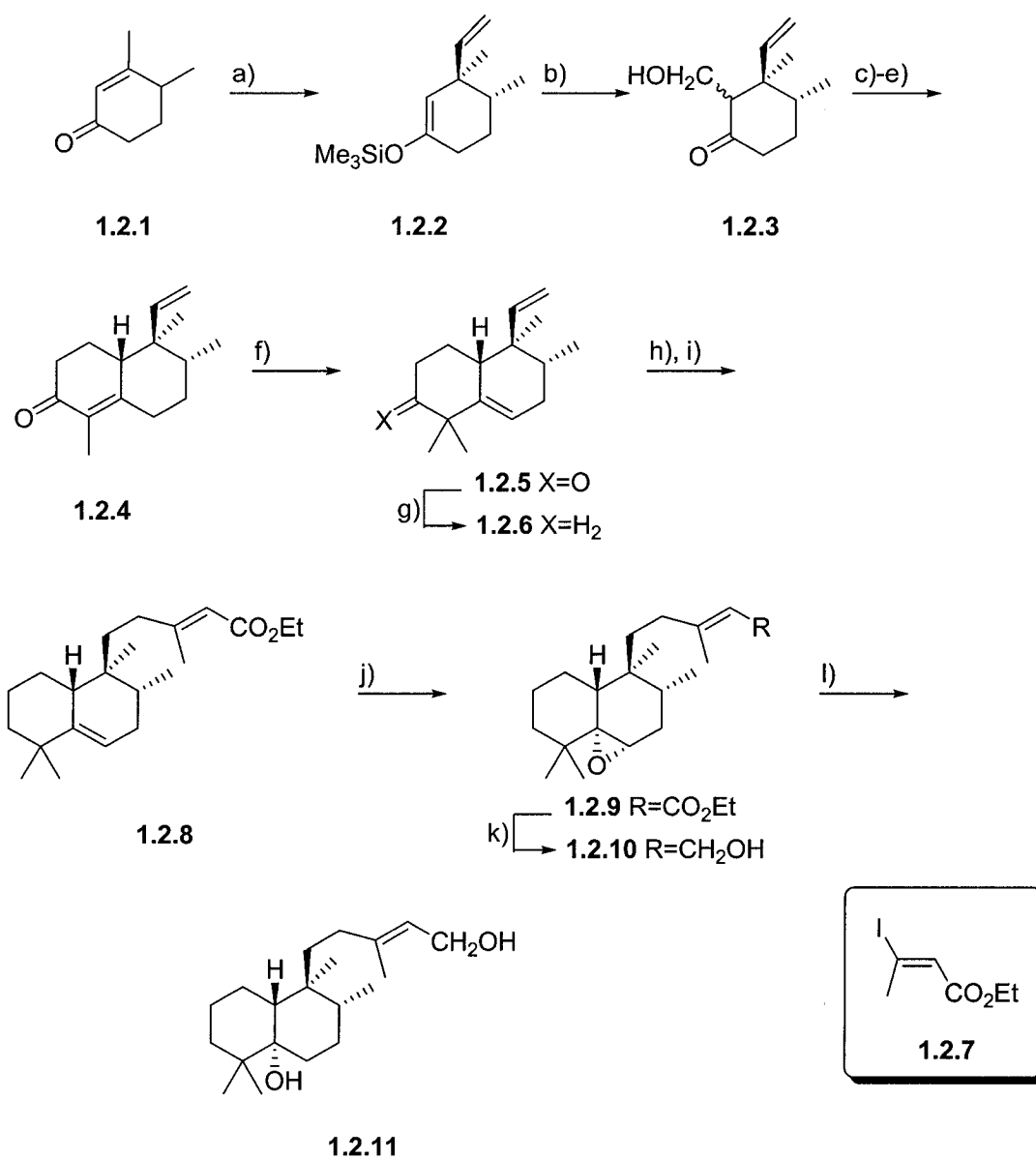
L'agélasimine A, isolée de l'éponge marine *Agelas mauritiana* par Fathi-Ashfar et Allen en 1988⁴, est un nouveau diterpène possédant une adénine en chaîne latérale. Ce produit naturel possède des activités biologiques impressionnantes. En effet, l'agélasimine A constitue un agent cytotoxique, un inhibiteur du transfert d'adénosine dans les érythrocytes de lapin et un antagoniste des canaux de Ca²⁺. De plus, cette molécule bloque l'action des récepteurs α_1 -adrénergiques.^{4,5} D'un point de vue synthétique, l'agélasimine A possède une structure fort intéressante qui apporte plusieurs défis. Son squelette comporte une *trans*-décالية avec un alcool tertiaire en jonction du cycle. Celui-ci possède en outre quatre centres chiraux en série C5-C10-C9-C8, le centre C9 étant quaternaire et le C8, tertiaire, et est pourvu d'une base adénine modifiée en chaîne latérale (Figure 1.2.1).⁴



1.1.12

Figure 1.2.1: Agélasimine A

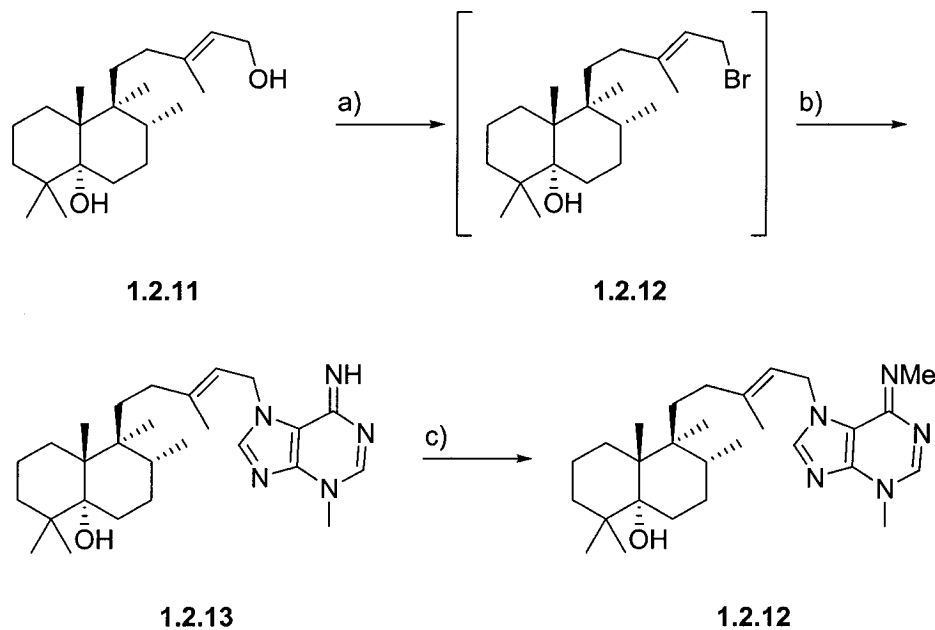
Ohba *et al.* ont réussi la première synthèse racémique d'agélasimine A.⁶ Leur séquence débute avec la réaction catalysée par le cuivre du (\pm)-3,4-diméthyl-2-cyclohexanone **1.2.1** avec le bromure de vinylmagnésium et le chlorure de triméthylsilane afin de donner l'éther d'énol silylé **1.2.2** avec un rendement de 90%.⁷ En faisant ensuite réagir l'éther d'énol silylé avec le formaldéhyde en présence de triflate d'ytterbium, ils obtiennent l'adduit **1.2.3** avec un rendement de 77%.^{8,9} Tokoroyama a développé une méthodologie pour transformer facilement l'alcool **1.2.3** en composé bicyclique **1.2.4** avec un rendement de 70%.¹⁰ Dans des conditions thermodynamiques, il est possible de méthyler **1.2.4** afin de fournir la cétone déconjuguée **1.2.5** avec un rendement de 83%.¹¹⁻¹³ Par la suite, en appliquant les modifications de Huang-Minlon à la réduction de Wolff-Kischner, on obtient **1.2.6** avec un rendement de 93%.¹⁴ Un couplage de Suzuki avec l'alkyleborane de **1.2.6** et l'iodure **1.2.7** permet d'allonger la chaîne latérale et d'obtenir l'ester **1.2.8** avec un rendement de 75% pour les 2 étapes.¹⁵⁻²¹ L'époxydation de l'alcène trisubstitué **1.2.8** avec l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque fournit un seul isomère de l'époxyde **1.2.9** avec un rendement de 85%. L'alcool allylique **1.2.10** est obtenu par la réduction de l'ester **1.2.9** en utilisant l'hydrure de diisobutylaluminium avec un rendement de 87%. Le clivage réductif de l'époxyde **1.2.10** avec l'hydrure de lithium aluminium donne le diol **1.2.11** dans un rendement de 78% (Schéma 1.2.1).



a) CH₂CHMgBr, CuBr·DMS, Me₃SiCl, HMPA, THF, -78°C, 90%; b) Yb(OTf)₃, aq. HCHO, 77%; c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; d) CH₃CH₂COCH₂CO₂Me, MeONa, MeOH, benzène, Δ; e) 2M HCl, MeOH, Δ 70% pour les 3 étapes; f) MeI, *t*-BuOK, *t*-BuOH, 83% g) NH₂NH₂·H₂O, KOH, Diéthylène Glycol, 93%; h) 9-BBN, THF; i) 1.2.7, PdCl₂(dppf), Cs₂CO₃, Ph₃As, THF-DMF-H₂O, 75%; j) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 85%; k) DIBAL-H, CH₂Cl₂, 87%; l) LiAlH₄, THF, 78%

Schéma 1.2.1: Formation du squelette diterpène d'agelasimine A par la synthèse racémique de Ohba et al.

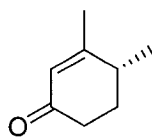
Ensuite, Ohba *et al.* ont construit le noyau adénine afin de compléter la synthèse.⁶ Le tribromure de phosphore est utilisé afin de transformer l'alcool primaire en bromure **1.2.12** dont il est possible de faire l'alkylation avec 3-méthyladénine pour fournir **1.2.13** avec un rendement de 65% pour les deux étapes.²² Enfin, la méthylation de **1.2.13** suivie de la basification du sel permet d'obtenir l'agélasimine A (**1.1.12**) avec un rendement de 58 % pour cette dernière étape (Schéma 1.2.2).



a) PBr₃, Et₂O; b) 3-méthyladénine, AcNMe₂, 65%; c) MeI, AcNMe₂, 58%

Schéma 1.2.2: Addition de la purine pour compléter la synthèse racémique d'agélasimine A

La synthèse racémique totale d'agélasimine A a été effectuée de cette façon avec un rendement global de 6% en 15 étapes. Par contre, chacun des centres chiraux a dû être installé séparément. Ce même groupe a réussi la synthèse énantiosélective du produit naturel²³ en utilisant un seul énantiomère de la cétone **1.2.1**, soit (+)-3,4-diméthyl-2-cyclohexénone **1.2.14** (Figure 1.2.2).



1.2.14

Figure 1.2.2: Énantiomère requis pour la synthèse d'agélasimine A

Il est possible d'obtenir la cétone **1.2.14** à partir de deux différents précurseurs : (R)-(+)-4-méthyl-2-cyclohexénone (**1.2.15**)²⁴⁻³⁰ ou (R)-(+)-6-méthyl-2-cyclohexénone (**1.2.16**).³¹ La cétone **1.2.16** a été choisie puisqu'elle pouvait facilement être obtenue de (+)-*trans*-dihydrocarvone (**1.2.17**) par une procédure décrite par Schreiber *et al.* (Schéma 1.2.3).³¹⁻

34

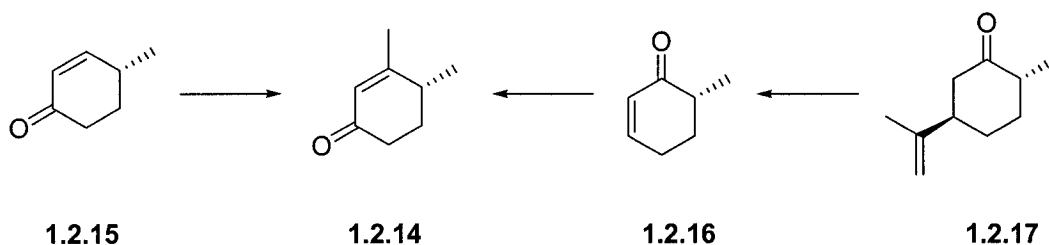
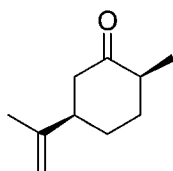


Schéma 1.2.3: Différentes façons d'obtenir la (R)-(+)-3,4-diméthyl-2-cyclohexénone

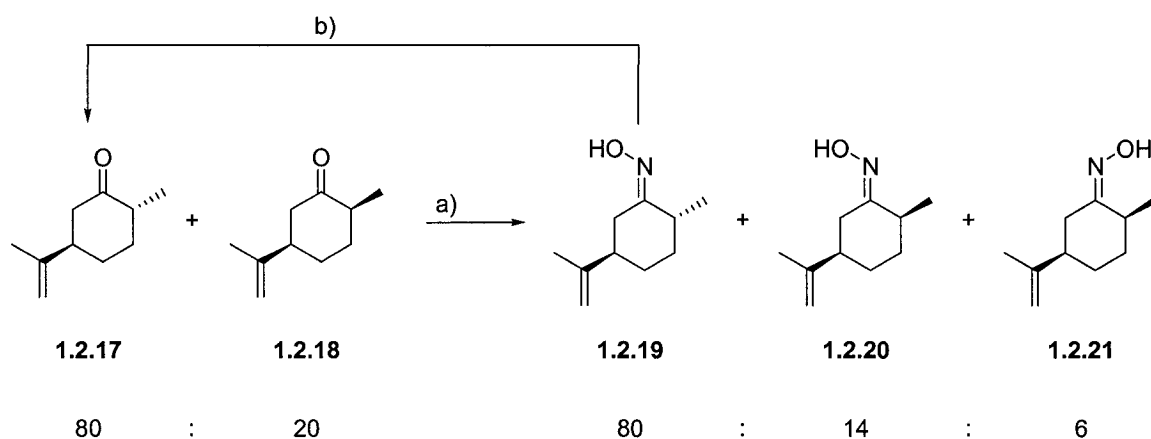
Quoiqu'il soit possible d'acheter la cétone **1.2.17** chez Aldrich, celle-ci s'avère toujours contaminée par 20% de son isomère *cis* (**1.2.18**) (Figure 1.2.3). Ohba *et al.* ont donc dû développer une procédure efficace de séparer ces deux produits.



1.2.18

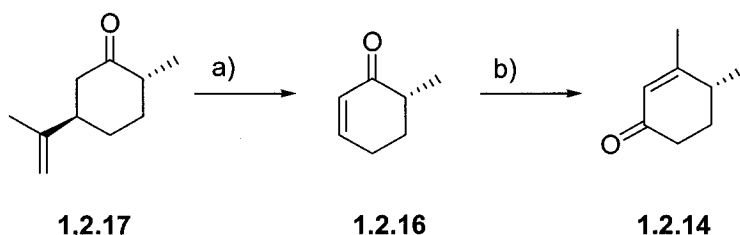
Figure 1.2.3: *cis*-dihydrocarvone (**1.2.18**)

Ils font premièrement l'oximation du mélange 80:20 de (+)-**1.2.17** et (+)-**1.2.18** avec l'hydrochlorure d'hydroxylamine en présence de pyridine. Après une cristallisation des oximes, **1.2.19-1.2.20-1.2.21**, dans un mélange éthanol-eau, ils isolent la (+)-*trans*-dihydrocarvone avec un rendement de 60%. Une chromatographie éclair leur permet en outre d'isoler 18% additionnels, pour un rendement total de 78%. Une fois isolée l'oxime **1.2.19**, son hydrolyse avec de l'acide lévulinique et 1 N d'acide chlorhydrique permet d'obtenir la cétone (+)-**1.2.17** pure avec un rendement de 91% (Schéma 1.2.4). L'ozonolyse de **1.2.17** dans le méthanol, puis son traitement avec du sulfate ferreux-acétate de cuivre (II) permet l'obtention de l'énone **1.2.16** avec un rendement de 44%. Celle-ci est ensuite traitée avec du méthyllithium, puis oxydée avec du chlorochromate de pyridinium pour fournir la cétone (+)-**1.2.14** désirée avec un rendement de 94% (Schéma 1.2.5).



a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, pyridine, EtOH, 97% b) $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, 1N aq HCl, 91%

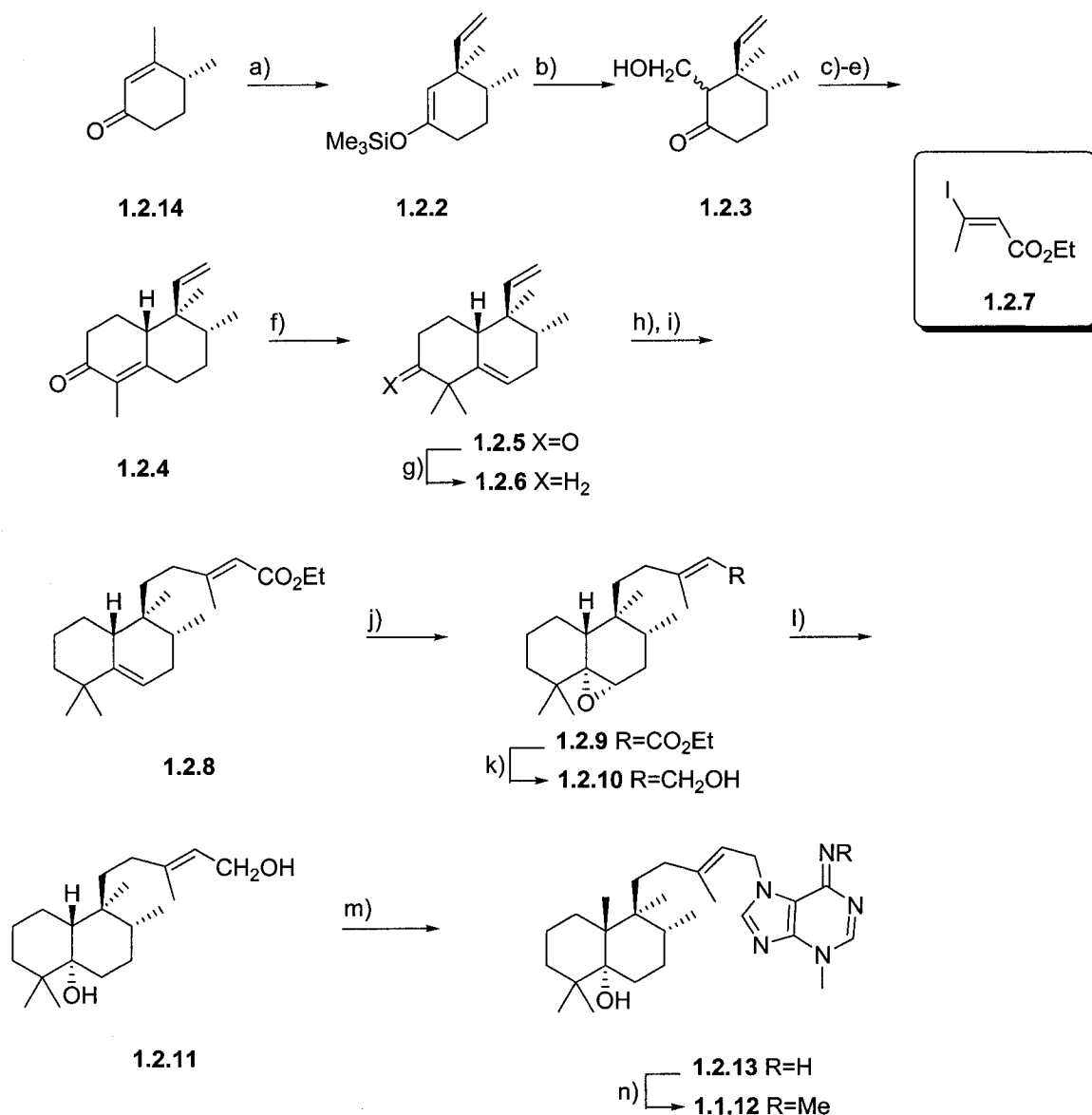
Schéma 1.2.4: Purification de la (+)-dihydrocarvone **1.2.17**



a) O_3 , MeOH, $\text{FeSO}_4\text{-Cu}(\text{OAc})_2$, 44% b) MeLi, PCC, 94%

Schéma 1.2.5: Formation de la (+)-3,4-diméthyl-2-cyclohexènone chirale

Le reste de la synthèse énantiosélective suit les mêmes étapes que la synthèse racémique, ce qui porte le nombre total d'étapes à 17 avec un rendement global de 3% (Schéma 1.2.6).



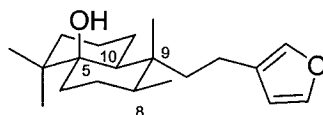
a) CH₂CHMgBr, CuBr·DMS, Me₃SiCl, HMPA, THF, -78°C, 90%; b) Yb(OTf)₃, aq. HCHO, THF, 83%; c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; d) CH₃CH₂COCH₂CO₂Me, MeONa, MeOH, benzène, Δ; e) 2M HCl, MeOH, Δ 70% pour les 3 étapes; f) MeI, *t*-BuOK, *t*-BuOH, 85% g) NH₂NH₂·H₂O, KOH, Diéthylène Glycol, 84%; h) 9-BBN, THF; i) 1.2.7, PdCl₂(dppf), Cs₂CO₃, Ph₃As, THF-DMF-H₂O, 67%; j) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 82%; k) DIBAL-H, CH₂Cl₂,

88%; l) LiAlH₄, THF, 70%; m) i) PBr₃, Et₂O; ii) 3-méthyladénine, AcNMe₂, 60%; n) MeI, AcNMe₂, 61%

Schéma 1.2.6: Synthèse énantiosélective de (+)-agélasimine A

1.3 Synthèse d'ambliol B

L'ambliol B, isolé de l'éponge marine *Dysidea ambliia* par Faulkner *et al.*², possède un squelette similaire à l'agélasimine A avec un groupement furanne en chaîne latérale plutôt qu'une adénine modifiée. Ce produit naturel possède les mêmes quatre centres chiraux que l'agélasimine A, soit C5-C10-C9-C8, avec la même stéréochimie relative (Figure 1.3.1).³

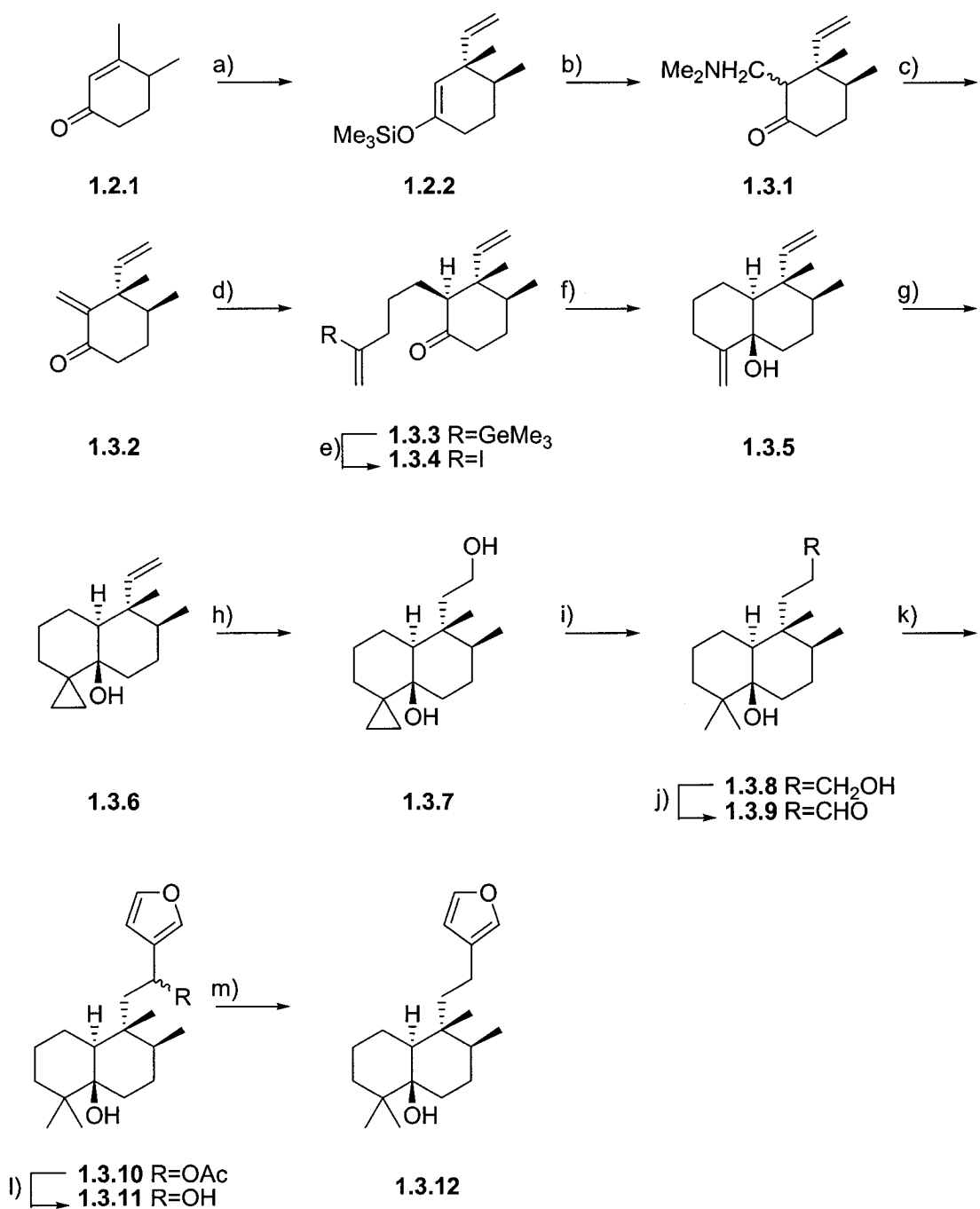


1.1.11

Figure 1.3.1: Ambliol B

La synthèse racémique d'ambliol B a été complétée en 1989 par Edward Piers, soit sept ans avant la synthèse d'agélasimine A. Le produit de départ pour cette synthèse ainsi que la première étape de la séquence réactionnelle ont été les mêmes que pour agélasimine A. Brièvement, la réaction catalysée par le cuivre³⁵ de la 3,4-diméthyl-2-cyclohexènone³⁶ **1.2.1** avec le bromure de vinylmagnésium en présence du chlorure de triméthylsilane³⁷ permet d'obtenir l'alcool silylé **1.2.2** avec un rendement de 90% (Schéma 1.3.1). Après le traitement de **1.2.2** avec le méthyllithium pour former l'énolate, cet anion est traité avec l'iodure de *N,N*-diméthyl(méthylène)ammonium afin de fournir la cétoamine **1.3.1**.³⁸ Le traitement de cette amine avec l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque permet la formation de l'énone **1.3.2**. Afin d'ajouter une chaîne de quatre carbones à l'énone **1.3.2**, on doit d'abord la synthétiser. Pour ce faire, le 4-chloro-2-lithiobut-1-ène est obtenu par la

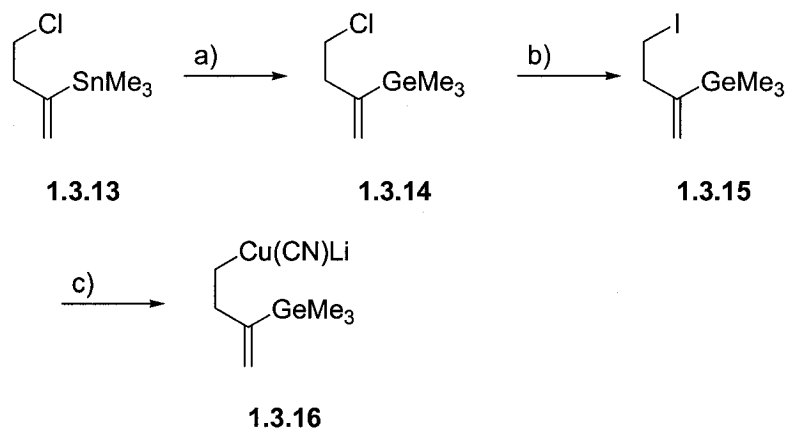
transmétallation du stannane **1.3.13** avec le méthyllithium. Cet intermédiaire est ensuite traité avec le bromure de triméthylgermanium pour donner le 4-chloro-2-(triméthylgermyl)but-1-ène **1.3.14** (Schéma 1.3.2).³⁹ Le chlorure **1.3.14** est ensuite converti à l'iodure **1.3.15** en le traitant avec l'iode avec un rendement de 72% pour les deux étapes. Le traitement de cet iodure avec le *tert*-butyllithium et le cyanure de cuivre permet d'obtenir l'organocuprate **1.3.16**. La réaction de cet organocuprate avec l'énone **1.3.2** permet d'obtenir l'adduit provenant de la réaction 1,4, soit la cyclohexanone **1.3.3**. La réaction de la cétotriméthylgermane **1.3.3** avec l'iode fournit l'iodocétone **1.3.4** avec un rendement de 42 % pour les deux étapes. La cyclisation de **1.3.4** en utilisant le *n*-butyllithium donne la *trans*-décaline **1.3.5** de façon stéréosélective avec un rendement de 88%.⁴⁰ La cyclopropanation chimiosélective de l'alcène disubstitué^{41,42} fournit l'alcool **1.3.6** avec un rendement de 91%. L'autre double liaison de cette molécule est transformée en alcool primaire **1.3.7** en la traitant avec du trihydroborane, puis avec du peroxyde. L'hydrogénolyse du cyclopropane **1.3.7** avec du platine permet d'obtenir le *gem*-diméthyle **1.3.8** avec un rendement de 87%. L'aldéhyde **1.3.9**, qui est fourni par l'oxydation de l'alcool primaire **1.3.8** avec le chlorochromate de pyridinium, est ensuite alkylé avec le 3-lithiofurane dans l'éther diéthylique.⁴³ L'alcool résultant **1.3.10** est finalement converti à l'acétate **1.3.11** avec l'acétate anhydride pour ensuite être soumis brièvement aux conditions de Birch et fournir l'ambliol B (**1.1.11**).



a) CH₂CHMgBr, CuBr·DMS, Me₃SiCl, HMPA, THF, -78 °C, 90%; b) i) MeLi, THF, 0 °C, 84%; ii) [Me₂N=CH₂]I, -78 °C, 84%; c) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 76%; d) **1.3.16**, Me₃SiCl, THF, -78 °C, NH₄Cl, H₂O; e) I₂, CH₂Cl₂, 42% pour les 2 étapes; f) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 88%; g) CH₂I₂, Et₂Zn, air, PhH, 0 °C, 91%; h) BH₃, THF, H₂O₂, NaOH, H₂O, 73%; i) H₂ (1.5 atm), Pt, HOAc, 87%; k) C₅H₅N·CrO₃·HCl, NaOAc, CH₂Cl₂; l) 3-lithiofuranne,

Et₂O, -70 °C; m) Ac₂O, C₅H₅N, CH₂Cl₂, 42% pour les 3 étapes; n) Li, NH₃, THF, -78 °C, 76%

Schéma 1.3.1: Séquence réactionnelle de la synthèse d'ambliol B



a) i) MeLi, THF, -78 °C; ii) Me₃GeBr; b) NaI, CH₃C(O)CH₃, 72% pour les 2 étapes; c) *t*-BuLi, CuCN, THF, -100 °C

Schéma 1.3.2: Formation de l'organocuprate 1.3.16

Le squelette des molécules agélasimine A et ambliol B se ressemble. Celui-ci comporte une *trans*-décaline ayant un alcool en jonction du cycle en C1, un centre quaternaire en C9 et un méthyle en *syn* par rapport l'alcool en C4. La position C9 est quaternaire et un de ses substituants est un méthyle qui lui aussi est en *syn* par rapport à l'alcool. Une partie de ce squelette peut être synthétisée en utilisant une méthodologie développée par le groupe Barriault.

1.4 Développement d'une nouvelle méthodologie

La réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen développée par Irina Denissova du groupe Barriault peut offrir un motif tel une *trans*-décaline avec un alcool en jonction du cycle et un centre quaternaire en C9 portant un groupement pouvant être modifié afin de donner le méthyle orienté en *syn* par rapport à l'alcool (Schéma 1.4.1).⁶

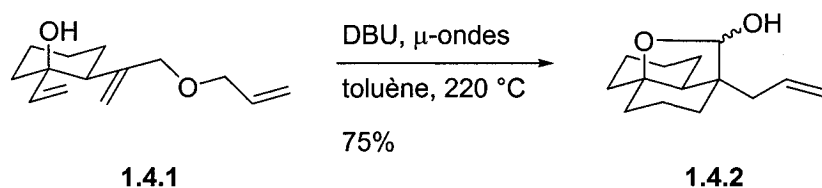


Schéma 1.4.1: Premier résultat de la réaction oxy-Cope/ène/Claisen

Par contre, la méthodologie permettant l'installation sélective du groupement méthyle en C8 n'avait jamais encore été développée, un problème de sélectivité survenant à l'étape suivant la réaction oxy-Cope (Schéma 1.4.2).

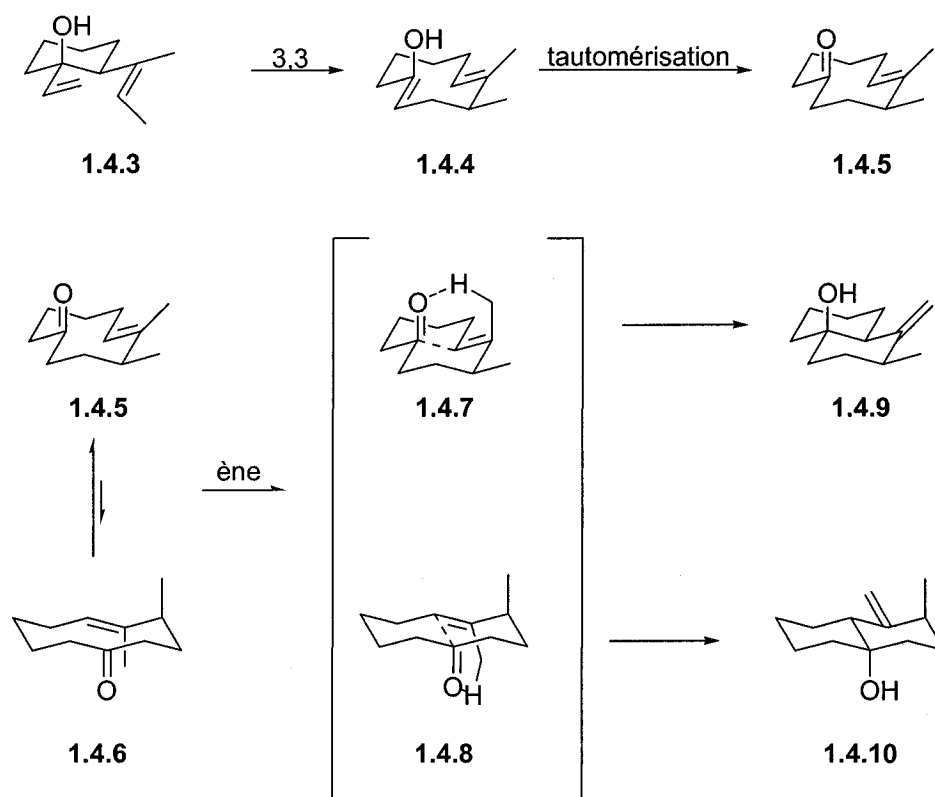


Schéma 1.4.2: Mécanisme de la réaction oxy-Cope/ène

Le macrocycle **1.4.5** ainsi formé peut adopter plusieurs conformations dont deux, **1.4.5** et **1.4.6**, pouvant faire la réaction ène, ce qui mène au mélange de diastéréoisomères au centre C8.

Le but de cette étude sera donc de trouver une façon de créer un atropisomère qui mènera à un état de transition haut en énergie, **1.4.8**, et à un deuxième beaucoup plus bas en énergie, **1.4.7**. Cette réaction étant sous le contrôle du principe de Curtin-Hammet, ceci devrait résulter en l'obtention d'un seul produit. Un substituant pouvant être ajouté au macrocycle et qui augmentera l'énergie de l'état de transition de la réaction en tandem afin de n'obtenir qu'un seul produit pour la réaction en tandem sera recherché. Enfin, l'applicabilité de cette méthodologie, soit la réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen, à la synthèse d'agélasimine A et d'ambliol B sera vérifiée.

Contrôle de la sélectivité au centre C8 de la *trans*-décالية

2.1 Introduction

Afin que la synthèse d'un produit naturel soit efficace, il est important que le nombre d'étapes de la séquence soit minimisé. C'est pourquoi de plus en plus de chimistes font appel à des réactions en tandem qui combinent plusieurs réactions en une même étape.⁴⁴⁻⁵⁰ Le groupe Barriault s'est concentré sur les réactions péricycliques en tandem. Celles-ci permettent d'obtenir des terpènes polycycliques complexes tout en contrôlant la stéréosélectivité du produit final. La première séquence en tandem qui a été étudiée par ce groupe est la réaction oxy-Cope/ène transannulaire. Le produit de cette réaction avait tout d'abord été observé comme produit secondaire indésirable d'une réaction oxy-Cope.⁵¹⁻⁵³ Warrington et Barriault ont développé cette méthodologie afin d'obtenir une *trans*-décالية avec un alcool tertiaire en jonction de cycle (Schéma 2.1.1).⁵⁴

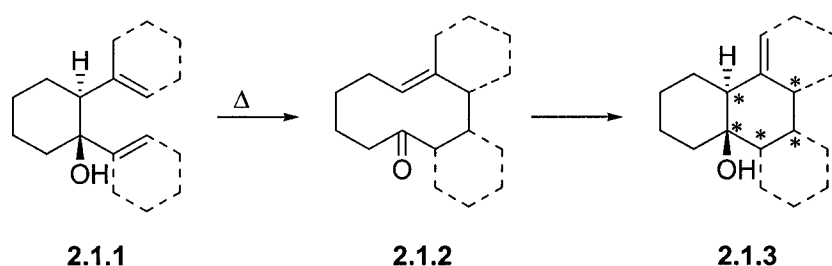
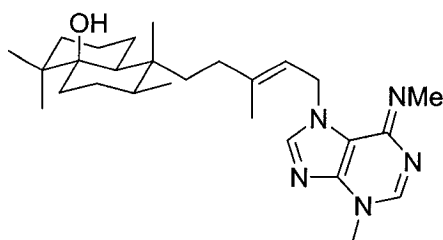


Schéma 2.1.1: Première étude de la réaction oxy-Cope-ène

Le réarrangement thermique des *trans*-1,2-divinylcyclohexanols produit des structures bi et tricycliques de façon très diastéréosélective. La relation *trans* entre les deux groupements vinyle est ce qui forme la relation *trans* du squelette décالية. Le



1.1.12

Figure 2.1.1: Agélasimine A

Notre but était d'insérer ce groupement avant la séquence en tandem et de n'obtenir qu'un seul diastéréoisomère **2.1.9** après la transformation (Schéma 2.1.4). Le double lien généré lors de cette transformation pourrait être manipulé afin d'insérer la chaîne latérale du produit naturel.

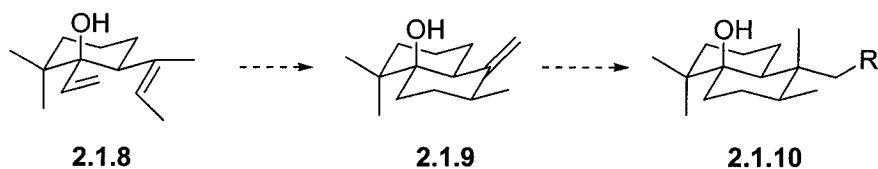
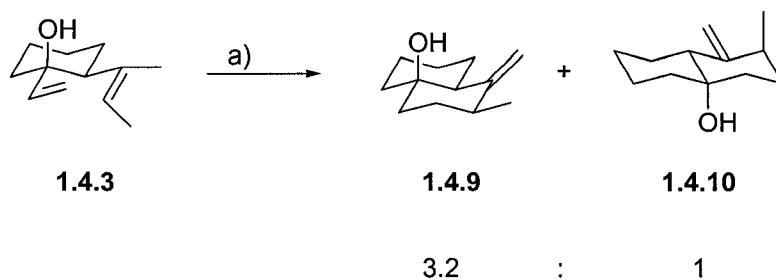


Schéma 2.1.4: Synthèse du squelette de la trans-décaldine avec une réaction oxy-Cope-ène

Le défi majeur de cette synthèse serait de contrôler la diastéréosélectivité au centre C8 de la réaction en tandem afin de n'obtenir qu'un seul produit de réaction. Le groupement *gem*-diméthyle n'a pas été installé afin de simplifier les études. En deux étapes, Denissova a réussi à synthétiser le précurseur de la réaction en tandem oxy-Cope/ène **1.4.3**. Lorsqu'elle a soumis cet adduit aux conditions de réarrangement, elle a obtenu un mélange de produits inséparables dans un ratio de 3.2:1. Après l'analyse RMN en deux dimensions, elle a pu déterminer la stéréochimie de chacun des produits **1.4.9** et **1.4.10** (Schéma 2.1.5).⁵⁵



a) toluène, DBU, 220 °C, 70%, 1h dans le four à micro-ondes, 3 jours dans un tube scellé

Schéma 2.1.5: Résultats préliminaires de la réaction oxy-Cope-ène avec un méthyle en C8 de la décالية

Il y avait donc une grande lacune au niveau de la sélectivité de cette réaction. La formation de ces deux produits peut par ailleurs être expliquée à l'aide du mécanisme présenté au Schéma 2.1.6.

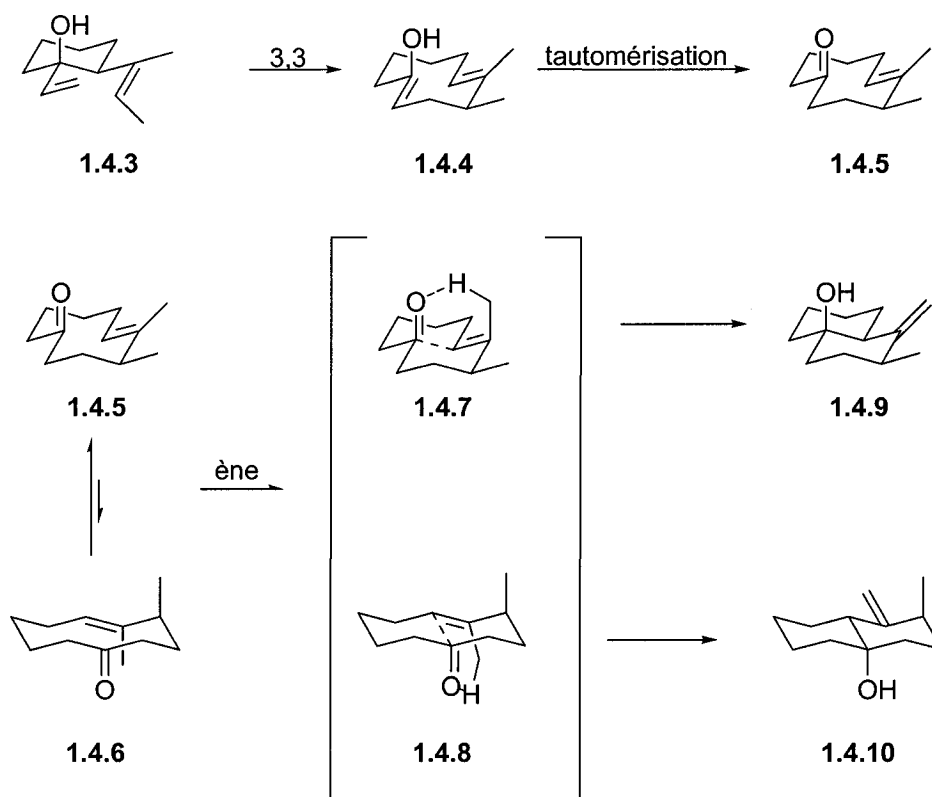


Schéma 2.1.6: Explication du ratio de la réaction oxy-Cope-ène

Le précurseur **1.4.3** peut faire la réaction oxy-Cope afin d'obtenir l'alcool vinylique **1.4.4** qui se tautomérise très rapidement pour former la cétone **1.4.5**. Cette cétone peut adopter plusieurs conformations, mais il n'y en a que deux qui seront bien orientées pour faire une réaction transannulaire ène : la conformation **1.4.5** qui est obtenue directement après le réarrangement oxy-Cope et la conformation **1.4.6** qui est obtenue après l'inversion du macrocycle. Le conformère **1.4.5**, sous forme d'état de transition pendant la réaction ène, présente une interaction de répulsion entre les deux groupements méthyle, alors que le conformère **1.4.6** présente des interactions 1,3 diaxiales hautes en énergie. Le conformère **1.4.5** permet d'obtenir le produit majoritaire **1.4.9**, tandis que le conformère **1.4.6** donne le produit minoritaire **1.4.10**. Si nous appliquons le principe de Curtin-Hammet à ce mécanisme, le ratio des produits dépendra de la différence d'énergie entre les deux états de transition **1.4.7** et **1.4.8** et non du ratio des conformères **1.4.5** et **1.4.6**. L'analyse des états de transition démontre que l'énergie de l'intermédiaire **1.4.7** est inférieure à celle de **1.4.8** et c'est pourquoi **1.4.9** est majoritaire. Dans le but d'augmenter la sélectivité, deux solutions s'offrent à nous. La première est d'augmenter la vitesse de la réaction ène afin que l'équilibre entre les deux macrocycles n'ait pas lieu. Celle-ci ne serait ainsi plus soumise au principe de Curtin-Hammet. La deuxième est d'augmenter la différence d'énergie entre les deux états de transition en favorisant l'état menant au produit désiré

2.2 Contrôle de la sélectivité au centre C8

La perte de sélectivité au centre C8 lors de la réaction en tandem de **1.4.3** est due à la réaction transannulaire ène. La cétone macrocyclique **1.4.5**, obtenue après le réarrangement oxy-Cope par état de transition chaise, peut adopter plusieurs conformations après l'inversion du macrocycle. Un macrocycle à dix unités est plus stable en conformation **BCB** (bateau-chaise-bateau) qu'en **CCC** (chaise-chaise-chaise) (Schéma 2.2.1).⁵⁶



Schéma 2.2.1: Conformations stables d'un macrocycle à 10 carbones

En effet, la conformation **CCC** possède quatre fragments éthane éclipsés, tandis que tous les liens dans la conformation **BCB** sont *anti*.⁵⁷ Par contre, tous les macrocycles ne peuvent pas donner le produit de la réaction ène. Premièrement, le groupement méthyle de l'alcène ainsi que la cétone doivent être alignés afin de faire l'abstraction de l'hydrogène. Deuxièmement, la réaction ène doit se produire avec un état de transition sous forme chaise. L'utilisation du logiciel Spartan pour faire les calculs semi-empiriques AMI a démontré que l'énergie de l'état de transition est minimisée lorsque le macrocycle possédant un alcène et une cétone est en conformation **CCC**. Nous avons assumé qu'il n'y avait que deux conformations de macrocycle, **1.4.5** et **1.4.6**, qui permettaient de faire le réarrangement désiré. Les vitesses d'inversion du macrocycle, k_1 et k_2 , étant beaucoup plus grande que les vitesses de la réaction ène, k_3 et k_4 , cette réaction est soumise au principe de Curtin-Hammet (Schéma 2.2.2).⁵⁸⁻⁶⁰ Lorsque **1.4.3** a été soumis aux conditions de la réaction en tandem à 220°C, nous avons obtenu un ratio de 3.2:1, ce qui équivaut à une différence d'énergie de 1.14 kcal/mol. Afin d'augmenter ce ratio à 10:1 à la même température, on devrait augmenter la différence d'énergie entre **1.4.7** et **1.4.8** à 2.5 kcal/mol.

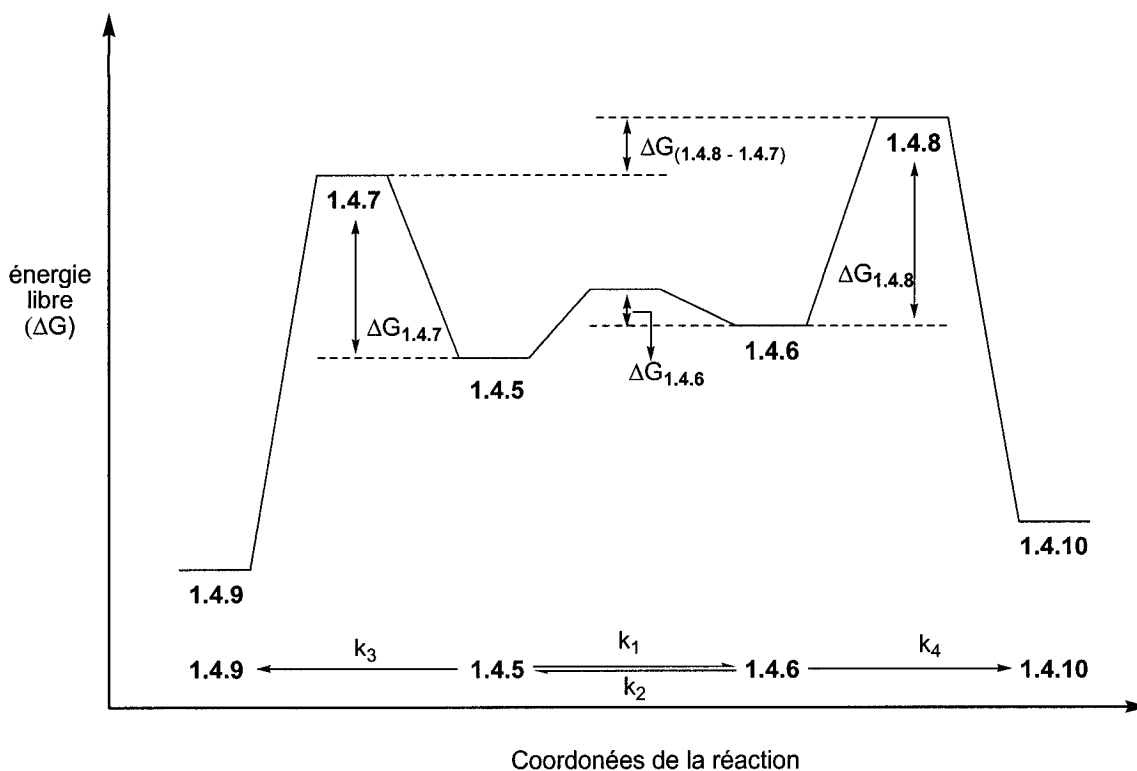


Schéma 2.2.2: Illustration du principe de Curtin-Hammett

Selon Still, les propriétés conformationnelles d'un cycle de grandeur moyenne à large déterminent le résultat stéréochimique d'une réaction.⁵⁷ Les cycles adoptent une conformation où toutes les répulsions non liantes transannulaires sont minimisées. L'ajout d'un substituant peut faire varier la conformation d'un macrocycle en augmentant les répulsions non liantes de cette conformation. Dans un cycle à six, la conformation est normalement biaisée par un seul substituant; par contre, la stéréosélectivité d'une réaction est souvent moindre que ce qui est prédit avec la valeur-A de ce substituant. Les faces diastéréotopiques ne sont normalement pas très différentes et donc ce n'est pas la conformation qui déterminera si les réactions seront stéréospécifiques. Les macrocycles avec des groupements fonctionnels diffèrent des cycles à six puisqu'ils ont une structure tridimensionnelle particulière. Les centres sp^2 sortent du plan perpendiculaire du macrocycle où les interactions non liantes transannulaires sont minimisées, ce qui fait en sorte que les deux faces diastéréotopiques sont très différentes l'une de l'autre. La valeur-A d'un substituant dépendra de sa grosseur, mais aussi de sa position sur le cycle. Les

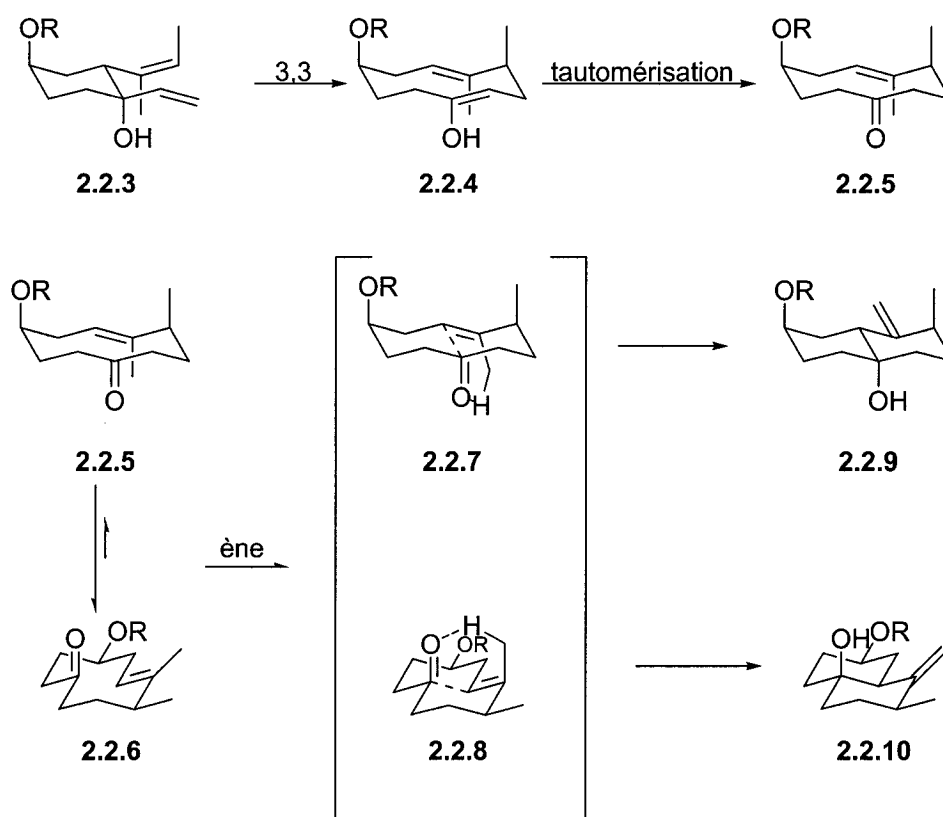


Schéma 2.2.5: Mécanisme du modèle avec un groupement en C2 du macrocycle

Le précurseur du nouveau modèle peut faire la réaction éne pour donner l'énol **2.2.4** qui tautomérise ensuite pour fournir **2.2.5**. La cétone **2.2.5** subit une inversion pour obtenir la conformation **2.2.6**. Les conformations **2.2.5** et **2.2.6** peuvent faire une réaction éne. L'état de transition **2.2.7** a deux groupements axiaux qui subissent des interactions 1,3 diaxiales. Afin d'avoir un effet additif des groupements axiaux, il est important de commencer avec l'alcène *trans* puisque le groupement orienteur est axial. Ces interactions devraient augmenter l'énergie de l'état de transition de **2.2.7** comparativement à **2.2.8** puisque cette dernière ne possède aucune interaction 1,3 diaxiale à l'état de transition. Nous devrions ainsi obtenir un meilleur ratio à condition que la différence d'énergie soit assez élevée.

Irina Denissova a fait les premiers essais du nouveau modèle et le groupement protecteur qu'elle a choisi est un méthyle (Figure 2.2.1).⁵⁵

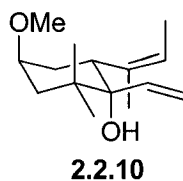
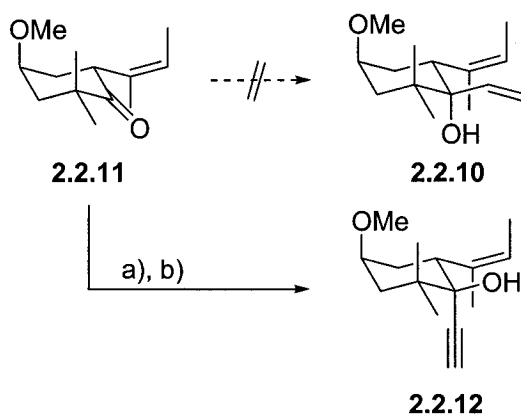


Figure 2.2.1: Premier précurseur désiré pour la séquence en tandem avec un méthoxy axial en C2

Comme celle-ci n'a jamais réussi l'alkylation avec un groupement vinyle sur la cétone **2.2.11**, elle a donc essayé l'insertion avec un groupement alcyne (Schéma 2.2.6).⁵⁵

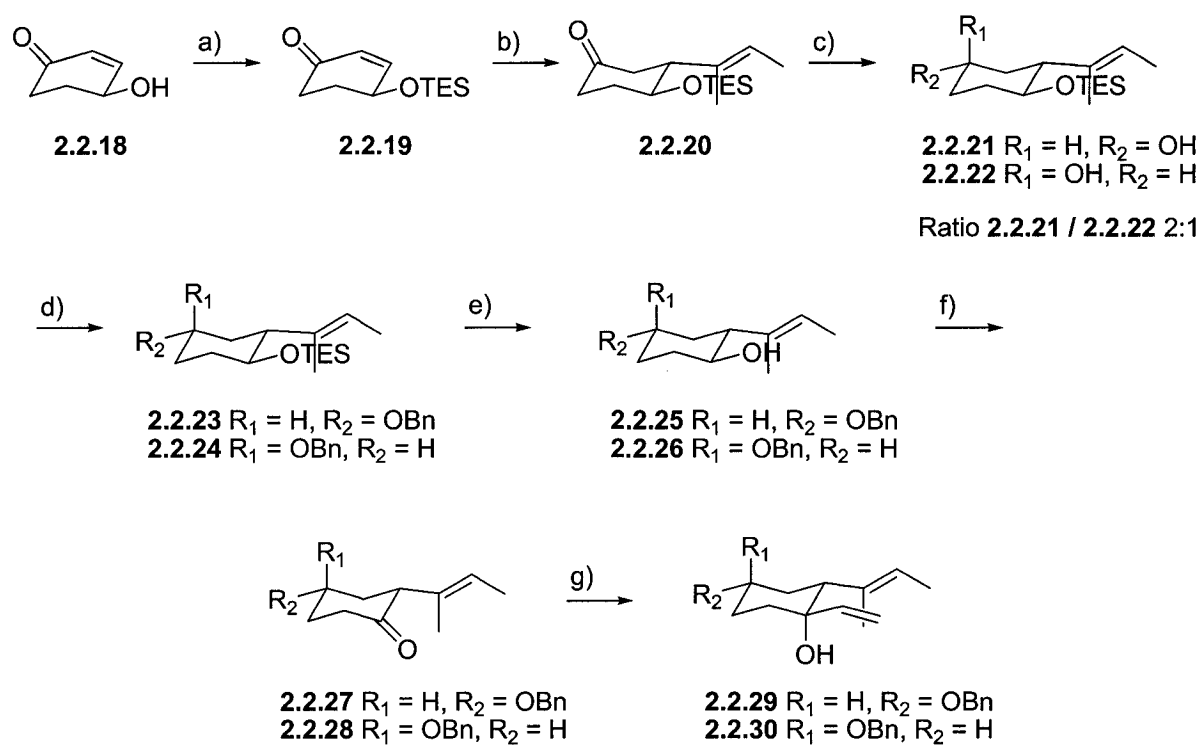


a) TMS-acétylène, *n*-BuLi, THF, -78°C; b) TBAF, THF, 88% pour les 2 étapes

Schéma 2.2.6: Synthèse du précurseur de la réaction en tandem

Le produit *syn* a été obtenu alors que nous voulions le produit *anti*. Il était très difficile de prédire quelle serait la stéréochimie du produit de réarrangement oxy-Cope/ène de **2.2.12**. Le résultat de cette réaction n'était pas les *cis*-décالية mais plutôt deux *trans*-décالية, **2.2.13** et **2.2.14**, dans un ratio de 1.5:1 (Schéma 2.2.7).⁵⁵

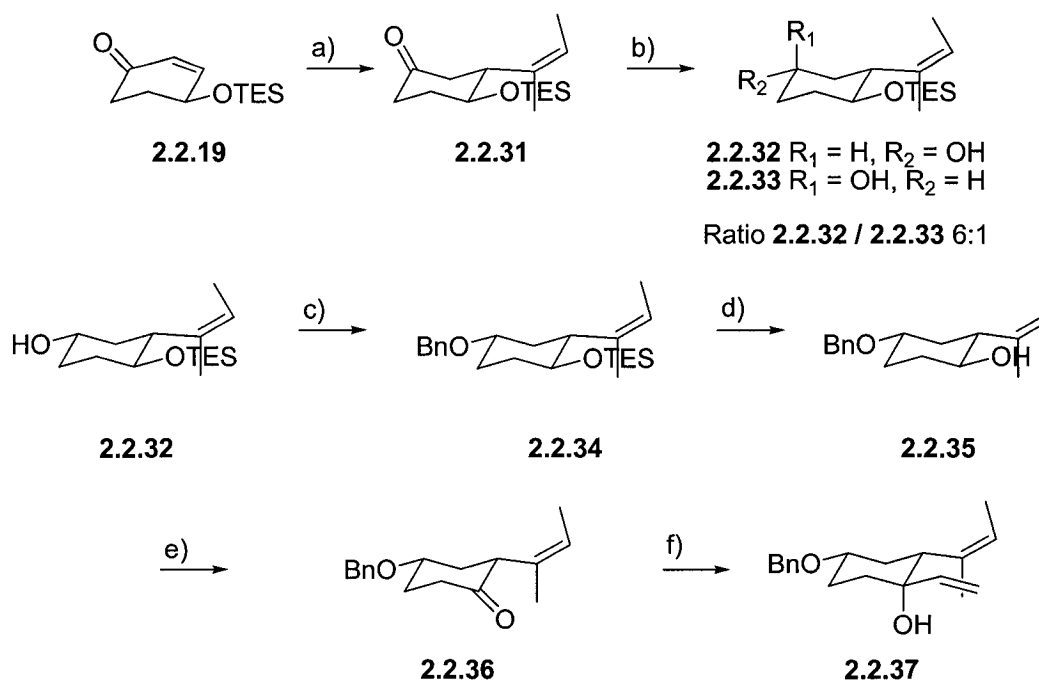
éthynylcyclohexanols. Nous voulions confirmer cette observation avec un substrat plus similaire à notre substrat modèle. Comme il était impossible d'obtenir le *trans*-1,2-divinylcyclohexanol avec le *gem*-diméthyle, nous avons essayé de simplifier le substrat en enlevant le *gem*-diméthyle. Cela nous permettrait de savoir si un groupement en C2 pouvait diriger la conformation du macrocycle pendant la réaction ène. Afin de confirmer cette hypothèse, les précurseurs de la séquence en tandem **2.2.29** et **2.2.30** ont été synthétisés (Schéma 2.2.9). L'alcool **2.2.18** a été synthétisé selon une procédure décrite par Danishefsky⁶¹ et a ensuite été protégé en triéthylsilane avec le chlorure de triéthylsilane dans le tétrahydrofurane afin d'obtenir **2.2.19** avec un rendement quantitatif. Une addition 1,4 du *cis*-2-bromobut-2-ène a fourni la cétone **2.2.20** avec un rendement de 71%. La cétone **2.2.20** a été réduite avec le borohydrure de sodium pour donner 2 diastéréoisomères **2.2.21** et **2.2.22** avec un ratio de 2:1 et qui ont été séparés facilement par chromatographie éclair. L'alcool **2.2.22** pouvait aussi être obtenu exclusivement en faisant la réduction avec le L-Sélectride. Les alcools **2.2.21** et **2.2.22** ont été protégés avec le bromure de benzyle, puis les groupements silyles ont été enlevés avec le fluorure de tributylammonium pour fournir les alcools **2.2.25** et **2.2.26** avec un rendement de 41% pour les deux étapes. L'oxydation des alcools **2.2.25** et **2.2.26** en utilisant le perruthénate de tétrapropylammonium a permis d'obtenir la cétone **2.2.27** avec un rendement de 74% et la cétone **2.2.28** avec un rendement de 65%. Une addition de Grignard a ensuite été faite avec le bromure de vinylmagnésium afin de donner l'alcool tertiaire **2.2.29** avec un rendement de 83% et l'alcool tertiaire **2.2.30** avec un rendement de 32%.



a) Et_3N , DMAP, TESCl, THF, quant. b) (*E*)-2-bromobut-2-ène, *t*-BuLi, CuCN, Et_2O , -78°C , 71% c) NaBH_4 , MeOH, 67% (pour les 2 diastéréoisomères) ou L-Sélectride, THF, -78°C , 70% (A seulement) d) BnBr, NaH, NaI cat., THF : DMF 9 :4, reflux e) TBAF, THF, 41% pour les 2 étapes f) TPAP, NMO, $\text{tm } 4 \text{ \AA}$, CH_2Cl_2 , **2.2.27** 74%, **2.2.28** 65% g) CH_2CHMgBr , Et_2O ou THF, 0°C , **2.2.29** 83%, **2.2.30** 32%

Schéma 2.2.9: Synthèse des troisième et quatrième précurseurs de la séquence en tandem

Un cinquième précurseur de la réaction en tandem, **2.2.37**, a été synthétisé avec une séquence similaire à celle des deux autres, **2.2.29** et **2.2.30** (Schéma 2.2.10).



a) (*Z*)-2-bromobut-2-ène, *t*-BuLi, CuCN, Et₂O, -78°C, 77% b) NaBH₄, MeOH, 67%
 c) BnBr, NaH, NaI cat., THF : DMF 9 :4, reflux d) TBAF, THF, 41% pour les 2 étapes
 e) TPAP, NMO, tm 4 Å, CH₂Cl₂, 81% f) CH₂CHMgBr, Et₂O, 0°C, 51%

Schéma 2.2.10: Synthèse du cinquième précurseur de la réaction en tandem

Toutes les tentatives de synthèse du cyclohexanol **2.2.39** ont échoué à la dernière étape de la séquence. L'addition de Grignard sur **2.2.38** avec le bromure de vinylmagnésium a donné un mélange de diastéréoisomères inséparables (Schéma 2.2.11).

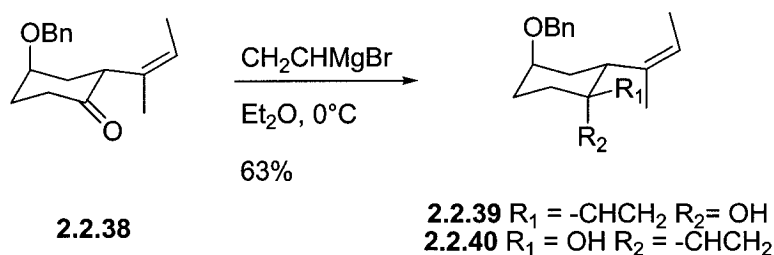
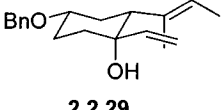
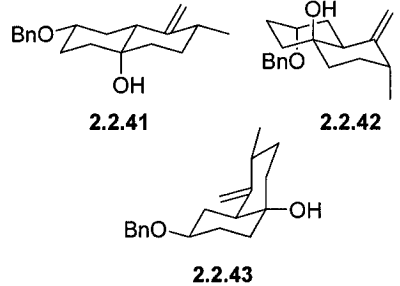
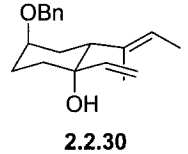
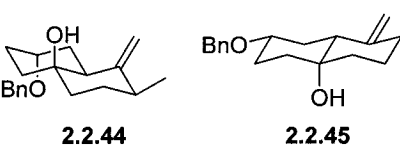
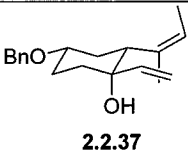
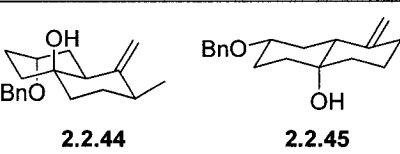


Schéma 2.2.11: Essai de synthèse d'un sixième précurseur

Les 1,2-divinylcyclohexanols **2.2.29**, **2.2.30** et **2.2.37** ont été chauffés dans un four à micro-ondes CEM à des températures variant entre 210°C et 220°C pendant 3 à 6 heures. Les résultats de ces expériences sont résumés dans le Tableau 2.2.1.

Tableau 2.2.1: La réaction en tandem oxy-Cope/ène des 1,2 divinylcyclohexanols 2.2.29, 2.2.30 et 2.2.37

Entrée	Substrat	Temp. (Temps)	Produits ^a	Rendement ^b (%) <i>Ratio</i>
1	 2.2.29	210°C (3h)	 2.2.41 2.2.42 2.2.43	96 3.2 : 1 : 0.4 (2.2.41 : 2.2.42 : 2.2.43)
2	 2.2.30	220°C (6h)	 2.2.44 2.2.45	60 5 : 1 (2.2.44 : 2.2.45)
3	 2.2.37	210°C (3h)	 2.2.44 2.2.45	73 4 : 1 (2.2.44 : 2.2.45)

^a La stéréochimie relative a été déterminée par des expériences COSY et NOESY

^b Rendement isolé ^c Les ratios ont été déterminés par RMN de H¹ à 300 MHz

La sélectivité du réarrangement de **2.2.29** peut être expliquée par le mécanisme détaillé au Schéma 2.2.12.

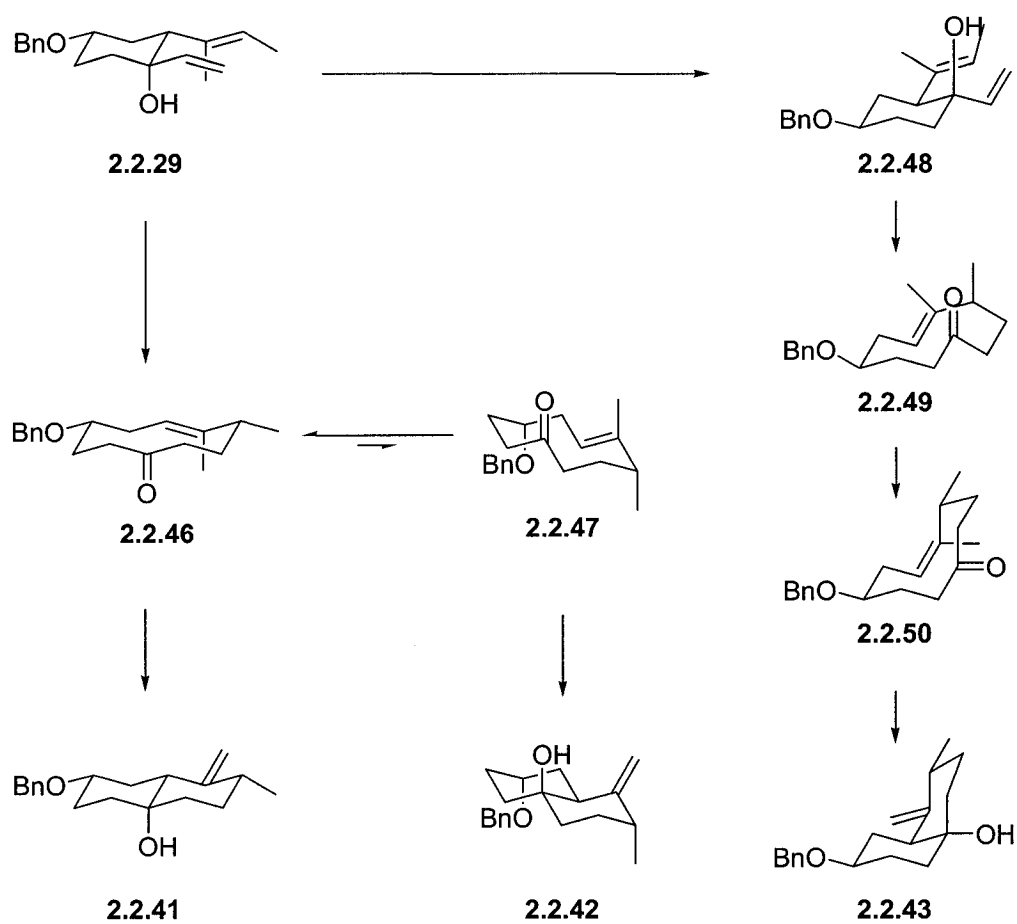


Schéma 2.2.12: Explication des résultats et mécanisme pour le troisième précurseur

L'irradiation du substrat **2.2.29** au four à micro-ondes a fourni un mélange de 3 isomères **2.2.41**, **2.2.42** et **2.2.43** dans un ratio de 3.2:1:0.4 avec un rendement de 96% (entrée 1). L'alcool tertiaire **2.2.29** peut faire le réarrangement oxy-Cope via un état de transition chaise, ce qui génère le macrocycle à 10 carbones **2.2.46**. Le macrocycle **2.2.46** peut adopter plusieurs conformations dont la conformation **2.2.47**. Les macrocycles **2.2.46** et **2.2.47** sont alignés afin de faire un réarrangement de éne avec un état de transition chaise pour obtenir respectivement les *trans*-décالية **2.2.41** et **2.2.42**. Par contre, l'alcool tertiaire **2.2.29** peut aussi faire le réarrangement oxy-Cope via un état de transition bateau ce qui génère le macrocycle à 10 carbones **2.2.49**. Le macrocycle **2.2.49** peut faire une réaction de éne pour donner le produit minoritaire **2.2.43**, la *cis*-décالية. Cette voie ne répond qu'à un petit pourcentage des produits isolés, ce qui indique que ce procédé est hautement énergétique, l'état de transition bateau pour la réaction oxy-Cope n'étant pas

favorisé. Le ratio obtenu entre les *trans*-décalines **2.2.41** et **2.2.42** est exactement le même que celui qu'Irina avait observé avec le précurseur **1.4.3** sans groupement orienteur. Nous pensons que l'ajout d'un groupement axial en C2 lors de la formation du macrocycle **2.2.47** augmenterait l'énergie de l'état de transition de cette conformation au cours de la réaction ène. En respectant le principe Curtin-Hammet, nous pensons qu'en augmentant l'énergie de l'état de transition de **2.2.47** il serait ainsi possible d'augmenter la différence dans le ratio **2.2.41/2.2.42**. Le ratio obtenu a toutefois été le même que celui rapporté par Irina (p.20). Ceci peut être expliqué si la conformation en présence du groupement orienteur n'est pas **CCC**, mais plutôt **BCC** (Figure 2.2.2). La réaction ène pourrait donc avoir lieu via un état de transition chaise même si le cycle qui ne participe pas à la réaction est en conformation bateau. Ce cycle pourrait être en conformation bateau dans les macrocycles **2.2.46** et **2.2.47**, ce qui donnerait une différence d'énergie entre les deux conformations similaire à celle des produits sans groupement orienteur.

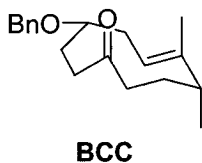


Figure 2.2.2: Intermédiaire possible du macrocycle provenant du troisième précurseur après la réaction oxy-Cope-ène

La stéréochimie de **2.2.41** a été établie après diverses expériences RMN en deux dimensions (Figure 2.2.3).

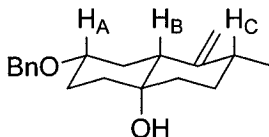


Figure 2.2.3: Stéréochimie de 2.2.41

Sur ces spectres, on observe la multiplicité du proton H_A qui indique que celui-ci se trouve en position axiale et démontre ainsi la position équatoriale du groupement $-OBn$. Le proton H_B peut être identifié à l'aide du HMQC. Celui-ci démontre une interaction NOESY avec H_A et H_C confirmant la position axiale de H_B ainsi que de H_A . L'interaction

avec H_C indique que ce proton est axial, ce qui permet d'assigner la position équatoriale au groupement méthyle. Le méthyle présente aussi une interaction NOESY avec un des protons du double lien, confirmant encore une fois sa position équatoriale. À l'aide d'expériences RMN similaires, la stéréochimie de **2.2.42** a pu être établie. Afin de faciliter la compréhension, H_A sera le proton associé au $-OBn$, H_B , le proton en jonction de cycle et H_C , le proton associé au méthyle. D'après la multiplicité de H_A , il est évident que celui-ci est équatorial, ce qui permet d'assigner la position axiale au groupement $-OBn$. Il y a une interaction NOESY entre le proton H_B et le méthyle sans toutefois qu'il y en ait une avec le proton H_A . Cette information permet de déterminer la position axiale du méthyle ainsi que d'établir la position équatoriale du groupement $-OBn$. Selon le NOESY, il y a une interaction entre le proton H_B et un des protons du double lien, confirmant ainsi sa position équatoriale.

Les résultats des entrées 2 et 3 peuvent être expliqués à l'aide du mécanisme du Schéma 2.2.13.

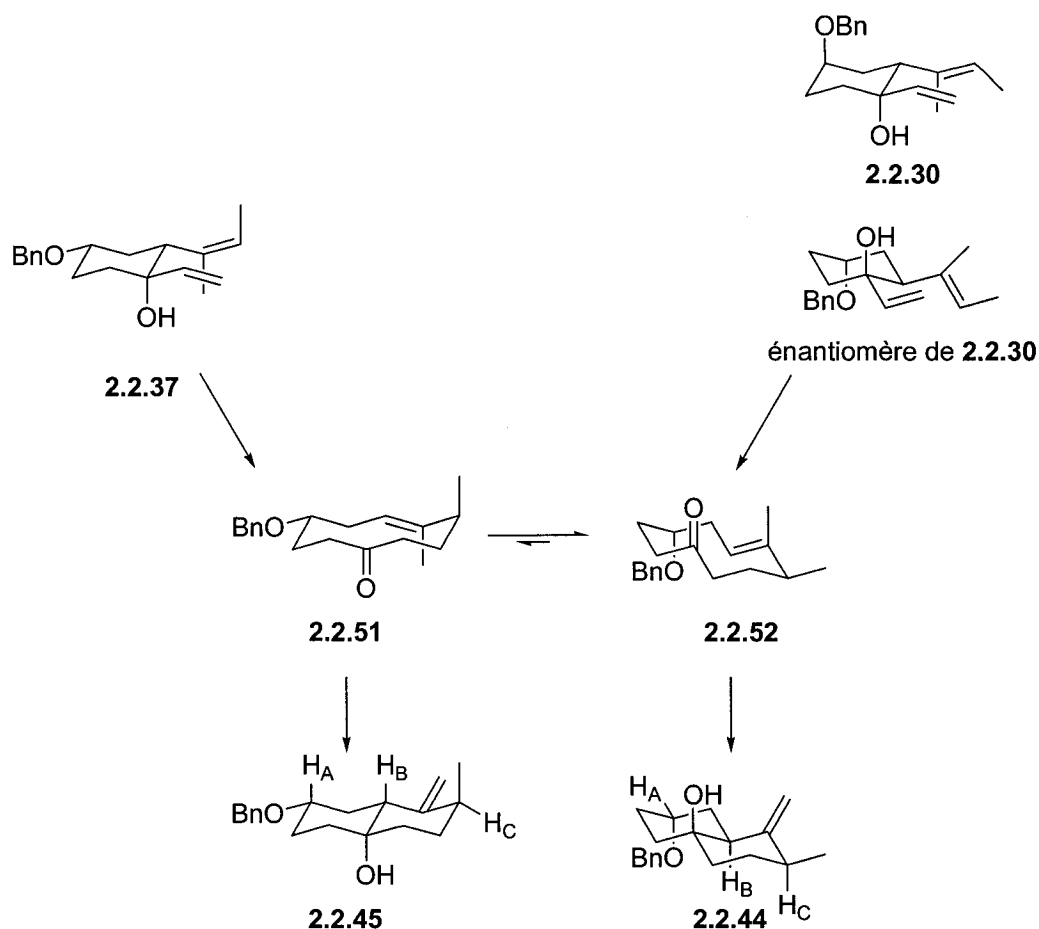


Schéma 2.2.13: Explication des résultats ainsi que mécanisme pour les quatrième et cinquième précurseurs

L'irradiation du substrat **2.2.30** au four à micro-ondes a fourni les isomères **2.2.45** et **2.2.44** dans un ratio de 5:1 avec un rendement combiné de 60% (entrée 2). Le réarrangement oxy-Cope via un état de transition chaise a généré le macrocycle **2.2.52** qui peut adopter plusieurs conformations, dont le macrocycle **2.2.51**. Les macrocycles **2.2.51** et **2.2.52** sont disposés à faire une réaction transannulaire ène via un état de transition chaise, ce qui donne les produits de réaction **2.2.45** et **2.2.44**. Si l'équilibre entre les deux conformations de macrocycle est rapide, c'est l'énergie de transition de la réaction transannulaire ène qui déterminera le ratio des produits obtenus. L'état de transition du macrocyle **2.2.52** possède un méthyle équatorial et un groupement -OBn axial alors que l'état de transition du macrocyle **2.2.51** possède un méthyle axial et un -OBn équatorial. En se basant sur le fait qu'un substituant axial près du centre réactionnel

créera un état de transition plus énergétique, il est évident que le composé qui possède un méthyle axial sera minoritaire puisque le méthyle est plus près du centre réactionnel que le groupement –OBn.

L'irradiation du substrat **2.2.37** au four à micro-ondes a généré un mélange des diastéréoisomères **2.2.44** et **2.2.45** avec un ratio de 4:1 et un rendement de 73% (entrée 3). Le raisonnement derrière ces résultats est le même que pour l'entrée 2. En fait, ces résultats démontrent que la réaction est sous le contrôle du principe de Curtin-Hammet. Le ratio des produits est indépendant du ratio des conformations de macrocycle à l'équilibre, mais dépend plutôt de l'énergie de transition de la réaction ène transannulaire.

La stéréochimie de **2.2.44** a été établie à partir de diverses expériences RMN en deux dimensions. La nomenclature utilisée pour identifier les protons est la même que celle qui a servi pour les composés **2.2.41** et **2.2.42** (pp. 33-34). La multiplicité du proton H_A suggère que celui-ci est en position équatoriale, ce qui signifie que le groupement –OBn est en position axiale. Le proton H_B ne présente aucune interaction NOESY avec le méthyle, ce qui suggère que ce groupement est équatorial. Le proton H_C montre une interaction NOESY avec H_B, ce qui soutient le fait que le méthyle est équatorial. De plus, selon le NOESY, le méthyle interagit avec un des protons du double lien, ce qui ajoute une autre preuve de sa position équatoriale. La stéréochimie de **2.2.45** a été déterminée à l'aide d'expériences similaires. La multiplicité du proton H_A suggère que celui-ci est en position axiale, ce qui nous permet d'assigner la position équatoriale au groupement –OBn. Le proton H_B ne montre aucune interaction avec le proton H_C par NOESY, mais en présente une avec le méthyle, ce qui suggère la position axiale du méthyle et équatoriale du proton H_C. Par NOESY, le proton H_C interagit avec un des protons du double lien, confirmant sa position équatoriale.

Ces résultats démontrent que l'interaction gauche entre les deux groupements méthyle est plus importante que ce à quoi nous nous attendions et qu'elle ne peut pas être sous-estimée si nous voulons obtenir de bons résultats. Cette interaction crée une énergie de transition très élevée qui, sous les conditions du principe de Curtin-Hammet, est importante et ne peut être négligée.

2.3 Contrôle de la sélectivité au centre C8 en modifiant les effets électroniques

Jusqu'à maintenant, les essais ayant comme but de contrôler la sélectivité au centre C8 en utilisant des contraintes stériques n'ont pas fonctionné. Par contre, les facteurs stériques ne sont pas les seules façons de biaiser un système : il est aussi possible d'utiliser des effets électroniques. Le système précédent était dépendant du principe de Curtin-Hammet. Par contre, en augmentant la vitesse de réaction du réarrangement de ène afin que le macrocycle n'ait pas le temps de faire une inversion, il serait possible de favoriser un produit particulier. Il est connu que des groupements électroattracteurs en α du carbonyle peuvent accélérer les réactions de ène.^{62,63} Effiette Sauer avait essayé cette approche lors de ses études de la réaction en tandem oxy-Cope/Claisen/ène.⁶⁴ En chauffant l'éther d'allyle **2.3.1**, elle a obtenu un mélange des diastéréoisomères **2.3.2** et **2.3.3** avec un ratio de 2.5:1 alors qu'en chauffant l'éther d'allyle portant un groupement électroattracteur en α du carbonyle **2.3.4**, elle n'a obtenu qu'un seul diastéréoisomère **2.3.5** (Schéma 2.3.1).

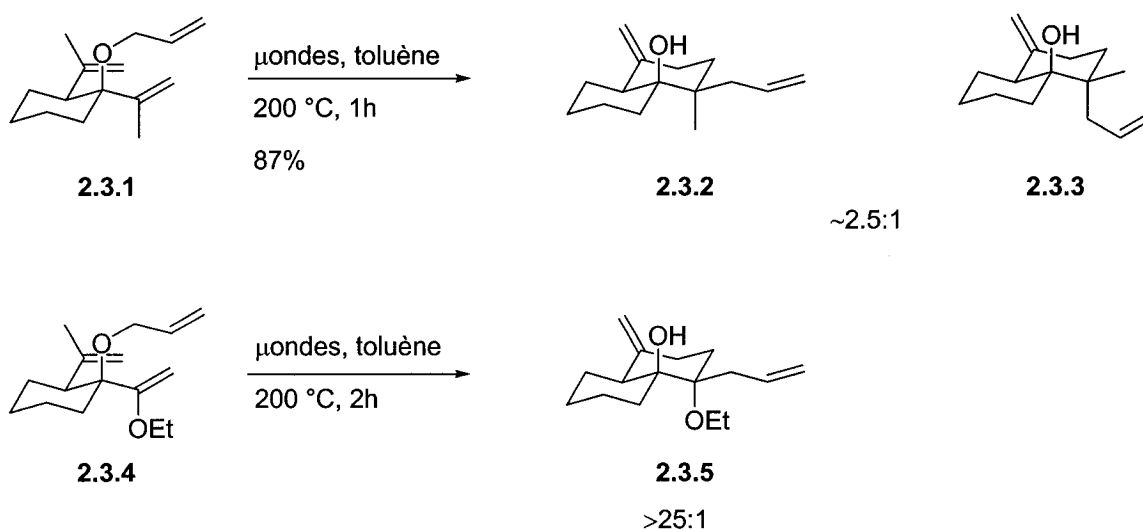


Schéma 2.3.1: Résultats de Effiette Sauer lors de ses essais sur la réaction oxy-Cope-Claisen-ène

La première réaction est sous le contrôle de Curtin-Hammett et donc l'énergie des états de transition détermine les produits finaux. Le ratio de 2.5:1 des décalines correspond à une différence d'énergie de 0.86 kcal/mol. Un seul produit a été isolé de la deuxième réaction. Si nous étions encore dans les conditions de Curtin-Hammett, il devrait y avoir une différence d'énergie d'état de transition de plus de 3.14 kcal/mol. Comme il est invraisemblable qu'un groupement éthoxy soit responsable d'une si grande variation entre les deux énergies à l'état de transition, il devrait y avoir une autre explication que celle de Curtin-Hammett. Il est possible que la réaction *ène* se déroule avant même que ce macrocycle n'ait le temps de faire une inversion. Le groupement éthoxy accélérerait donc la vitesse de la réaction *ène*, ce qui éliminerait la possibilité d'inversion du macrocycle et empêcherait donc la formation du deuxième diastéréoisomère.

La stratégie suivante visait l'utilisation du groupement éthoxy afin d'accélérer la réaction *ène* et empêcher l'inversion du macrocycle. Si les résultats d'Effiette Sauer pouvaient se reproduire sur notre système, il serait possible d'obtenir sélectivement la *trans*-décaline avec un méthyle en C8 étant *syn* à l'alcool tertiaire (Schéma 2.3.2).

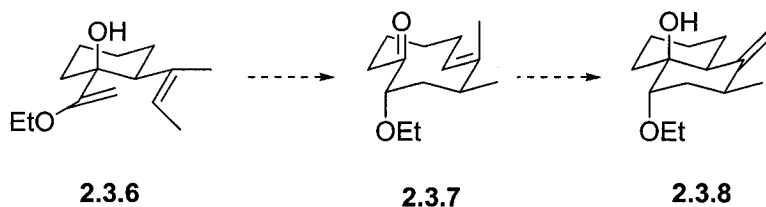


Schéma 2.3.2: Nouveau modèle de synthèse pour la réaction oxy-Cope-ène afin d'obtenir un seul diastéréoisomère

Lorsqu'Irina a traité l'alcool tertiaire 2.3.6 aux conditions de réarrangement, elle a observé la formation de trois produits (Schéma 2.3.3).⁵⁵

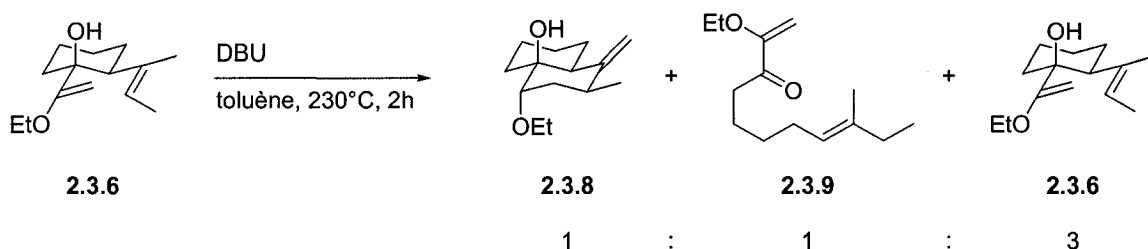


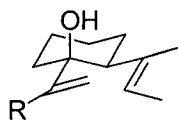
Schéma 2.3.3: Résultats d'Irina Denissova avec le septième précurseur

Vu que la réaction n'était pas complète, un de ces produits, le majoritaire **2.3.6**, s'est avéré être la molécule de départ qui n'avait pas fait le réarrangement. Un autre des produits était la *trans*-décaline **2.3.8** désirée et le dernier était un produit de décomposition **2.3.9** correspondant à la réaction rétro-ène du matériel de départ. La formation d'un produit secondaire correspondant à la réaction rétro-ène avait déjà été notée auparavant par Jeffrey Warrington et Dan Deon.^{54,65}

Le rendement de cette réaction et la formation d'un produit secondaire ont fait en sorte que cette voie ne pouvait pas être utilisée lors de synthèse totale. Par contre, il était intéressant de savoir qu'une seule décaline avait été obtenue.

2.4 Contrôle de la sélectivité en C8 en ajoutant un substituant en C6

Afin de contrôler la conformation du macrocycle lors de la réaction ène, nous avons choisi d'ajouter un substituant en position C2. Ceci n'a par contre pas porté fruit parce que cette position est loin du centre réactionnel. Il était peut-être possible alors de contrôler la conformation du macrocycle en insérant un substituant en C6, une position beaucoup plus près du centre réactionnel. En étant plus proche, nous espérons que celui-ci ait plus d'influence qu'en C2. Irina Denissova a donc synthétisé deux précurseurs de la réaction en tandem, **2.4.1** et **2.4.2** (Figure 2.4.1).⁵⁵



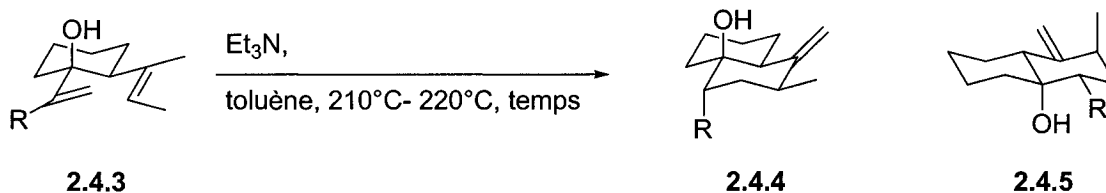
2.4.1 R = Me

2.4.2 R = Ph

Figure 2.4.1: Nouveau modèle afin d'ajouter un méthyle sélectivement en C8 de la trans-décaline

Puis, elle a traité les précurseurs dans les conditions de réarrangement. Les résultats se retrouvent au Tableau 2.4.1.⁵⁵

Tableau 2.4.1: Résultats des septième et huitième précurseurs



Entrée	R =	Temps (h)	dr (2.4.4 : 2.4.5) ^a	Rendement (%)
1	H	1	3 : 1	70
2	Me	2	1 : 3.4	77
3	Ph	1	1 : >25	93

^a Le ratio a été déterminé par RMN de ¹H de 300 MHz

Ces résultats peuvent être expliqués par le mécanisme présenté au Schéma 2.4.1.

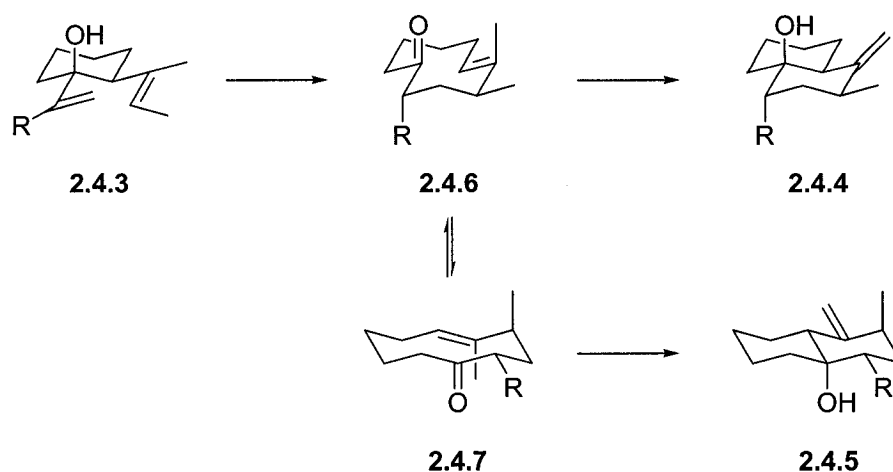


Schéma 2.4.1: Mécanisme des septième et huitième précurseurs

Vu que la réaction est sous le contrôle de Curtin-Hammett, la conformation de macrocycle ayant la plus basse énergie à l'état de transition de la réaction en déterminera le produit majoritaire. Lorsque R est un hydrogène, il n'y a pas de problème à ce que celui-ci soit axial comme dans 2.4.6, son énergie à l'état de transition étant plus faible que pour 2.4.7. En effet, 2.4.7 possède un méthyle axial en C8 qui est équatorial dans 2.4.6. Pour cette raison, le produit majoritaire de cette réaction est 2.4.4, dérivé de la conformation 2.4.6. Lorsque R est un méthyle, chacune des deux conformations de macrocycle possède un méthyle axial et un autre équatorial en C6 et en C8. D'après le résultat observé, le méthyle en C6 joue un plus grand rôle dans la détermination de l'énergie à l'état de transition puisque nous avons observé un renversement du ratio où 2.4.5, dérivé de 2.4.7, est majoritaire. La conformation 2.4.7 porte un méthyle axial en C8 et équatorial en C6. Toutefois, la sélectivité espérée n'a pas été atteinte. Par ailleurs, lorsque R est un groupement phényle, un substituant très gros qui induit des interactions 1,3 diaxiales très fortes lorsqu'il est en position axiale, la décaline 2.4.5 dérivée de 2.4.7 constitue le seul produit observé. L'état de transition du macrocycle 2.4.6 est très élevé en énergie dû au groupement phényle axial. En utilisant un précurseur ayant un double lien *E*, le groupement dirigeur en C6 et le méthyle en C8 agissent un contre l'autre. En ayant un double lien *Z* dans le précurseur de la réaction en tandem, les deux groupements favoriseraient la même conformation de macrocycle et il serait possible d'augmenter la

sélectivité. Irina Denissova a donc synthétisé deux autres précurseurs de la réaction en tandem (Figure 2.4.2).⁵⁵

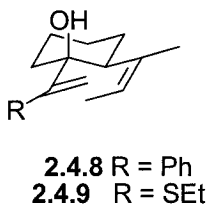
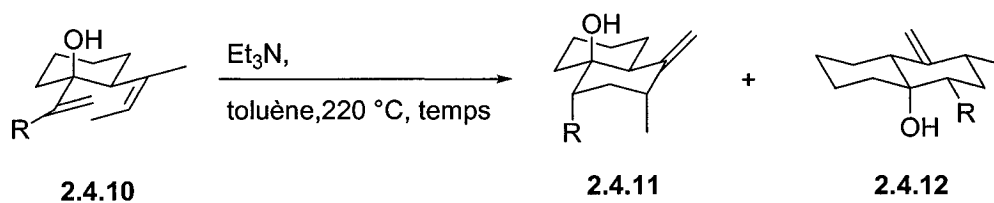


Figure 2.4.2: Neuvième et dixième précurseur

Ensuite, elle a traité les précurseurs dans les conditions de réarrangement. Les résultats se retrouvent au Tableau 2.4.2.⁵⁵

Tableau 2.4.2: Résultats des neuvième et dixième précurseurs



Entrée	R =	Temps (h)	dr (2.4.11 : 2.4.12) ^a	Rendement (%)
1	H	1	1 : 3	60
2	Ph	3	1 : >25	64
3	Set	3	1 : 20	81

^a Le ratio a été déterminé par RMN de ¹H de 300 MHz

Ces résultats peuvent être expliqués par le mécanisme présenté au Schéma 2.4.2.

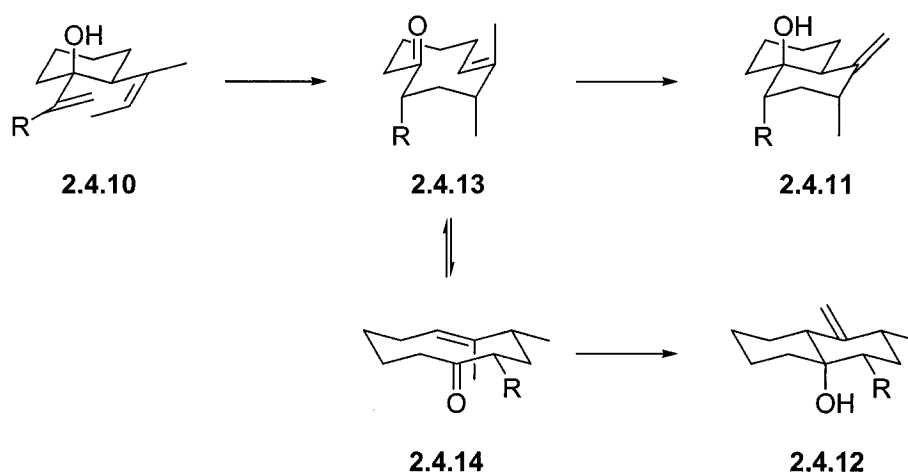


Schéma 2.4.2: Mécanisme des neuvième et dixième précurseurs

Après que l'alcène **Z 2.4.10** ait fait le réarrangement oxy-Cope, puis la tautomérisation, celui-ci forme un macrocycle **2.4.13** qui possède deux substituants axiaux. Dû aux interactions 1,3-diaxiales, l'état de transition de la réaction ène de ce macrocycle sera très haut en énergie. Par contre, le macrocycle **2.4.13** peut adopter plusieurs conformations, dont **2.4.14** qui lui aussi est capable de faire la réaction ène. L'état de transition pour cette conformation sera beaucoup plus favorable puisque les deux substituants sont positionnés en équatorial et n'ont donc pas d'interaction 1,3-diaxiale. Ceci permet l'obtention d'un seul diastéréoisomère.

Les résultats de cette expérience démontrent que l'addition d'un groupement en C6 du macrocycle peut augmenter significativement l'énergie de l'état de transition de la réaction ène lorsque ce substituant est en position axiale. Avec un groupement tel le sulfure d'éthyle, la différence d'énergie entre les deux états de transition est suffisamment grande pour obtenir presque exclusivement le produit de l'état de transition le plus bas, soit celui correspondant à la conformation **2.4.14**. Quoique le groupement phényle ait donné de meilleurs résultats quant à la sélectivité, d'un point de vue de synthèse il est très difficile d'enlever ce groupement. Il y a quelques façons décrites dans la littérature de réduire un sulfure d'éthyle et donc ce groupement directeur pourrait être utilisé dans le but d'une synthèse de produit naturel.⁶⁶⁻⁷²

3

Synthèse des produits naturels (±)-desdiméthylagélasimine A et (±)-desdiméthylambliol B

3.1 Introduction

D'un point de vue synthétique, l'agélasimine A (1.1.12) et l'ambliol B (1.1.11) possèdent une structure fort intéressante qui apporte plusieurs défis. Leurs squelettes comportent une *trans*-décaline avec un alcool tertiaire en jonction du cycle. Ceux-ci possèdent en outre quatre centres chiraux en série C5-C10-C9-C8, le centre C9 étant quaternaire et le C8, tertiaire, et sont pourvus de différentes chaînes latérales (Figure 3.1.1). En utilisant la méthodologie développée au chapitre 2, il serait possible de synthétiser le squelette de ces molécules avec les quatre centres chiraux en une seule étape par la réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen. Le sulfure d'éthyle qui agit comme groupe directeur lors de la réaction en tandem oxy-Cope/ène pourrait alors être utilisé lors de la synthèse de ces molécules afin de n'obtenir qu'un seul diastéréoisomère. Il restait à savoir si le sulfure d'éthyle pouvait être utilisé comme groupe directeur pour la séquence des trois réactions en tandem. Cette possibilité ainsi que la synthèse des analogues des produits naturels sera explorée dans le prochain chapitre.

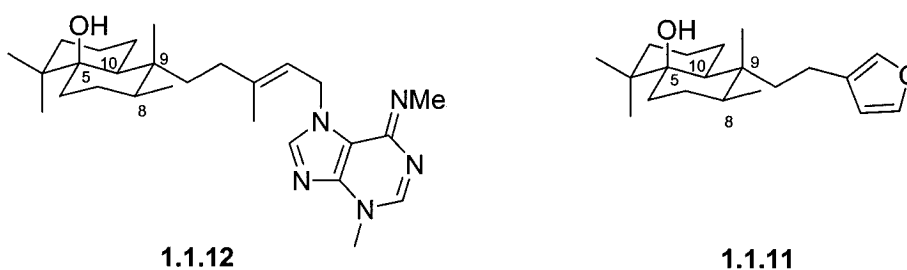


Figure 3.1.1: Agélasimine A (1.1.12) et ambliol B (1.1.11)

3.2 Études synthétiques précédentes

Lorsqu'Irina Denissova a débuté ce projet, aucune façon n'avait encore été trouvée pour insérer sélectivement le groupement méthyle en C-8 avec la réaction en tandem oxy-Cope/ene/Claisen. Celle-ci a donc essayé de synthétiser l'analogue sans le *gem*-diméthyle ni le méthyle en C-8 (Figure 3.2.1).

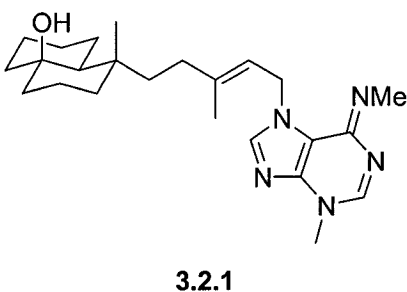


Figure 3.2.1: Premier analogue 3.2.1

Ayant en main le lactol 1.4.2 qui peut être transformé en trois étapes en tosylate 3.2.2, différents organocuprates ont été essayés dans le but d'installer la chaîne latérale, sans succès (Schéma 3.2.1).⁵⁵

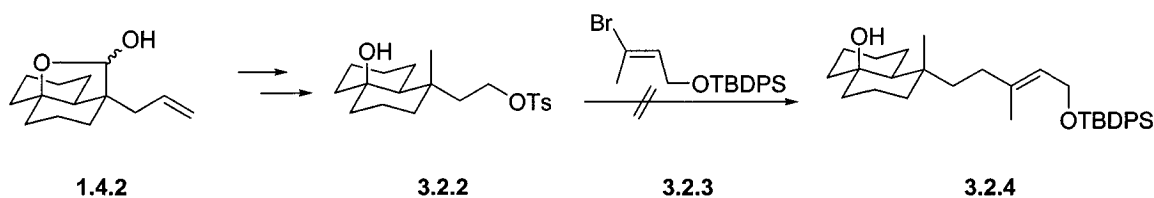


Schéma 3.2.1: Essais de synthèse du premier analogue par une S_N2 avec un tosylate

L'alcool tertiaire non protégé en C5 sur **3.2.2** ayant été soupçonné d'empêcher la formation de **3.2.4**, celui-ci a été protégé sous forme d'éther de triméthylsilane. Malheureusement, les tentatives d'alkylation ont toutes échoué (Schéma 3.2.2).⁵⁵

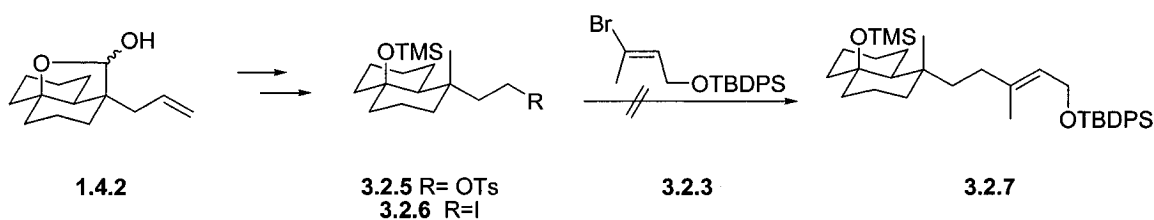


Schéma 3.2.2: Essais de synthèse du premier analogue par une réaction S_N2 en utilisant l'alcool tertiaire protégé

En se basant sur la stratégie d'Ohba *et al.* pour la synthèse d'agélasimine A, la chaîne latérale a été modifiée de façon à y enlever un carbone pour ensuite pouvoir faire un couplage de Suzuki avec **3.2.11** et ainsi obtenir la molécule **3.2.4** (Schéma 3.2.3). Par contre, la réaction de Wittig sur **3.2.10** n'a pas fonctionné.⁵⁵

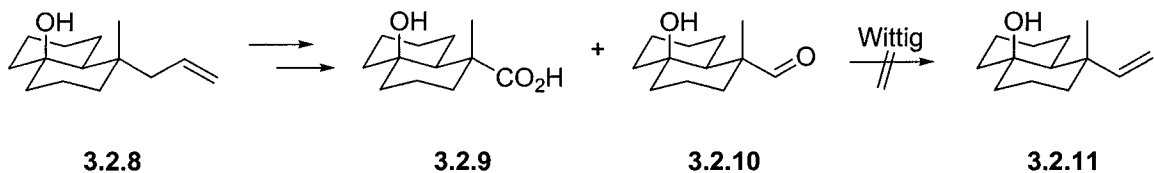


Schéma 3.2.3: Essais pour enlever un carbone à la chaîne latérale

La stratégie suivante consistait à insérer la chaîne latérale par une métathèse croisée (Schéma 3.2.4). Cette voie s'est avérée infructueuse, seule la dimérisation de **3.2.8** ayant été obtenue.⁵⁵

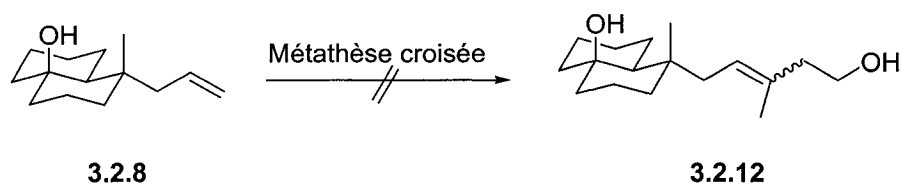


Schéma 3.2.4: Essais d'insertion de la chaîne latérale par métathèse croisée

En parallèle avec la synthèse de l'analogue **3.2.1**, Irina a tenté la synthèse de l'analogue **3.2.13**. Celui-ci ne possède ni le *gem*-diméthyle ni le méthyle en C-8, mais a par contre un carbone de plus dans sa chaîne latérale (Figure 3.2.2).

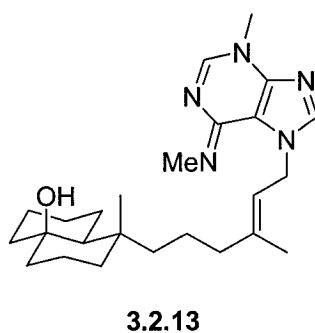
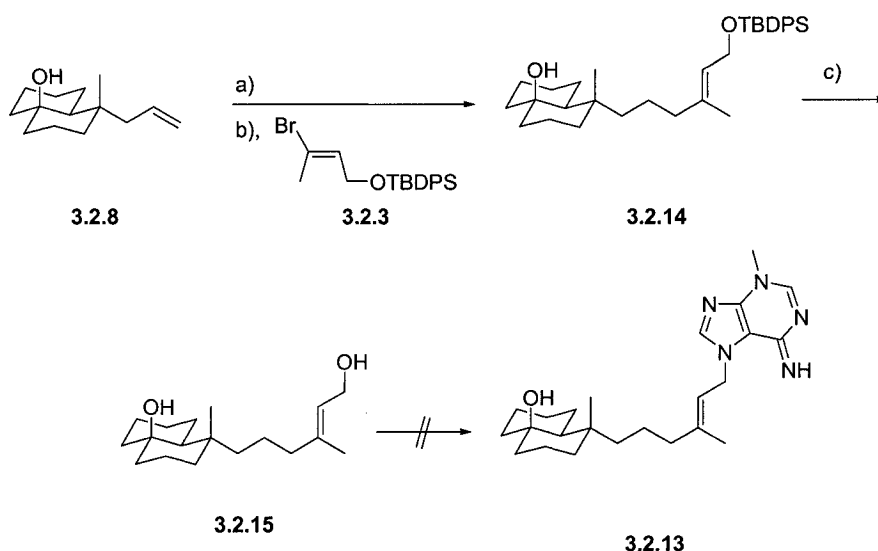


Figure 3.2.2: Deuxième analogue 3.2.13

Cette synthèse a débuté par l'hydroboration du lien double de **3.2.8** suivie d'un couplage de Suzuki avec **3.2.3** pour donner l'alcool protégé **3.2.14**. L'alcool primaire a été déprotégé pour donner **3.2.15**. Tous les essais d'insertion de la 3-méthyladénine sur **3.2.15** ont ensuite été sans succès (Schéma 3.2.5). C'est donc à cette étape que se terminèrent les essais de synthèse d'analogues d'Irina Denissova.⁵⁵



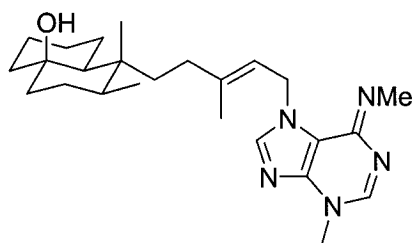
a) 9-BBN, THF, reflux, 1.3 h; b) **3.2.3**, Pd(pddf)Cl₂, Cs₂CO₃, AsPh₃, DMF, H₂O, 50-65%; c) TBAF, THF, 70-80%

Schéma 3.2.5: Essais de synthèse de l'analogue 3.2.13

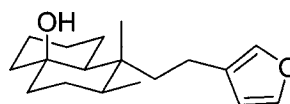
3.3 Objectifs de synthèse

Les produits naturels possèdent des activités biologiques très distinctes. Sur le plan structurel, certains groupements fonctionnels de ces molécules sont responsables de leur activité, tandis que d'autres groupements, dits spectateurs, n'ajoutent rien à celle-ci. En éliminant ces groupements spectateurs, il peut être possible de garder le même niveau d'activité tout en simplifiant la structure et donc la synthèse d'un composé. De la même façon, il est possible de modifier certains groupements afin d'augmenter le niveau d'activité biologique d'une molécule. Ce procédé est connu comme étant l'étude de la relation entre la structure chimique d'un produit et son activité biologique (SAR pour *structure-activity relationship*, en anglais).⁷³ En comparant la structure et l'activité de l'agélasimine A et l'ambliol B avec celle de leur analogue, nous désirons vérifier si le groupement *gem*-diméthyle est nécessaire à l'activité biologique de ces molécules, particulièrement pour l'agélasimine A. Pour ce faire, le but de ce projet est de synthétiser

les analogues **3.3.1** et **3.3.1** soit (\pm)-desdiméthylagélasimine A et (\pm)-desdiméthylambliol B (Figure 3.3.1).



Dihydroagélasimine A
Analogue **3.3.1**



Dihydroambliol B
Analogue **3.3.2**

Figure 3.3.1: Objectifs de synthèse

3.4 Rétrosynthèse

L'agélasimine A et l'ambliol B pourraient provenir du même intermédiaire **3.4.1**, les deux différant seulement par l'addition de différentes chaînes latérales sur celui-ci. Le l'aldéhyde **3.4.1**, quant à lui, proviendrait de la réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen du précurseur **3.4.2**. Cette réaction permettrait d'insérer les quatres centres chiraux consécutifs en une seule étape. Finalement, ce précurseur pourrait être obtenu à l'aide de l'alkylation du bromure vinylique **3.4.4** sur la 2-chlorocyclohexanone **3.4.3** (Schéma 3.4.1).

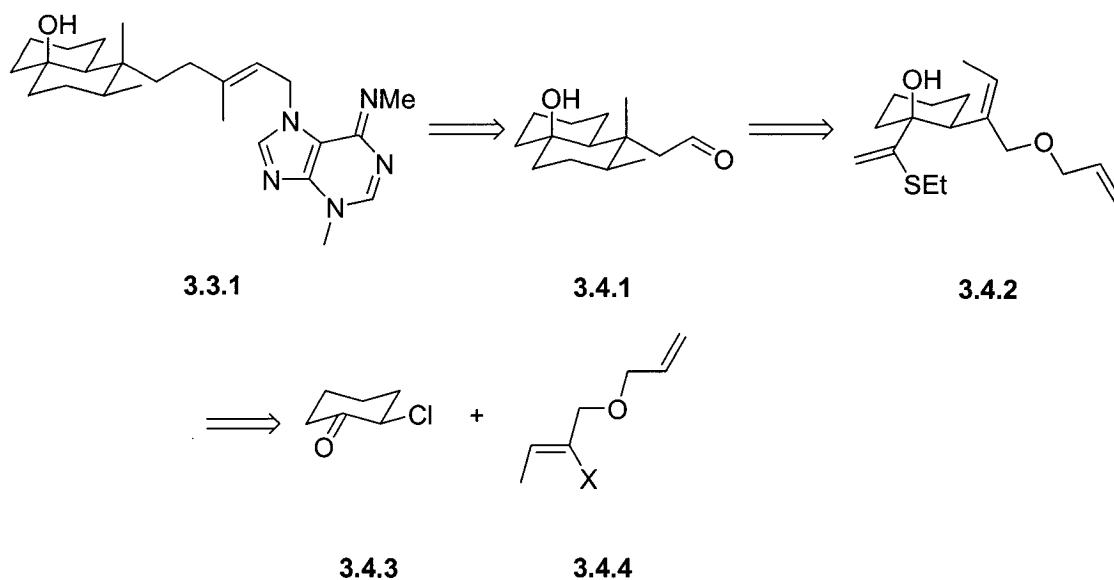


Schéma 3.4.1: Rétrosynthèse des analogues 3.3.1 et 3.3.2

3.5 Développement de la synthèse de l'intermédiaire commun de desdiméthylambliol B et de desdiméthylagélasimine A

Différentes stratégies ont été envisagées pour la synthèse du fragment 3.4.4. Suzuki *et al.* ont indiqué qu'il est possible de faire l'hydrobromination du 2-butyn-1-ol.⁷⁴ Par contre, aucune procédure expérimentale pour cette réaction n'a été précisée. Les essais effectués n'ont par ailleurs pas porté fruit (Schéma 3.5.1).

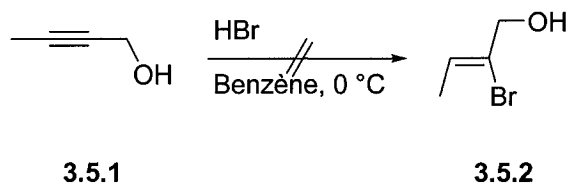
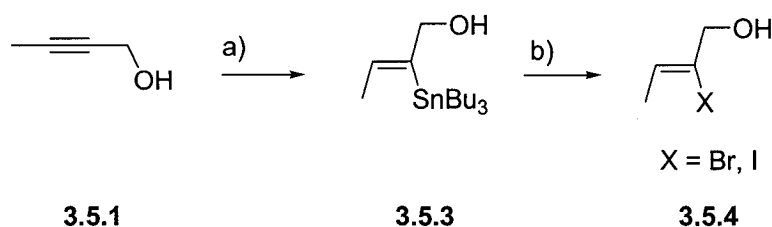


Schéma 3.5.1: Première tentative de synthèse du fragment 3.4.4

Une autre façon de synthétiser le bromure vinylique 3.5.2 implique la réaction du 2-butyn-1-ol avec l'étain (Schéma 3.5.2).⁷⁵



a) Bu_3SnH , AIBN, 80%; b) $\text{X}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$

Schéma 3.5.2: Deuxième tentative de synthèse du fragment 3.4.4

L'addition de l'hydrure de tributylétain sur l'alcool propargylique **3.5.1** en présence de azobisisobutyronitrile a donné l'alcool **3.5.3** avec un rendement de 80%. Par la suite, l'échange étain-halogène s'est avéré quelque peu problématique. En effet, en utilisant le brome comme halogène, aucun produit n'a été récupéré, le RMN du produit brut ne démontrant aucun proton vinylique. Par contre, lorsque l'halogène utilisé était l'iode, la réaction fonctionnait très bien, sauf qu'il était difficile d'isoler l'iodure vinylique, ce produit étant contaminé par l'iodure de tributylétain. Les tentatives pour séparer ces deux composés n'ont fait que diminuer la quantité d'iodure de tributylétain récupérée, sans toutefois l'éliminer. L'ajout de fluorure de tributylammonium a aussi été essayé afin de former le fluorure de tributylétain. Celui-ci étant plus soluble dans l'eau, il est possible de l'éliminer en faisant une extraction. Quoique ceci ait aidé, cela n'a pas été suffisant pour purifier complètement l'iodure vinylique. L'étape suivante a donc été tentée avec le produit **3.5.4** (portant l'iode comme halogène) non complètement pur (Schéma 3.5.3). L'alcoolate formé à l'aide de l'hydrure de sodium a été piégé par le bromure d'allyle afin d'obtenir le fragment **3.4.4** avec un rendement de 15%.

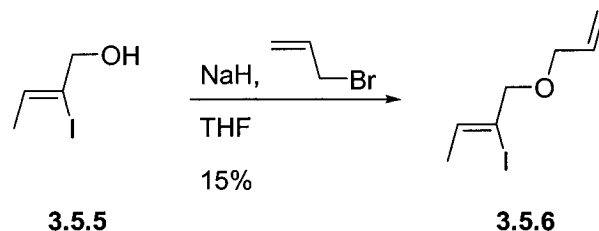
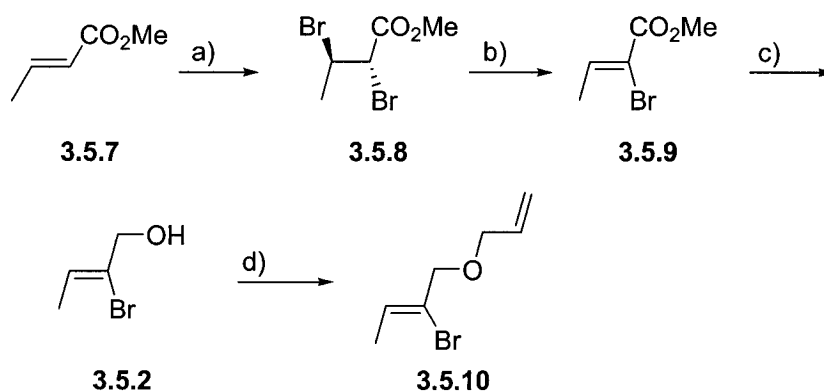


Schéma 3.5.3: Deuxième essai de synthèse du fragment 3.4.4

Les impuretés présentes dans le matériel de départ ont fait en sorte que le rendement pour cette étape a été très faible et non reproductible. De plus, la purification de l'iodure vinylique **3.5.6** demeurait toujours un problème, car c'est un produit non polaire dont l'élution a lieu simultanément à celle du fluorure de tributylétain. Les impuretés et la décomposition de ce produit, sensible à la lumière, ont aussi fait en sorte qu'il était impossible de le caractériser.

Par ailleurs, Heasley *et al.* ont décrit une troisième façon d'obtenir le fragment **3.4.4** en ne faisant pas l'usage de l'étain.⁷⁶⁻⁷⁸ Cette séquence débute par la bromination du (*E*)-but-2-énoate de méthyle pour former le composé dibromé **3.5.8**. Le produit brut subit ensuite une élimination avec de la triéthylamine, ce qui permet d'obtenir l'alcène **3.5.9**. Celui-ci peut être réduit afin de générer l'alcool primaire **3.5.2**. L'alcoolate formé à l'aide de l'hydrure de sodium est par la suite piégé par le bromure d'allyle, ce qui a dans notre cas fourni le bromure vinylique **3.5.10** avec un rendement de 70% pour ces quatre étapes (Schéma 3.5.4).



a) Br₂, CHCl₃, 4 jours; b) Et₃N, pentane, 4 jours; c) DIBAL-H, CH₂Cl₂; d) NaH, CH₂CHCH₂Br, THF, 70% pour les 4 étapes

Schéma 3.5.4: Troisième essai de synthèse du fragment **3.4.4**

Dans un second temps, la métallation de **3.5.10** avec du *tert*-butyllithium dans l'éther diéthylique à -100 °C, suivie de l'addition du 2-chlorocyclohexanone, a fourni la chlorhydrine **3.5.11** avec un rendement de 52%. Dans ce cas-ci, la température de la réaction joue un rôle crucial : nous avons noté plusieurs produits de décomposition lorsque cette réaction a été effectuée à -78 °C (Schéma 3.5.5).

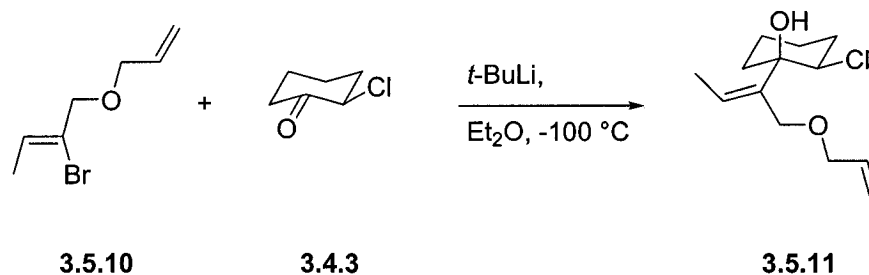


Schéma 3.5.5: Formation de l'alcool tertiaire 3.5.11

Afin de maintenir un bon rendement, cette réaction n'a pu être réalisée avec plus de 3 g de matériel à la fois.

L'étape suivante, la migration (1,2) du groupement alkyle, s'est avérée particulièrement difficile (Schéma 3.5.6).^{79,80}

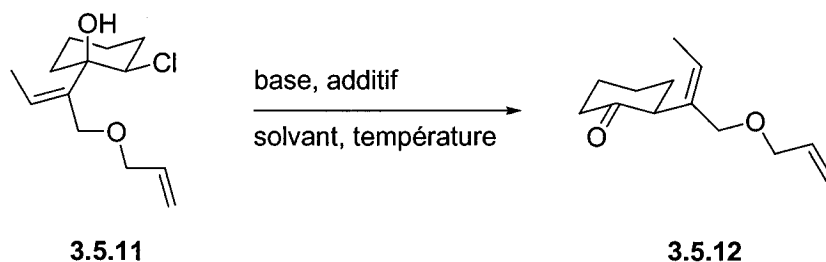


Schéma 3.5.6: Formation de la cétone 3.5.12

Les efforts d'optimisation de cette réaction sont illustrés au

Tableau 3.5.1.

Tableau 3.5.1: Efforts d'optimisation de la migration (1,2) du groupement alkyle

Entrée	Base	Additif	Solvant	Température	Résultat
1	1 éq. CH ₂ CHMgBr ¹	/	THF	Reflux	Entre 0-60%
2	1 éq. PhMgBr ²	/	THF	Reflux	Matériel de départ
3	1 éq. CH ₂ CHMgBr ²	/	THF	Reflux	Matériel de départ
4	4 éq. KH (sans huile)	/	THF	Température ambiante ou reflux	Matériel de départ
5	4 éq. KH (sans huile)	4 éq. éther-couronne	THF	Température ambiante	Matériel de départ
6	1 éq. CH ₂ CHMgBr ¹	1 éq. TMEDA	Et ₂ O	Reflux	Matériel de départ
7	1 éq. CH ₂ CHMgBr ¹	1 éq. TMEDA	Dioxane	Reflux	12-77%
8	1 éq. CH ₂ CHMgBr ¹	1 éq. TMEDA	DME	Reflux	47%
9	1 éq. CH ₂ CHMgBr ¹	1 éq. TMEDA	THF	Reflux	37%
10	1 éq. CH ₂ CHMgBr ¹	2 éq. TMEDA	THF	Reflux	48%
11	1.1 éq. CH ₂ CHMgBr ¹	3 éq. TMEDA	THF	Reflux	27-63%
12	1 éq. CH ₂ CHMgBr ¹	5 éq. TMEDA	THF	Reflux	17%

¹Réactifs de Grignard de Aldrich ²Réactifs de Grignard fraîchement préparés

En effet, le nombre d'équivalents de réactif de Grignard devait toujours être maintenu au minimum puisque celui-ci pouvait s'additionner sur la cétone **3.5.12**, ce qui expliquerait d'ailleurs le faible rendement. En général, une augmentation du nombre d'équivalents de

N,N,N,N-tétraméthyléthane-1,2-diamine semble augmenter le rendement (entrées 8-11). Le dioxane et le tétrahydrofurane sont les solvants qui ont donné les meilleurs rendements (entrées 7 et 11), mais comme les réactions dans le tétrahydrofurane avaient tendance à être un peu plus reproductibles, ce fut le solvant choisi pour cette transformation.

Afin d'obtenir le précurseur de la séquence en tandem **3.4.2**, l'étape subséquente était celle de l'alkylation sur la cétone avec le sulfure d'éthyle et de vinyle (Schéma 3.5.7).

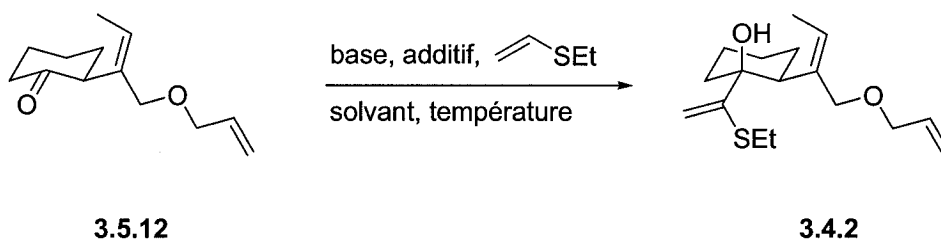
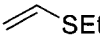


Schéma 3.5.7: Formation du précurseur de la séquence en tandem 3.4.2

La procédure expérimentale d'Irina Denissova a donné une multitude de produits dont celui désiré, mais celui-ci ne pouvait pas être séparé de ses contaminants. Les essais d'optimisation effectués sont décrits au Tableau 3.5.2.⁵⁵

Tableau 3.5.2: Efforts d'optimisation de la formation du précurseur de la séquence en tandem 3.4.2

Entrée	Solvant	 SEt (# éq.)	Base (# éq.)	Additif (# éq.)	Temps et température pour former le lithien	Résultats
1	THF	20	<i>t</i> -BuLi (10)	/	5 min → -78 °C 45 min → 0 °C ¹	Près de 30% (contaminé)
2	THF	20	<i>t</i> -BuLi (10)	/	5 min → -78 °C 45 min → -30 °C ¹	Près de 85% (contaminé)
3	THF	20	<i>t</i> -BuLi (10)	/	5 min → -78 °C 45 min → 0 °C ¹ (addition inverse)	Près de 50% (contaminé)
4	THF	20	<i>t</i> -BuLi (10)	/	35 min → -78 °C 10 min → 0 °C ²	Matériel de départ
5	Et ₂ O	20	<i>t</i> -BuLi (10)	/	120 min → -78 °C 10 min → 0 °C ²	Matériel de départ
6	THF	20	<i>t</i> -BuLi (10)	TMEDA (5)	45 min → -78 °C 20 min → 0 °C ²	Matériel de départ
7	Et ₂ O	5	<i>n</i> -BuLi (5)	TMEDA (5)	15 min → température ambiante ³	43%

¹Le temps de réaction a été de 45 minutes à -78 °C ²Le temps de réaction a été de 60 minutes à -78 °C ³ Le temps de réaction a été de 120 minutes à température ambiante

Le changement de base a permis de rendre la réaction reproductible et le produit pouvait ainsi facilement être isolé et caractérisé (entrée 7).

La transformation clé de cette synthèse est la réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen de l'alcool **3.4.2** pour générer le lactol **3.5.13** (Schéma 3.5.8). Cette transformation permet de former les 4 centres chiraux en une seule étape. Notre hypothèse pouvait maintenant être mise à l'épreuve : le sulfure d'éthyle serait-il suffisant pour contrôler la conformation du macrocycle lors de la transformation en tandem ?

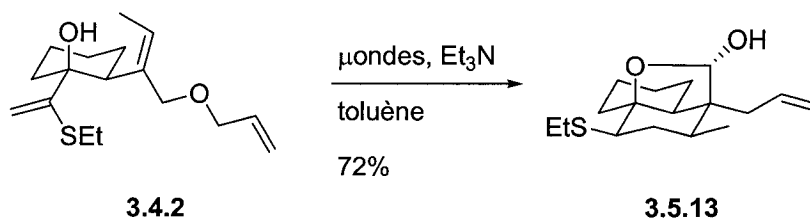


Schéma 3.5.8: Réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen

Pour ce faire, le sulfure d'éthyle **3.4.2** a été dissout dans le toluène et chauffé dans un four à micro-ondes à 220 °C. Le composé tricyclique **3.5.13** a été obtenu avec un rendement de 72%. Les études de RMN ont pu confirmer la stéréochimie relative de **3.5.13** (Schéma 3.5.9).

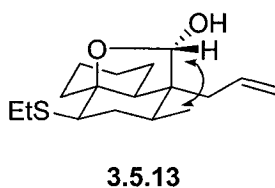


Schéma 3.5.9: Interaction démontrée par le NOESY indiquant la stéréochimie du lactol 3.5.13

L'interaction apparue dans le NOESY entre l'hydrogène du lactol et le groupement méthyle en C8 démontre la stéréochimie de cette molécule. Si le méthyle en C8 était axial, il n'y aurait pas cette interaction, de même si l'hydrogène du lactol pointait vers l'arrière du plan. Le HMQC permet d'identifier le proton associé au sulfure sur la décaline. La multiplicité de ce proton (dd avec une constante de couplage de 11.6 Hz et de 5.6 Hz) indique clairement la position axiale de ce proton et donc équatoriale du groupement -SEt. L'excellente diastéréosélectivité de la réaction oxy-Cope/ène/Claisen peut être expliquée par le mécanisme présenté au Schéma 3.5.10.

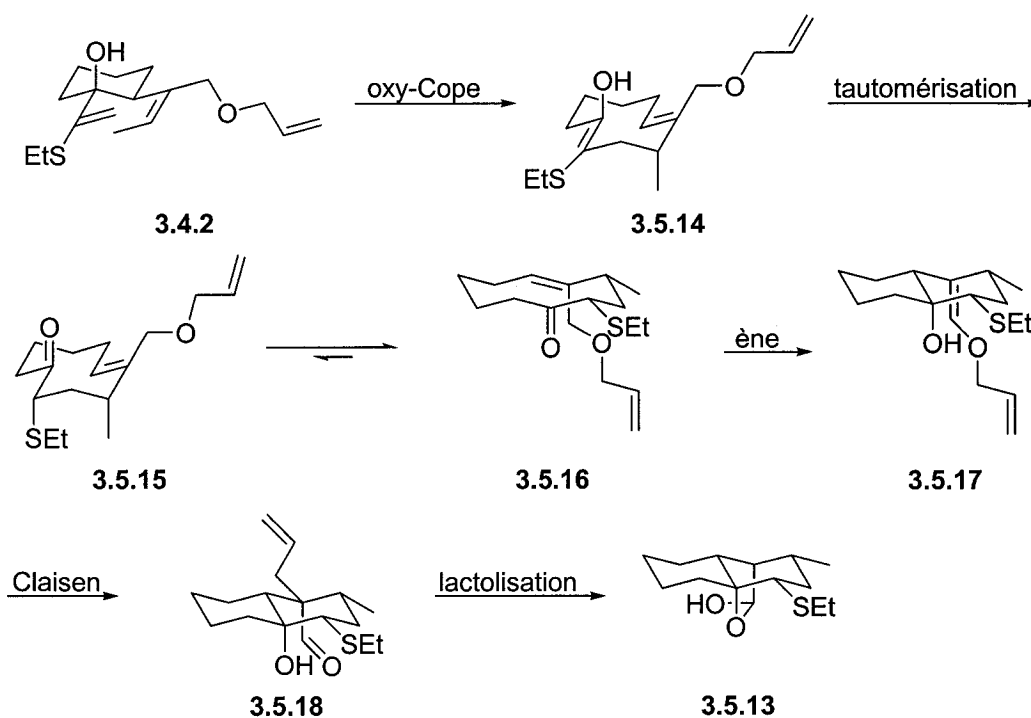


Schéma 3.5.10: Mécanisme de la réaction oxy-Cope/ène/Claisen

Le précurseur de la réaction en tandem 3.4.2 peut faire le réarrangement oxy-Cope afin de former l'énol 3.5.14. La tautomérisation de cet énol forme le macrocycle 3.5.15 qui possède deux substituents axiaux. Ce macrocycle peut adopter plusieurs conformations dont 3.5.16 qui possède deux substituents équatoriaux. Cette réaction étant soumise aux conditions du principe de Curtin-Hammet, l'état de transition de la réaction éne le plus

bas en énergie dictera le produit obtenu par cette transformation. L'état de transition du macrocycle **3.5.16**, ayant ses substituants équatoriaux, est plus bas en énergie que l'état de transition de **3.5.15** et la réaction ène donnera donc la *trans*-décaldine **3.5.17**. Celle-ci peut ensuite faire un réarrangement de Claisen avec l'alcène en chaîne latérale nouvellement formé afin de fournir l'aldéhyde **3.5.18**. L'alcool de cette molécule est à proximité de l'aldéhyde et donc peut former le lactol **3.5.13**.

La synthèse s'est poursuivie avec la réduction de Wolff-Kishner sur le lactol **3.5.13** afin de générer le sulfure **3.5.14** avec un rendement de 85% (Schéma 3.5.11).

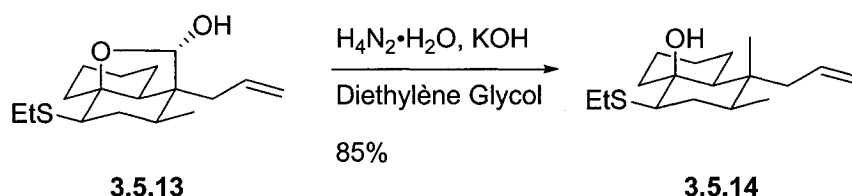


Schéma 3.5.11: Formation du sulfure **3.5.14**

Nous avons en main à cette étape un intermédiaire commun, **3.5.14**, à la fois pour la synthèse du desdiméthylambliol B et de la desdiméthylagélasimine A.

3.6 Synthèse du desdiméthylambliol B

Une fois réglée la diastéréosélectivité de la réaction en tandem en utilisant un centre chiral lointain, le défi majeur de la synthèse était le suivant : réduire la liaison carbone-soufre sans toucher à l'alcène ou oxyder l'alcène sans toucher au soufre (Schéma 3.6.1). Plusieurs stratégies ont été envisagées afin de transformer le sulfure **3.5.14** en l'aldéhyde **3.4.1**.

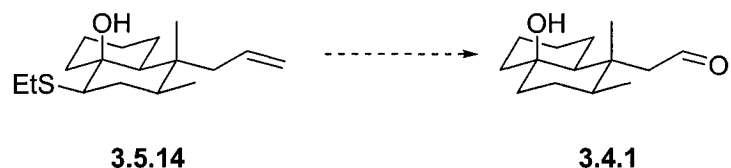


Schéma 3.6.1: Essais de réduction du lien carbone-soufre

Lors du premier essai, nous avons utilisé le nickel de Raney comme agent de réduction.⁶⁶⁻
⁶⁸ Malheureusement, le produit obtenu lors de cette réaction présentait une double réduction de la liaison carbone-soufre et de l'alcène. Cette expérience a ensuite été répétée et arrêtée cette fois après 15 min au lieu de 2 heures. Ceci a généré un produit **3.6.2** qui ne possédait plus l'alcène, mais où le soufre était encore présent. Nous pouvons donc conclure que l'alcène mono-substitué est réduit plus facilement que le sulfure d'alkyle dans ces conditions (Schéma 3.6.2). Une autre façon de réduire un sulfure d'alkyle est de porter à reflux le sulfure **3.5.14** avec de l'hydruure de lithium aluminium. Par contre, ceci n'a donné aucun résultat, seulement le matériel de départ ayant été récupéré.⁸¹

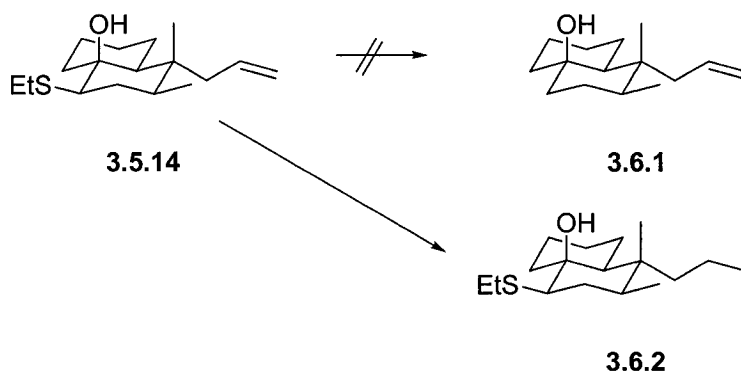


Schéma 3.6.2: Essais de réduction du sulfure d'alkyle n'ayant pas fonctionné

Lors des essais suivants, nous nous sommes concentrés sur l'oxydation de l'alcène **3.5.14** sans oxyder le soufre. Les diverses tentatives d'ozonolyse ont permis d'obtenir

l'aldéhyde **3.6.3** sur lequel le soufre était cependant oxydé à la sulfone. Nous espérons que le traitement de **3.5.14** avec le tétraoxyde d'osmium permettrait d'obtenir le diol sans oxyder le soufre. Malheureusement, selon le spectre de masse, la sulfone **3.6.4** a été produite (Schéma 3.6.3).

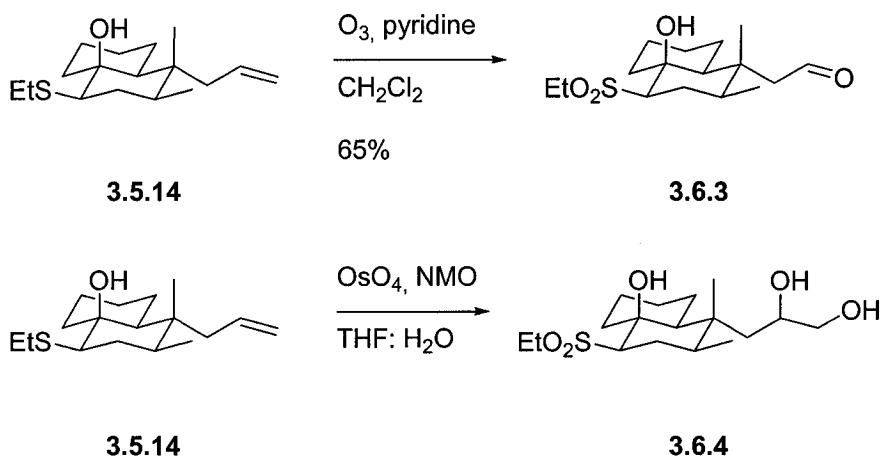
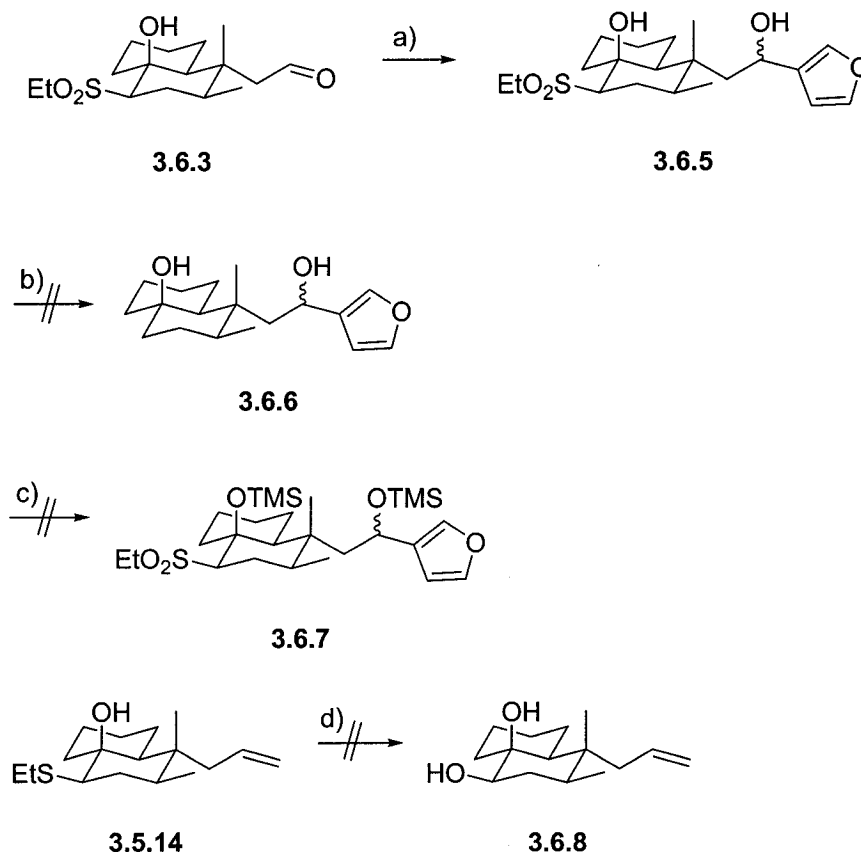


Schéma 3.6.3: Tentative d'oxydation de l'alcène sans toucher au sulfure d'alkyle

Nous avons donc continué la synthèse avec l'aldéhyde **3.6.3**. L'alkylation de l'aldéhyde **3.6.3** avec le 3-bromofurane a généré l'alcool secondaire **3.6.5** avec un rendement de 48%. La prochaine étape consistait à trouver une façon d'enlever la sulfone d'alkyle afin de former l'alcool **3.6.6**. Une des façons décrites dans la littérature indique de traiter l'alcool secondaire **3.6.5** avec du bromure de nickel (II), de l'hydruire de lithium aluminium et de la triphénylphosphine.⁶⁹ Cette réaction n'a toutefois généré aucun nouveau produit. La deuxième façon d'effectuer cette transformation est de traiter l'alcool secondaire **3.6.5** avec de l'acétate de nickel (II), de l'hydruire de sodium et de l'alcool de *tert*-amyle.^{82,83} Cependant, le matériel de départ a été décomposé dans ces conditions réactionnelles. Il est possible que l'alcool secondaire et l'alcool tertiaire de **3.6.5** aient interféré avec les procédures expérimentales visant à enlever la sulfone d'alkyle. Nous avons alors essayé de protéger les deux alcools avec un groupement triméthylsilane pour obtenir la sulfone **3.6.7**, mais ceci fut un échec. N'ayant aucun

succès avec l'alcool secondaire **3.6.5**, nous avons essayé de transformer le sulfure d'alkyle **3.5.14** en alcool secondaire **3.6.8**. Cette transformation peut être effectuée en utilisant l'oxyde de mercure rouge. Le traitement de **3.5.14** avec l'étherate de trifluorure de bore et l'oxyde de mercure(II) dans un mélange tétrahydrofurane:eau n'a pas fourni le produit **3.6.8** désiré. Seuls des produits de dégradation ont été observés (Schéma 3.6.4).



a) *t*-BuLi, 3-bromofurane, THF, 48%; b) NiBr₂, LAH, PPh₃, THF ou Ni(OAc)₂, *t*-AmOH, NaH, DME; c) TMS-imidazole, THF; d) HgO(rouge), BF₃·OEt, THF:H₂O

Schéma 3.6.4: Essais pour enlever la sulfone

Compte tenu de ces résultats, nous avons opté pour une nouvelle stratégie. Étant donné que les sulfures d'aryle peuvent être réduits dans des conditions douces, alors la formation de **3.6.9** a été explorée (Schéma 3.6.5).

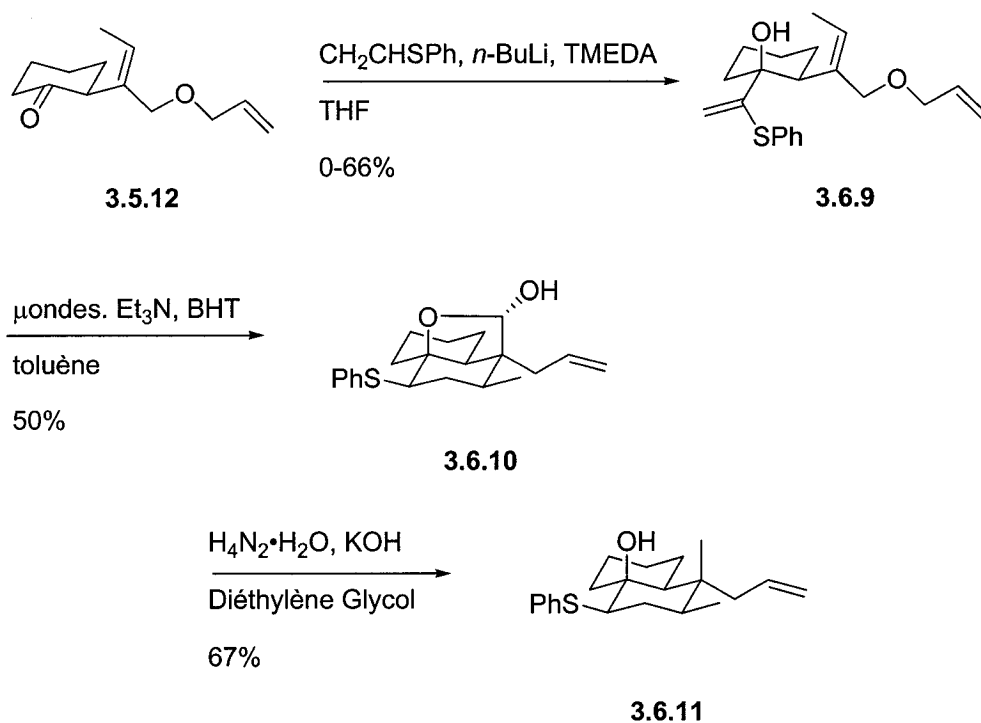


Schéma 3.6.5: Séquence réactionnelle impliquant le sulfure de phényle comme groupe directeur

La cétone **3.5.12** a été alkylée par l'anion du sulfure de phényle et de vinyle pour donner le divinylcyclohexanol **3.6.9** avec un rendement variable entre 0 et 66%.⁸⁴ Le précurseur **3.6.9** a été soumis aux conditions du réarrangement pour produire le lactol **3.6.10** avec un rendement de 50%. La stéréochimie de ce produit a pu être déterminée à l'aide d'expériences RMN de NOE. En irradiant le méthyle, celui-ci démontre une interaction avec le proton du lactol, confirmant ainsi sa position équatoriale ainsi que la stéréochimie du lactol. La multiplicité du proton associé au sulfure d'aryle sur la décaline (dd avec une constante de couplage de 11.8 Hz et de 5.8 Hz) indique clairement la position axiale de ce proton et donc équatoriale du groupement $-\text{SPh}$. La réaction de Wolff-Kishner a ensuite

été effectuée afin de réduire le lactol pour former l'alcool tertiaire **3.6.11**.¹⁴ Les tentatives de réduction de la liaison carbone-soufre dans les conditions de Birch n'ayant pas porté fruit (Schéma 3.6.6), cette route synthétique a été abandonnée.⁸⁵

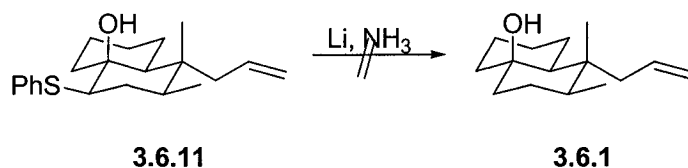


Schéma 3.6.6: Réduction de Birch

Une réaction qui avait auparavant bien fonctionné pour enlever le sulfure d'alkyle était la réduction avec le nickel de Raney. Le problème résidait toutefois dans la réduction simultanée de l'alcène. L'idéal aurait été de trouver une façon de protéger l'alcène pour ensuite pouvoir réduire le soufre. Cependant, la plupart des moyens de protection des alcènes nécessitent des conditions oxydatives incompatibles avec le soufre. Par ailleurs, il est connu qu'il est beaucoup plus difficile de réduire un lien disubstitué qu'un lien monosubstitué. Une métathèse croisée aurait permis d'augmenter la substitution de l'alcène. En faisant une dimérisation de **3.5.14**, il aurait ensuite été possible de réduire le sulfure d'alkyle sans toucher à l'alcène. Après quelques essais, les conditions idéales pour cette réaction ont été trouvées (Schéma 3.6.7).⁸⁶

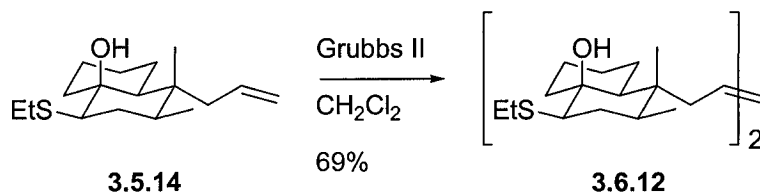


Schéma 3.6.7: Dimérisation de l'alcène 3.5.14

Par la suite, il a été possible d'essayer la réduction du soufre. Après les premiers essais, le soufre n'était pas réduit mais la bonne nouvelle était que l'alcène ne l'était pas non plus. Après avoir porté la réaction à reflux, nous avons observé la formation d'un nouveau produit qui consistait bel et bien en le dimère où le sulfure d'alkyle avait été réduit. Nous avons finalement réussi à surmonter un des gros obstacles de la synthèse en développant les conditions de réaction pour la réduction du sulfure d'alkyle **3.6.12** (Schéma 3.6.8).⁶⁶⁻⁶⁸

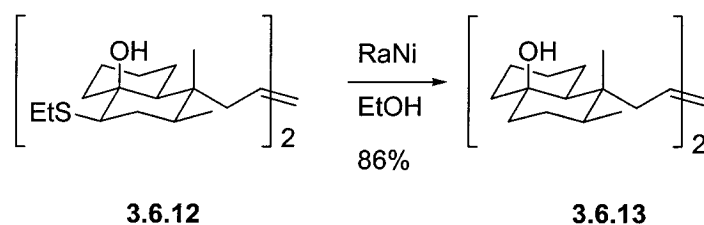


Schéma 3.6.8: Réduction du sulfure d'alkyle 3.6.12

Afin de retrouver le monomère, il fallait faire un clivage oxydatif de l'alcène **3.6.13**. La première méthode essayée a été l'ozonolyse de l'alcène. Le produit isolé après cette transformation était l'acide carboxylique et non pas l'aldéhyde, une suroxydation s'étant produite. Ensuite, nous avons tenté de traiter le dimère **3.6.13** avec le tétr oxyde d'osmium et le N-oxyde N-méthylmorpholine afin d'obtenir le diol pour ensuite faire un clivage oxydatif avec le périodate de sodium. Cette procédure expérimentale a donné approximativement le même rendement, peu importe si nous utilisons le périodate de sodium directement comme co-oxydant de l'osmium ou non (Schéma 3.6.9).

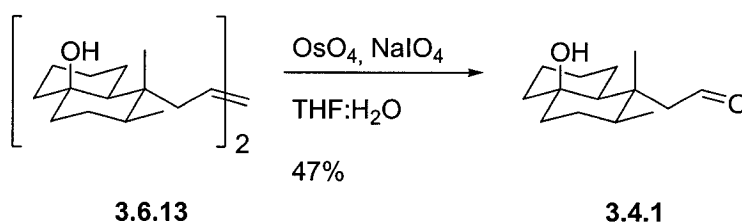


Schéma 3.6.9: Clivage oxydatif du dimère 3.6.13

Le rendement très modeste est sûrement dû à l'instabilité de l'aldéhyde. Aucun problème n'est survenu lors des étapes finales de la synthèse (Schéma 3.6.10).⁷

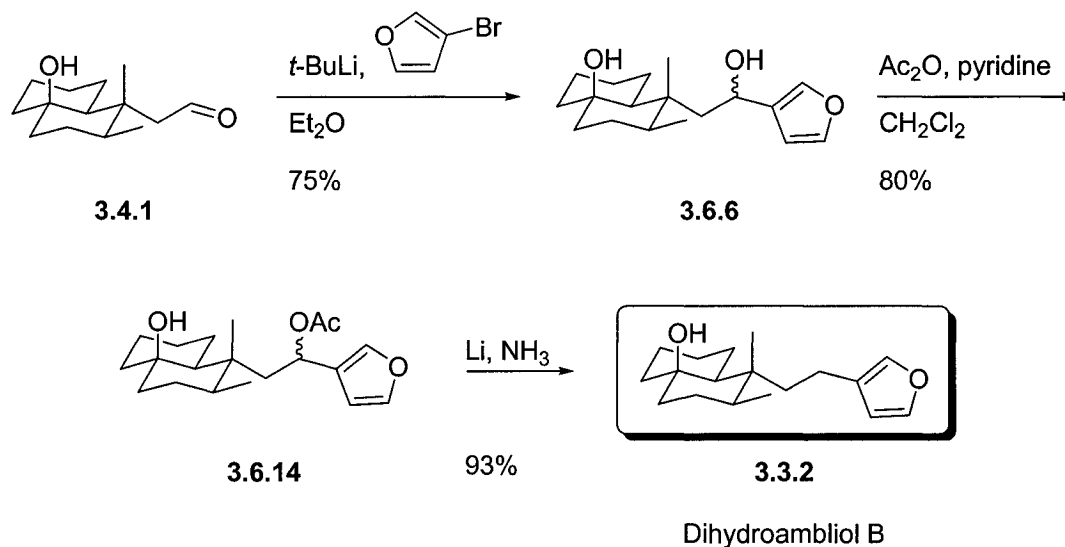
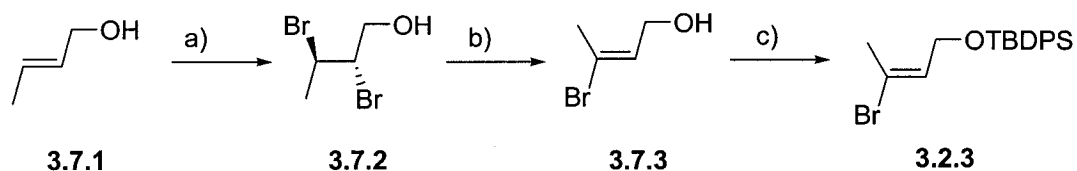


Schéma 3.6.10: Étapes finales de la synthèse du desdiméthylambliol B

En bref, nous avons effectué l'alkylation avec le 3-bromofurane sur l'aldéhyde **3.4.1** pour former l'alcool secondaire **3.6.6** avec un rendement de 75%. L'acétylation de l'alcool **3.6.6** avec l'acétate anhydride a été réussie avec un rendement de 80%. La dernière étape, la réduction de Birch pour enlever le groupement oxyacétate, s'est bien déroulée, conduisant à l'obtention du produit final de la synthèse, le desdiméthylambliol B, avec un rendement de 93%. La synthèse a été effectuée en 15 étapes avec un rendement globale de 0.8%.

3.7 Synthèse de desdiméthylagélasimine A

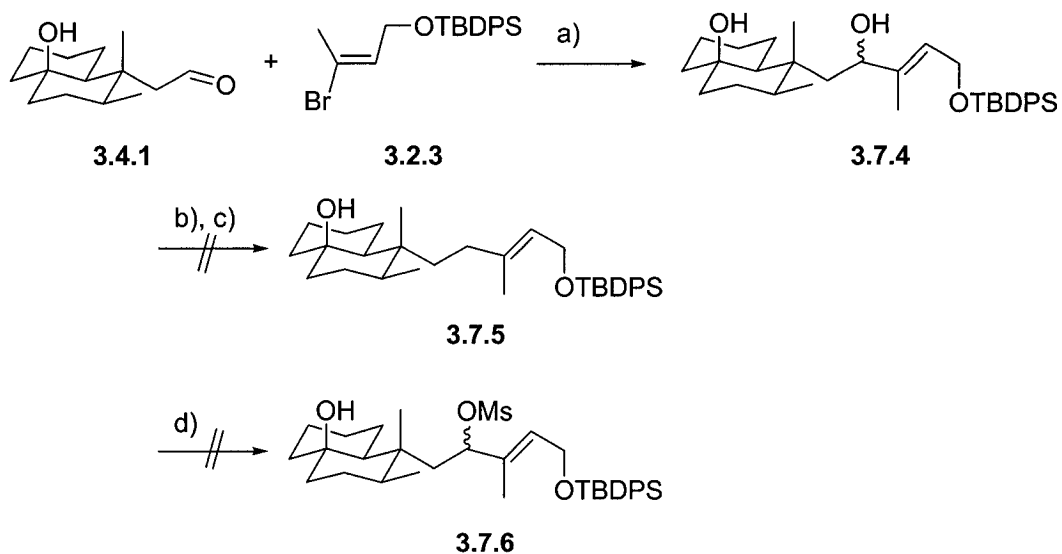
Afin de compléter la synthèse de la desdiméthylagélasimine A, la même stratégie que pour le desdiméthylambliol B a été utilisée. L'alkylation sur l'aldéhyde **3.4.1** avec une chaîne latérale sur laquelle nous pouvions insérer l'adénine a premièrement été tentée. Le fragment désiré a pu être synthétisé en trois étapes (Schéma 3.7.1).⁸⁷



a) Br₂, CHCl₃; b) DIPA, *n*-BuLi, HMPA, THF, 45% pour les 2 étapes c) TBDPSCl, imidazole, THF, 63%

Schéma 3.7.1: Synthèse du fragment 3.2.3

Un rendement de 60% a été obtenu pour l'alkylation de **3.2.3** sur l'aldéhyde **3.4.1**. Le défi consistait ensuite à enlever l'alcool secondaire. Les réactions radicalaires typiques, telle Barton-McCombie, n'ont pas été essayées puisque l'alcool est allylique et que celles-ci risquaient donc de faire migrer l'alcène.^{88,89} Nos efforts se sont plutôt concentrés sur la formation du bon groupe sortant pour ensuite faire une réaction S_N2. Cette méthodologie risquait quand même de faire migrer l'alcène si le nucléophile attaquait de façon S_N2' plutôt que S_N2. En utilisant un hydrure comme nucléophile, nous pensions pouvoir réduire cette possibilité (Schéma 3.7.2).



a) *t*-BuLi, Et₂O, 60%; b) SO₃, pyridine, THF; c) LAH; d) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂

Schéma 3.7.2: Essais de formation de l'intermédiaire 3.7.5

Lorsque l'alcool **3.7.4** a été traité avec le trioxyde de soufre-pyridine, aucune réaction ne s'est produite. Lors de son traitement avec le chlorure de mésyle, seule de la décomposition a été observée. En s'inspirant de la synthèse de Ohba *et al.*, la voie synthétique a été modifiée. L'aldéhyde **3.4.2** devrait être transformé en alcène **3.7.7** avec lequel il serait possible de faire une réaction de Suzuki avec le fragment **3.2.3** (Schéma 3.7.3).

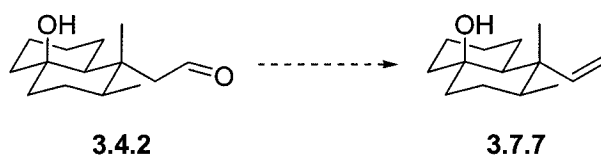
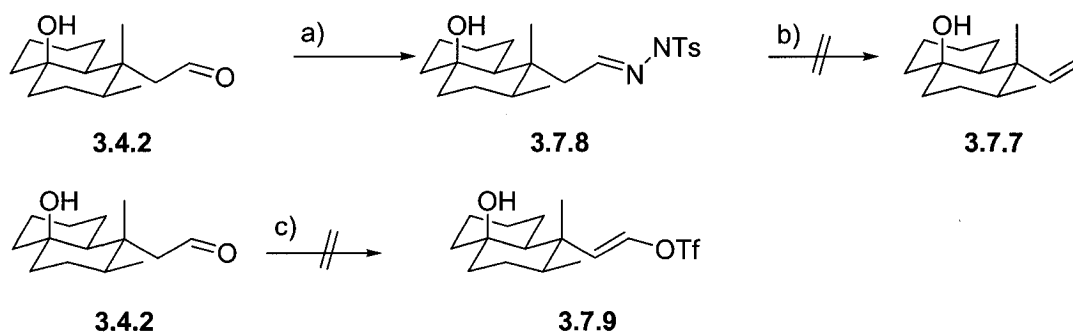


Schéma 3.7.3: Transformation de l'aldéhyde 3.4.2 en alcène 3.7.7

Une des façons les plus directes pour former l'alcène est la réaction de Bamford-Stevens-Shapiro.⁹⁰ Quoique la formation de l'aldéhyde **3.4.2** à l'hydrazine **3.7.8** ait été possible

avec un rendement quantitatif, l'élimination n'a pas fonctionné, seul le matériel de départ ayant été récupéré. L'autre stratégie envisagée consistait à former un triflate vinylique **3.7.9** qui pourrait être traité avec l'hydruure de tributylétain afin d'obtenir l'alcène **3.7.7**. Cette réaction a été essayée une fois et nous n'avons obtenu que de la décomposition (Schéma 3.7.4). Entre temps, nous avons découvert une autre voie synthétique, celle-ci a donc été mise de côté.

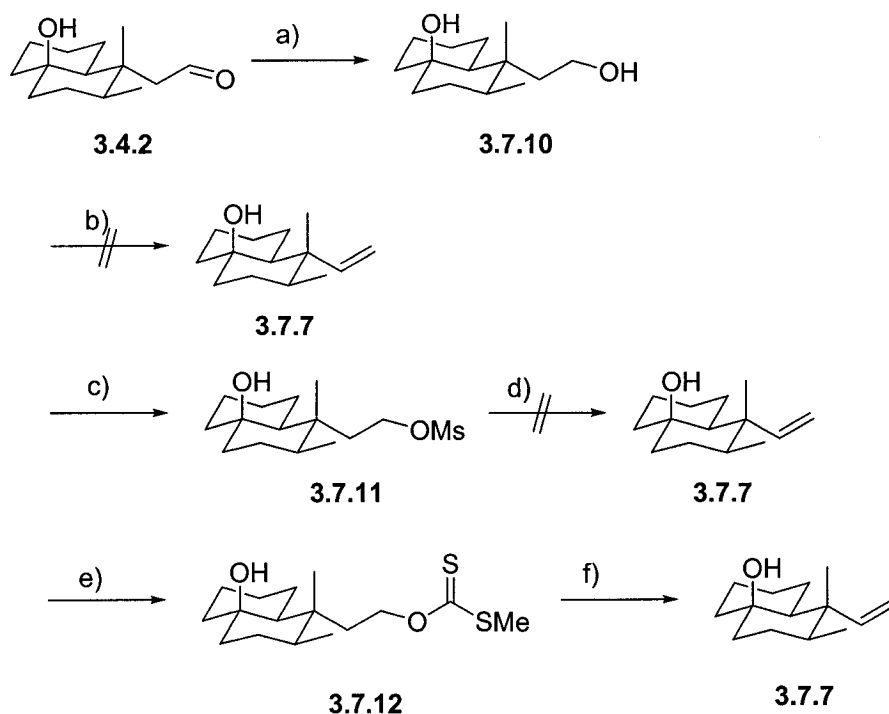


a) TsN_2H_3 , MeOH, quant.; b) *n*-BuLi, THF; c) KHMDS, PhNTf_2 , THF

Schéma 3.7.4: Tentative de transformation directe de l'aldéhyde **3.4.2** en alcène **3.7.7**

Au lieu de transformer directement l'aldéhyde **3.4.2** en alcène **3.7.7**, il était possible de réduire l'aldéhyde **3.4.2** à l'alcool primaire **3.7.10** pour ensuite faire une élimination de cet alcool et former l'alcène **3.7.7**. La réaction de Grieco a été développée dans le but de faire cette transformation.⁹¹ Par chromatographie, il apparaissait que l'alcool pouvait réagir avec le 2-nitrophénylsélénocyanate, mais l'élimination semblait problématique. Ceci est sûrement dû au fait que le proton qui devait être éliminé est en position α d'un centre quaternaire. Lorsque nous avons traité l'alcool **3.7.10** avec le chlorure de mésyle pour créer le mésylate **3.7.11** et que nous avons traité l'adduit en condition basique pour éliminer l'alcool, nous n'avons obtenu que de la décomposition. Cette dégradation est probablement due à la difficulté de faire l'élimination de l'alcool. Une autre façon décrite en littérature pour faire cette élimination est la réaction de Chugaev.⁹² Cette réaction consiste à former le xanthogénate **3.7.12**, puis de chauffer l'intermédiaire pour provoquer

une réaction rétro-ène. Étant donné que c'est une réaction intramoléculaire, cela aurait pu permettre l'accessibilité de la base au proton en α et ainsi rendre possible l'élimination (Schéma 3.7.5).



a) NaBH_4 , MeOH, 76%; b) i) 2-nitrophénylsélénocyanate, PBU_3 , THF; ii) H_2O_2 ; c) MsCl, Et_3N , THF; d) DBU, toluène; e) i) CS_2 , NaH, THF; ii) MeI, 74%; f) μondes , 200°C , Et_3N , toluène

Schéma 3.7.5: Formation de l'alcène 3.7.7

Le RMN du produit brut de cette dernière réaction semblait indiquer la présence de l'alcène monosubstitué. Comme celle-ci a été effectuée sur petite échelle, il n'y avait pas assez de ce composé pour le caractériser. La prochaine personne qui adoptera ce projet pourra confirmer l'obtention de ce produit. La synthèse de la (±)-desdiméthylagélasimine A pourrait se compléter en quelques étapes. Un couplage de Suzuki entre l'alkyle borane de 3.7.7 et le bromure 3.2.3 permettrait d'allonger la chaîne latérale et d'obtenir l'alcool

protégé **3.7.13**. La déprotection subséquente de cet alcool fournirait l'alcool primaire **3.7.14**. Il serait ensuite possible de transformer cet alcool en bromure **3.7.15** dont l'alkylation avec la 3-méthyladénine donnerait **3.7.16**. La méthylation de cet adduit suivie par sa basification fournirait la (±)-desdiméthylagélasimine A (**3.3.1**) (Schéma 3.7.6).

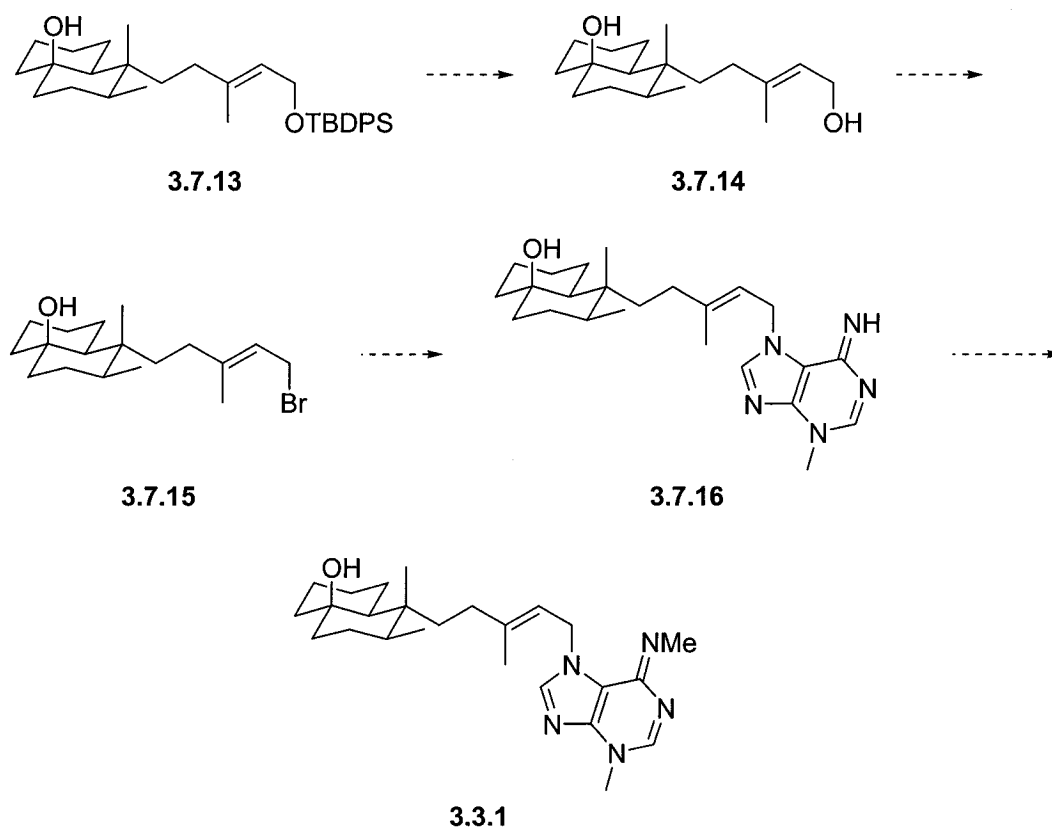


Schéma 3.7.6: Les dernières étapes permettant l'obtention de la (±)-desdiméthylagélasimine A

Conclusion

Dans la première partie de ce mémoire, nous avons décrit la méthodologie que nous avons développée afin de former des *trans*-décalines avec un alcool en jonction de cycle et un groupement méthyle en C8 en *syn* par rapport à l'alcool. Cette méthodologie permet la formation d'un seul produit lors de la réaction en tandem oxy-Cope/ène. Après la réaction oxy-Cope, il y a formation d'un macrocycle. Par contre, la tentative d'ajout d'un substituant en C2 de ce macrocycle afin d'augmenter l'énergie de l'état de transition d'un des atropisomères pour ne former qu'un seul produit n'a pas fonctionné, la réaction n'étant pas encore très sélective. L'étude des effets électroniques de cette réaction n'ont pas porté fruit dû aux produits de décomposition observés. Par ailleurs, l'ajout d'un substituant en C6 du macrocycle semble avoir eu beaucoup plus d'influence sur la sélectivité que l'ajout en C2. En effet, lorsque l'alcène de départ est de conformation *Z* et que le groupement en C6 est un phényle, il y a formation d'un seul produit, celui où le méthyle en C8 est en *syn* par rapport à l'alcool. De même, l'ajout du sulfure d'éthyle en C6 au lieu du phényle a donné de bons résultats.

La deuxième partie de ce mémoire traitait des progrès effectués vers la synthèse de la (\pm)-desdiméthylagélasimine A et du (\pm)-desdiméthylambliol B. L'application de la réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen décrite précédemment avec le sulfure d'éthyle comme groupement dirigeur a très bien fonctionné et le rendement de 72% obtenu était très satisfaisant. Quoique la réduction de la liaison carbone-soufre sans toucher à l'alcène ait été une étape difficile à surmonter, nous y sommes arrivés par la dimérisation de notre molécule par métathèse croisée, augmentant ainsi la substitution de l'alcène. La réduction subséquente de la liaison carbone-soufre ne réduisait plus l'alcène. Ainsi, quelques étapes supplémentaires ont suffi pour compléter la synthèse du (\pm)-desdiméthylambliol B. Dû aux limites de temps, la synthèse de la (\pm)-desdiméthylagélasimine A n'a toutefois pas

été complétée. Par contre, le produit final obtenu ressemble à un des intermédiaires de la synthèse d'Ohba qui ne possède que le *gem*-diméthyle en plus. Il ne devrait donc pas être difficile de terminer cette synthèse avec succès.⁶

Contributions à la recherche

1. J'ai résolu deux défis majeurs lors de la synthèse de desdiméthylagélasimine A et de desdiméthylambliol B : le contrôle de la sélectivité du groupement méthyle en C8 lors de la réaction en tandem oxy-Cope/ène/Claisen et la réduction de la liaison carbone-soufre sans toucher à l'alcène présent sur la molécule
2. J'ai complété la synthèse d'un analogue du produit naturel ambliol B, soit (±)-desdiméthylambliol B.
3. J'ai complété le squelette de l'analogue du produit naturel agélasimine A, soit (±)-desdiméthylagélasimine A.

Partie expérimentale

Renseignements généraux

Toutes les expériences ont été exécutées sous atmosphère d'argon dans des ballons ayant été séchés sous vide à la flamme d'une torche au propane. Chaque ballon était équipé d'un barreau magnétique et recouvert d'un septum en caoutchouc. Les solvants tels le tétrahydrofurane et l'éther diéthylique ont été fraîchement distillés sur sodium en présence de benzophénone comme indicateur. Le dichlorométhane, le toluène, la triéthylamine et le *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine ont été fraîchement distillés sur de l'hydrure de calcium. Les réactifs et produits de départ ont été achetés et utilisés tel que spécifié par le fabricant ou avec purification selon les procédures standards.

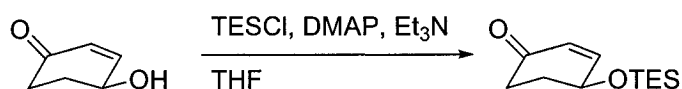
Les réactions au four à micro-ondes ont été effectuées avec le modèle CEM, ESP-1500 Plus muni d'un manomètre et d'une sonde thermique en fibre optique EST-300 Plus. Les réactions s'y sont déroulées dans un tube en quartz et dans chaque cas un carboflonTM a été ajouté afin d'aider à l'absorption des radiations du four à micro-ondes.

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été effectuées avec des plaques de verre (250 µm d'épaisseur) avec une couche de gel de silice 60 T₂₅₄ (E. Merck). Les produits ont été révélés avec une lampe UV et/ou par trempage (solution de vanilline, solution de *p*-anysaldéhyde ou solution de permanganate de potassium). Les chromatographies éclair ont été effectuées en utilisant du gel de silice Merck-Kieselgel 60 (230-400 Mesh ASTM).

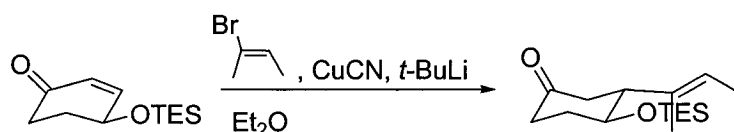
Tous les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été obtenus sur un spectromètre Bruker Avance 300 MHz, Bruker Avance 500 MHz ou Varian INOVA 500 MHz avec le solvant deutéré spécifié. Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bomem Michelson 100 FTIR. Les spectres de masse ont été

obtenus à partir d'un spectromètre Katros Analytical Concept. Les points de fusion ont été enregistrés à l'aide d'un appareil à point de fusion Gallenkamp P1106G.

Procédures et caractérisation



4-triéthylsilyloxy-cyclohex-2-ène (2.2.19) Le 4-di(méthylamino)pyridine (122 mg, 0.92 mmol) et la triéthylamine (3.8 ml, 27.6 mmol) ont été ajoutés à une solution de l'alcool (2.2.18) (1.03 g, 9.2 mmol) dans le tétrahydrofurane (40 ml). Ensuite, le chlorure de triéthylsilane (2.3 ml, 13.8 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel qui a été agité pendant 1 heure. Une solution saturée de chlorure d'ammonium (40 ml) a été versée dans le mélange. La phase aqueuse a été extraite trois fois avec de l'éther diéthylique (3 x 40 ml). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (100 ml), séchées avec du sulfate d'ammonium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit a été purifié par chromatographie éclair (10:90 acétate d'éthyle:hexanes) afin d'isoler l'huile incolore (2.2.19) (2.11 g, 99%).⁹³



3-((E)-but-2-èn-2-yl)-4-triéthylsilyloxy-cyclohexanone (2.2.20) Le *cis* 2-bromobutène (1.8 ml, 17.7 mmol) a été ajouté à 30 ml d'éther diéthylique dégazé pendant 20 min avec de l'argon. La solution a été refroidie à -78 °C, puis du *tert*-butyl lithium (20.1 ml, 33.6 mmol) a été ajouté au goutte à goutte pendant 5 min et la réaction a été agitée pendant 2 heures. Dans un ballon séparé, le cyanure de cuivre (792 mg, 8.9 mmol) a été séché à

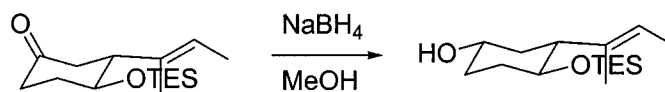
l'aide d'un pistolet thermique sous pression réduite. Le ballon a ensuite été mis sous argon, 30 ml d'éther diéthylique lui a été additionné et le tout a été refroidi à -78 °C. Le lithien a ensuite été transféré via canule à la suspension de cyanure de cuivre et le mélange réactionnel a été agité pendant 10 min. La réaction a ensuite été chauffée à 0 °C pendant 10 min, puis refroidie encore une fois à -78°C. Une solution de la cétone **2.2.19** (4.4 mmol) dans 5 ml d'éther diéthylique a été transférée via canule à la solution de cuivre, puis agitée pendant 20 min. Une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure de sodium à pH de 8 (40 ml) a été versée dans le mélange réactionnel à -78°C. Le mélange a été agité pendant 1 heure, réchauffé tranquillement et ensuite la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle 3 x 40 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (15:85 acétate d'éthyle:hexanes) afin d'obtenir l'huile jaune **2.2.20** (0.88g, 71%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 5.29 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 2.52-2.19 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 0.51 (q, J = 7.8 Hz, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 207.6 (quat), 134.5 (quat), 122.9 (CH), 70.4 (CH), 46.0 (CH), 42.6 (CH_2), 38.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 19.4 (CH_3), 13.3 (CH_3), 7.2 (CH_3), 5.5 (CH_2)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν = 2955, 2913, 2877, 1720, 1458

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+): 282.2015, trouvé: 282.19744



(±)-3*R*-((*E*)-but-2-èn-2-yl)-4*S*-triéthylsilanoxy-cyclohexan-1*S*-ol (2.2.21) Le borohydrure de sodium (144 mg, 3.78 mmol) a été additionné à une solution de la cétone **2.2.20** (711 mg, 3.15 mmol) dans le méthanol (50 ml) à 0 °C. Après une heure d'agitation, une solution saturée de chlorure d'ammonium a été versée au mélange

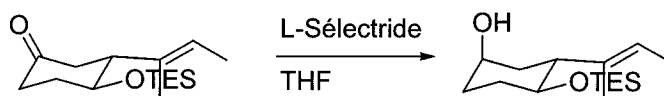
réactionnel, puis agitée vigoureusement pendant une heure. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (5 x 30 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (30:70 acétate d'éthyle:hexanes) afin de donner l'huile jaune (**2.2.21**) (519 mg, 58%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} = 5.26 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.02-1.69 (m, 4H), 1.55 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.42-1.24 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.51 (q, J = 7.9 Hz, 6H)

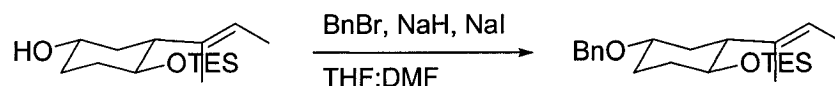
$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} = 136.5 (quat), 120.7 (CH), 72.3 (CH), 70.4 (CH), 53.4 (CH), 39.9 (CH_2), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.6 (CH_3), 7.2 (CH_3), 5.3 (CH_2)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν 3340, 2933, 2878, 1462

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+): 284.2172, trouvé: 284.21524

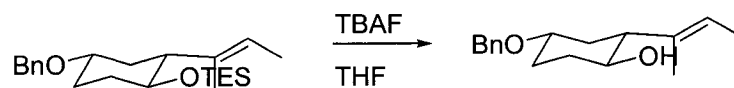


(±)-3R-((E)-but-2-èn-2-yl)-4S-triéthylsilanoxy-cyclohexan-1R-ol (2.2.22) Le Sélectride a été ajouté à une solution de la cétone **2.2.20** (460 mg, 1.64 mmol) dans le tétrahydrofuranne (15 ml). Après une heure d'agitation, une solution saturée de chlorure d'ammonium a été versée au chlorure d'ammonium. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 15 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (20:80 acétate d'éthyle:hexanes) afin de fournir l'huile jaune (**2.2.22**) (302 mg, 65%).



(±)-4*S*-benzyloxy-2*R*-((*Z*)-but-2-èn-2-yl)-1*S*-triéthylsilanoxycyclohexane (2.2.23)

L'alcool **2.2.21** (208 mg, 0.56 mmol) a été transféré via canule à une suspension d'hydrure de sodium (89 mg, 3.70 mmol) dans le tétrahydrofuranne (6.3 ml) et dans le diméthylformamide (0.7 ml). Après 3 min d'agitation, le bromure de benzyle (0.20 ml, 1.66 mmol) ainsi que l'iodure de sodium (5 mg) ont été additionnés. Le mélange réactionnel a été agité pendant 3 jours et ensuite une solution de chlorure d'ammonium saturée a été ajoutée (5 ml). La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 5 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été utilisé pour la prochaine réaction.



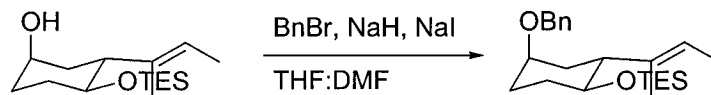
(±)-4*S*-(benzyloxy)-2*R*-((*E*)-but-2-èn-2-yl)cyclohexan-1*S*-ol (2.2.25) Le fluorure de tributylammonium (0.75 ml, 0.75 mmol) a été ajouté à une solution de **2.2.23** (0.56 mmol) dans le tétrahydrofuranne (2 ml). Après cinq heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (20:80 acétate d'éthyle:hexanes) afin de donner l'huile jaune (**2.2.25**) (120 mg, 82% pour les 2 étapes).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} = 7.32 -7.25 (m, 5H), 5.39 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.13-1.86 (m, 5H), 1.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.49-1.17 (m, 3H)

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} = 139.2 (quat), 135.8 (quat), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 123.1 (CH), 77.0 (CH), 70.6 (CH₂), 70.0 (CH), 54.2 (CH), 35.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.8 (CH₂), 13.8 (CH₃), 12.4 (CH₃)

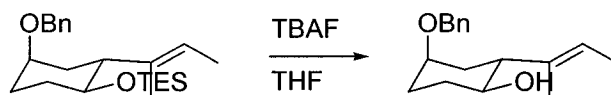
FT-IR (film, cm^{-1}) ν 3456, 3067, 3029, 2932, 2862, 1496, 1452

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (M^+): 260.1776, trouvé: 260.17888



(±)-4*R*-benzyloxy-2*R*-((*E*)-but-2-èn-2-yl)-1*S*-triéthylsilanoxycyclohexane (2.2.24)

L'alcool **2.2.22** (208 mg, 0.56 mmol) a été transféré via canule à une suspension d'hydrure de sodium (90 mg, 3.76 mmol) dans le tétrahydrofuranne (4.8 ml) et dans le diméthylformamide (2.2 ml). Après 3 min d'agitation, le bromure de benzyle (0.20 ml, 1.66 mmol) ainsi que l'iodure de sodium (5 mg) ont été additionnés. Le mélange réactionnel a été agité pendant 3 jours et ensuite une solution de chlorure d'ammonium saturée a été ajoutée (5 ml). La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 5 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été utilisé pour la prochaine réaction.



(±)-4*R*-(benzyloxy)-2*R*-((*E*)-but-2-èn-2-yl)cyclohexan-1*S*-ol (2.2.26) Le fluorure de tributylammonium (0.36 ml, 0.36 mmol) a été ajouté à une solution de **2.2.24** (0.56 mmol) dans le tétrahydrofuranne (1 ml). Après deux heures et demie d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (20:80 acétate d'éthyle:hexanes) afin de donner l'huile jaune **(2.2.26)** (60 mg, 41% pour les 2 étapes).

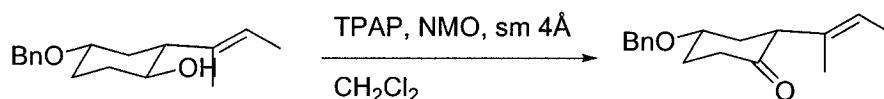
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} = 7.33-7.24 (m, 5H), 5.44 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.44 (ddd, $J = 10.5$ Hz, 10.4 Hz, 4.6 Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J = 10.4$

Hz, 10.4 Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.92-1.64 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47-1.34 (m, 2H)

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 139.5$ (quat), 135.9 (quat), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 123.1 (CH), 72.5 (CH), 70.5 (CH), 70.0 (CH_2), 50.0 (CH), 33.7 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.6 (CH_2), 13.7 (CH_3), 12.4 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν 3457, 3027, 2930, 2860, 1498, 1449

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (M^+): 260.1776, trouvé: 260.17603



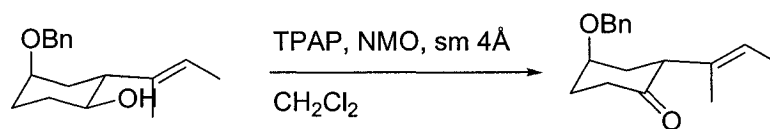
(±)-4S-benzyloxy-2R-((E)-but-2-èn-2-yl)-cyclohexanone (2.2.27) Des tamis moléculaires de 4Å (35 mg) ainsi que du *N*-oxyde de 4-méthylmorpholine (12 mg, 0.106 mmol) ont été ajoutés à une solution de l'alcool 2.2.25 (18 mg, 0.070 mmol) dans du dichlorométhane (2 ml). Le catalyseur de perruthénate de tétrapropylammonium (5 mg) a été ajouté au mélange réactionnel, puis la réaction a ensuite été agitée pendant 4 heures. Le mélange a ensuite été passé sur de la silice en utilisant comme éluant 10% méthanol dans l'acétate d'éthyle (100 ml). Le produit brut a été concentré sous pression réduite, puis purifié par chromatographie éclair (15:85 éthyle acétate:hexanes) pour fournir l'huile incolore (2.2.27) (13 mg, 74%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 7.34$ -7.24 (m, 5H), 5.22 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.91-3.81 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.7$ Hz, 5.1 Hz, 1H), 2.45-2.26 (m, 4H), 1.95-1.66 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.59 (s, 3H)

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 210.3$ (quat), 138.8 (quat), 133.5 (quat), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 122.6 (CH), 75.4 (CH), 70.9 (CH_2), 57.1 (CH), 39.0 (CH_2), 37.0 (CH_2), 32.1 (CH_2), 14.8 (CH_3), 13.8 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν 3064, 3031, 2939, 2862, 1719, 1498, 1457

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (M^+): 258.1620, trouvé: 258.16211



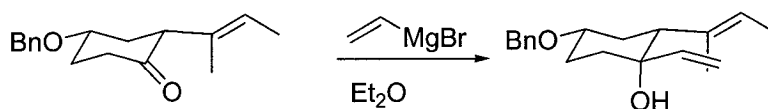
(±)-4*R*-benzyloxy-2*R*-((*E*)-but-2-èn-2-yl)-cyclohexanone (2.2.28) Des tamis moléculaires de 4Å (288 mg) ainsi que du *N*-oxyde de 4-méthylmorpholine (101 mg, 0.863 mmol) ont été ajoutés à une solution de l'alcool **2.2.26** (150 mg, 0.575 mmol) dans du dichlorométhane (2 mL). Le catalyseur de perruthénate de tétrapropylammonium (40 mg) a été ajouté au mélange réactionnel, puis la réaction a ensuite été agitée pendant 4 heures. Le mélange a ensuite été passé sur de la silice en utilisant comme éluant 10% méthanol dans l'acétate d'éthyle (100 mL). Le produit brut a été concentré sous pression réduite, puis purifié par chromatographie éclair (10:90 éthyle acétate:hexanes) pour fournir l'huile incolore (**2.2.28**) (96 mg, 65%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} = 7.36-7.26 (m, 5H), 5.22 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 13.0 Hz, 5.3 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 13.5 Hz, 13.1 Hz, 5.9 Hz, 1H), 2.33-2.20 (m, 3H), 1.98-1.74 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H)

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} = 211.8 (quat), 138.9 (quat), 133.7 (quat), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 122.3 (CH), 72.2 (CH), 70.6 (CH₂), 54.6 (CH), 37.5 (CH₂), 36.0 (CH₂), 31.2 (CH₂), 15.0 (CH₃), 13.8 (CH₃)

FT-IR (film, cm⁻¹) ν 3062, 3031, 2927, 2861, 1712, 1496, 1454

SMHR (EI, m/z) calculée pour C₁₇H₂₂O₂ (M⁺): 258.1620, trouvé: 258.16282



(±)-4*S*-benzyloxy-2*R*-((*E*)-but-2-èn-2-yl)-1*R*-vinyl-cyclohexanol (2.2.29) Le bromure de vinylmagnésium (0.26 mL, 0.226 mmol) a été ajouté à une solution de la cétone **2.2.27**

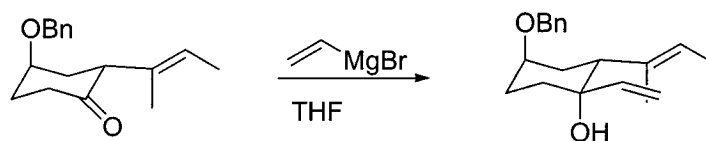
(20 mg, 0.0759 mmol) dans l'éther diéthylique (2 ml) à 0 °C. Après 45 minutes d'agitation, une solution saturée de chlorure d'ammonium y a été versée. La phase aqueuse a été extraite avec l'éther diéthylique (3 x 3 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (10:90 acétate d'éthyle:hexanes) pour donner l'huile jaune (**2.2.29**) (14 mg, 83%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} = 7.33-7.21 (m, 5H), 5.81 (dd, *J* = 17.2 Hz, 10.6 Hz, 1H), 5.29 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.07 (dd, *J* = 11.8 Hz, 4.7 Hz, 1H), 1.91-1.63 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.51-1.40 (m, 1H)

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} = 146.1 (CH), 139.4 (quat), 137.5 (quat), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 121.4 (CH), 111.5 (CH₂), 77.0 (CH), 72.8 (quat), 70.1 (CH₂), 52.5 (CH), 36.6 (CH₂), 33.3 (CH₂), 27.7 (CH₂), 19.4 (CH₃), 13.9 (CH₃)

FT-IR (film, cm⁻¹) ν 3547 (étroit), 3470 (large), 3092, 3031, 2932, 2862, 1496, 1453

SMHR (EI, m/z) calculée pour C₁₉H₂₄O (M⁺ - H₂O): 268.1827, trouvé: 268.1854



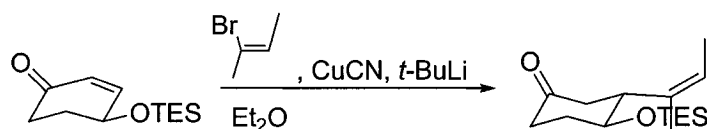
(±)-**4R-benzyloxy-2R-((E)-but-2-èn-2-yl)-1R-vinyl-cyclohexanol (2.2.30)** Le bromure de vinylmagnésium (2.1 ml, 2.448 mmol) a été ajouté à une solution de la cétone **2.2.28** (96 mg, 0.371 mmol) dans le tétrahydrofurane (4 ml) à 0 °C. Après 24 heures d'agitation, une solution saturée de chlorure d'ammonium y a été versée. La phase aqueuse a été extraite avec l'éther diéthylique (3 x 3 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (12:88 acétate d'éthyle:hexanes) pour donner l'huile incolore (**2.2.30**) (34 mg, 32%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 7.33-7.14 (m, 5H), 5.82 (dd, J = 17.0 Hz, 10.7 Hz, 1H), 5.25-5.17 (m, 2H), 4.87 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.58-3.57 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 12.8 Hz, 2.9 Hz, 1H), 2.08-1.71 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.35-1.32 (m, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 147.1 (CH), 140.0 (quat), 138.3 (quat), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 120.7 (CH), 110.4 (CH_2), 73.6 (CH), 70.4 (quat), 70.1 (CH_2), 47.7 (CH), 33.2 (CH_2), 31.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 18.6 (CH_3), 13.5 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν 3547 (étroit), 3474 (large), 3056, 3036, 2927, 2858, 1494, 1453

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$): 268.1827, trouvé: 267.9805



3-((Z)-but-2-èn-2-yl)-4-triéthylsilyloxy-cyclohexanone (2.2.31) Le *trans* 2-bromobutène (0.32 mL, 3.17 mmol) a été ajouté à 30 mL d'éther diéthylique dégazé pendant 20 min avec de l'argon. La solution a été refroidie à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ puis du *tert*-butyllithium (5.7 mL, 6.023 mmol) a été ajouté au goutte à goutte pendant 5 minutes et la réaction a été agitée pendant 2 heures. Dans un ballon séparé, le cyanure de cuivre (142 mg, 1.59 mmol) a été séché à l'aide d'un pistolet thermique sous pression réduite. Le ballon a ensuite été mis sous argon, 30 mL d'éther diéthylique a été additionné et le tout a été refroidi à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Le lithien a ensuite été transféré via canule à la suspension de cyanure de cuivre et le mélange réactionnel a été agité pendant 10 min. La réaction a ensuite été chauffée à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 10 min, puis refroidie encore une fois à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Une solution de la cétone **2.2.19** (179 mg, 0.793 mmol) dans 5 mL d'éther diéthylique a été transférée via canule à la solution de cuivre, puis agitée pendant 30 min. Une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure de sodium à pH de 8 (40 mL) a été versée dans le mélange réactionnel à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Le mélange a été agité pendant 1 heure, réchauffé tranquillement et ensuite la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium,

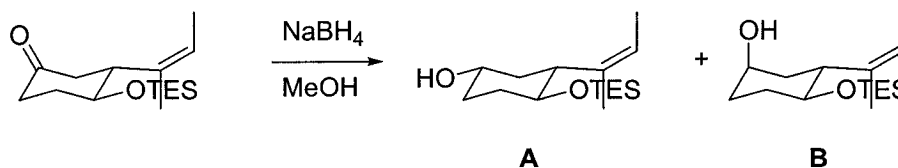
filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (15:85 acétate d'éthyle:hexanes) afin d'obtenir l'huile jaune (**2.2.31**) (0.578 g, 73%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 5.23 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 9.2 Hz, 9.2 Hz, 3.8 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.24-1.73 (m, 5H), 1.58-1.49 (m, 1H) 1.49 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.50 (q, J = 7.9 Hz, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 210.5 (quat), 135.9 (quat), 121.5 (CH), 69.5 (CH), 53.8 (CH), 42.6 (CH_2), 37.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 14.6 (CH_3), 13.5 (CH_3), 7.2 (CH_2), 7.0 (CH_3), 6.3 (CH_3), 5.3 (CH_2)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν 2915, 2877, 1721, 1457

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+): 282.2015, trouvé: 282.20112



(**2.2.32** et **2.2.33**) Le borohydrure de sodium (33 mg, 0.866 mmol) a été additionné à une solution de la cétone **2.2.31** (163 mg, 0.578 mmol) dans le méthanol (8 mL) à 0 °C. Après une heure d'agitation, une solution saturée de chlorure d'ammonium a été versée au mélange réactionnel, puis agitée vigoureusement pendant une heure. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (5 x 10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (20:80 acétate d'éthyle:hexanes) afin de donner l'huile jaune (**2.2.32** et **2.2.33**) (95 mg, 58%).

(±)-**3R-((Z)-but-2-èn-2-yl)-4S-triéthylsilanoxy-cyclohexan-1S-ol** (**2.2.32**)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} = 5.27 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 2.57 (ddd, J = 9.7 Hz, 9.7 Hz, 2.7 Hz, 1H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.70-1.67

(m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.49-1.22 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H), 0.52 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H)

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 135.8$ (quat), 122.0 (CH), 71.5 (CH), 70.4 (CH), 44.6 (CH), 38.8 (CH_2), 34.3 (CH_2), 34.3 (CH_2), 19.8 (CH_3), 13.5 (CH_3), 7.2 (CH_3), 5.5 (CH_2)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν 3338, 2936, 2877, 1458

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+): 284.2172, trouvé: 284.21655

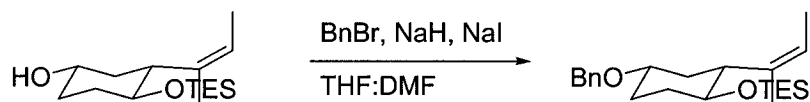
(±)-3*R*-((*Z*)-but-2-èn-2-yl)-4*S*-triéthylsilanoxy-cyclohexan-1*R*-ol (2.2.33)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 5.29$ - 5.27 (m, 1H), 4.05-4.05 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 2.91 (ddd, $J = 9.7$ Hz, 8.6 Hz, 8.6 Hz, 1H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.60-1.55 (m, 8H), 1.37-1.25 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.54 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H)

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 136.1$ (quat), 122.0 (CH), 72.1 (CH), 66.0 (CH), 40.1 (CH), 36.4 (CH_2), 31.8 (CH_2), 30.4 (CH_2), 19.7 (CH_3), 13.6 (CH_3), 7.3 (CH_3), 5.6 (CH_2)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν 3353, 2953, 2877, 1689, 1458

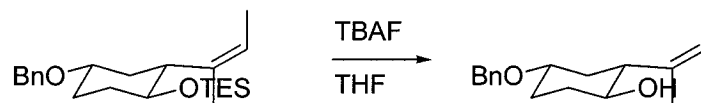
SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$): 255.1780, trouvé: 255.17835



(±)-4*S*-benzyloxy-2*R*-((*Z*)-but-2-èn-2-yl)-1*S*-triéthylsilanoxycyclohexane (2.2.34)

L'alcool **2.2.32** (491 mg, 1.729 mmol) a été transféré via canule à une suspension d'hydrure de sodium (277 mg, 6.915 mmol) dans le tétrahydrofurane (12.5 ml) et dans le diméthylformamide (5.5 ml). Après 3 min d'agitation, le bromure de benzyle (0.62 ml, 5.186 mmol) ainsi que l'iodure de sodium (5 mg) ont été additionnés. Le mélange réactionnel a été agité pendant 3 jours et ensuite une solution de chlorure d'ammonium saturée a été ajoutée (5 ml). La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 15 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de

magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été utilisé pour la prochaine réaction.

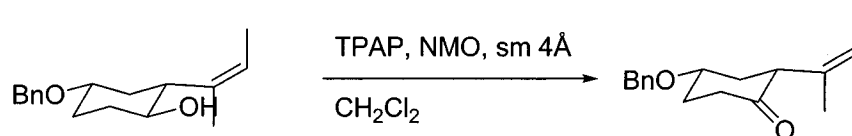


(±)-4S-(benzyloxy)-2R-((Z)-but-2-èn-2-yl)cyclohexan-1S-ol (2.2.35) Le fluorure de tributylammonium (2.36 ml, 2.36 mmol) a été ajouté à une solution de **2.2.34** (1.729 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 ml). Après 3 heures d'agitation, le mélange a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (20:80 acétate d'éthyle:hexanes) afin de donner l'huile jaune (**2.2.35**) (174 mg, 38% pour les 2 étapes).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} = 7.33-7.24 (m, 5H), 5.48 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.52 (ddd, *J* = 9.6 Hz, 9.6 Hz, 3.1 Hz, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.52-1.16 (m, 3H)
¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} = 139.2 (quat), 135.2 (quat), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 124.2 (CH), 77.0 (CH), 70.7 (CH), 70.7 (CH₂), 44.7 (CH), 34.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.8 (CH₂), 19.4 (CH₃), 13.6 (CH₃)

FT-IR (film, cm⁻¹) ν 3455, 3035, 2935, 2862, 1496, 1453

SMHR (EI, m/z) calculée pour C₁₇H₂₄O₂ (M⁺): 260.1776, trouvé: 260.17524



(±)-4S-benzyloxy-2R-((Z)-but-2-èn-2-yl)-cyclohexanone (2.2.36) Des tamis moléculaires de 4Å (222 mg) ainsi que du *N*-oxyde de 4-méthylmorpholine (78 mg, 0.666 mmol) ont été ajoutés à une solution de l'alcool **2.2.35** (116 mg, 0.444 mmol) dans

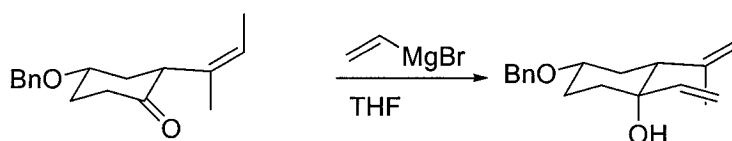
du dichlorométhane (7 mL). Le catalyseur de perruthénate de tétrapropylammonium (25 mg) a été ajouté au mélange réactionnel, puis la réaction a ensuite été agitée pendant 30 minutes. Le mélange a ensuite été passé sur de la silice en utilisant comme éluant 10% méthanol dans l'acétate d'éthyle (100 mL). Le produit brut a été concentré sous pression réduite, puis purifié par chromatographie éclair (15:85 éthyle acétate:hexanes) pour fournir l'huile incolore (**2.2.36**) (116 mg, 81%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} = 7.35-7.24 (m, 5H), 5.44 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.39 (dd, $J=13.5$ Hz, 5.5 Hz, 1H), 2.50-2.21 (m, 4H), 1.98-1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.47 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} = 209.1 (quat), 138.7 (quat), 132.8 (quat), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 123.1 (CH), 75.3 (CH), 71.0 (CH_2), 48.8 (CH), 39.0 (CH_2), 36.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 20.9 (CH_3), 13.6 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) 3064, 3031, 2937, 2870, 1716, 1496, 1454

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (M^+): 258.1620, trouvé: 258.1605



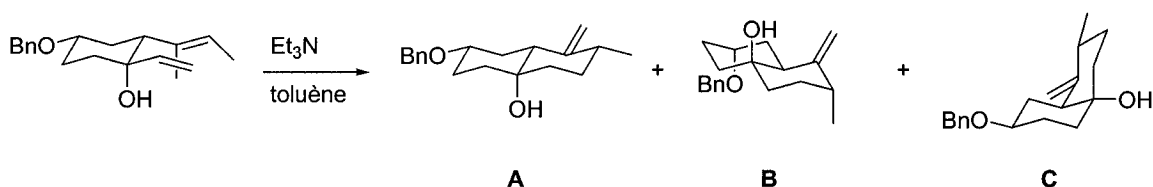
(±)-**4S-benzyloxy-2R-((Z)-but-2-èn-2-yl)-1R-vinyl-cyclohexanol (2.2.37)** Le bromure de vinylmagnésium (0.89 mL, 1.023 mmol) a été ajouté à une solution de la cétone **2.2.36** (40 mg, 0.155 mmol) dans le tétrahydrofuranne (2 mL) à 0 °C. Après 2 heures d'agitation, une solution saturée de chlorure d'ammonium y a été versée. La phase aqueuse a été extraite avec l'éther diéthylique (3 x 3 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (15:85 acétate d'éthyle:hexanes) pour donner l'huile incolore (**2.2.37**) (22 mg, 51%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 7.34\text{-}7.24$ (m, 5H), 5.81 (dd, $J = 17.3$ Hz, 10.8 Hz, 1H), 5.24 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.17 (s, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.51-3.41 (m, 1H), 2.51 (dd, $J = 12.9$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.61-1.55 (m, 3H), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 144.9$ (CH), 139.3 (quat), 136.7 (quat), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 121.4 (CH), 111.8 (CH_2), 77.0 (CH), 74.7 (quat), 70.2 (CH_2), 43.9 (CH), 37.8 (CH_2), 32.4 (CH_2), 27.8 (CH_2), 22.2 (CH_3), 14.0 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν 3565 (étroit), 3469 (large), 3087, 3064, 2930, 2860, 1496, 1454

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$): 268.1827, trouvé: 267.9789



La triéthylamine (0.03 mL, 0.217 mmol) a été ajoutée à une solution de **2.2.29** (34 mg, 0.120 mmol) dans le toluène (15 mL) à l'intérieur d'une cellule pour four à micro-ondes. La solution a été dégazée avec de l'argon pendant 30 minutes, puis ensuite chauffée au four à micro-ondes à 210 °C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite, puis purifié par chromatographie éclair (15:85 acétate d'éthyle:hexanes).

Composé A – (\pm)-4*S*-benzyloxy-8*R*-méthyl-7-méthylènebicyclo[4.4.0]décan-1*R*-ol (**2.2.41**) – Huile jaune (19 mg, 54%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 7.33\text{-}7.24$ (m, 5H), 4.88 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.53-3.35 (m, 1H), 2.01-1.72 (m, 4H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.47-1.12 (m, 5H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 153.2$ (quat), 140.2 (quat), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 106.2 (CH_2), 77.7 (CH), 70.9 (quat), 69.8 (CH_2), 48.4 (CH), 39.5 (CH_2), 38.3 (CH), 37.0 (CH_2), 32.9 (CH_2), 30.8 (CH_2), 27.8 (CH_2), 18.4 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) 3566 (étroit), 3469 (large), 3088, 3031, 2919, 2850, 1641, 1454

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (M^+): 286.1933, trouvé: 286.19403

Composé B – (\pm)-4*S*-benzyloxy-8*R*-méthyl-7-méthylènebicyclo[4.4.0]décan-1*S*-ol (2.2.42) – Huile jaune (7 mg, 21%)

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 7.53-7.14 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 2.70 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.86-1.39 (m, 11H), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)

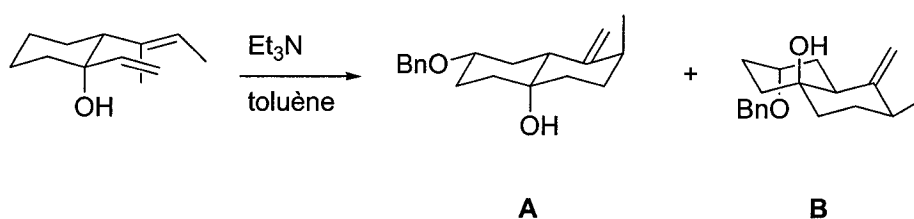
^{13}C NMR (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 154.2 (quat), 140.0 (quat), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 108.3 (CH_2), 73.6 (CH), 71.8 (quat), 70.1 (CH_2), 39.2 (CH), 38.2 (CH), 34.7 (CH_2), 33.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.3 (CH_2), 25.1 (CH_2), 18.8 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν 3469, 3088, 3031, 2919, 1850, 1454

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$): 268.1827, trouvé: 267.1782

Composé C – (\pm)-4*R*-benzyloxy-8*R*-méthyl-7-méthylènebicyclo[4.4.0]décan-1*R*-ol (2.2.43) – Huile jaune (3 mg, 9%)

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 7.58-7.14 (m, 5H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.26 – 1.19 (m, 13 H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)



La triéthylamine (0.02 mL, 0.141 mmol) a été ajoutée à une solution de **2.2.30** (22 mg, 0.078 mmol) dans le toluène (15 mL) à l'intérieur d'une cellule pour four à micro-ondes. La solution a été dégazée avec de l'argon pendant 30 minutes, puis ensuite chauffée au four à micro-ondes à 220 °C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel a été concentré

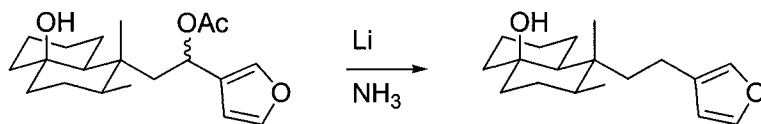
sous pression réduite, puis purifié par chromatographie éclair (15:85 acétate d'éthyle:hexanes).

Composé A– (±)-4*S*-benzyloxy-8*S*-méthyl-7-méthylènebicyclo[4.4.0]décan-1*R*-ol (2.2.44) – Huile jaune (13 mg, 59%) plus quelques impuretés

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 7.33-7.24 (m, 5H), 4.86 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.91-1.04 (m, 14H)

Composé B– (±)-4*S*-benzyloxy-8*S*-méthyl-7-méthylènebicyclo[4.4.0]décan-1*S*-ol (2.2.45) – Huile jaune (3 mg, 13%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 7.59-7.23 (m, 5H), 4.94 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.22 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.96-1.18 (m, 11H), 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)



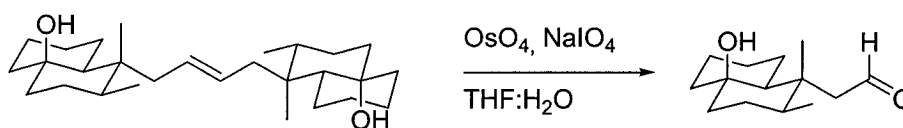
5-(2-(furan-3-yl)ethyl)-4,5-diméthylbicyclo[4.4.0]décan-1-ol (Dihydroambiol B, 3.3.2) Une solution de l'oxyacétate 3.6.14 (0.060 mmol, 20 mg) dans le tétrahydrofurane (3 ml) a été ajoutée à une solution de lithium (10 mg) dans l'ammoniac (15 ml) à -78 °C. Après quinze minutes d'agitation, l'excès de lithium a été détruit avec du méthanol (5 ml) jusqu'à ce que la couleur bleue ait disparu. L'ammoniac a été évaporé. Le résidu a été resuspendu dans l'eau (5 ml), puis la phase aqueuse a été extraite avec l'éther diéthylique (3 x 5 ml). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution de 10% d'hydroxyde de sodium (15 ml), puis avec de l'eau (15 ml). Ensuite, ces phases ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (7:93, acétate d'éthyle:hexanes) afin de donner une huile jaune (3.3.2) (15.4 mg, 93%). ($R_f = 0.65$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} = 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.31 (td, J = 13.7 Hz, 4.3 Hz, 1H), 2.18 (td, J = 13.7 Hz, 4.3 Hz, 1H), 1.81-1.18 (m, 16H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 142.8 (CH), 138.6 (CH), 125.8 (quat), 111.1 (CH), 71.0 (quat), 47.1 (CH), 42.4(CH₂), 41.4 (CH₂), 38.6 (quat), 37.7 (CH₂), 36.9 (CH), 27.1 (CH₂), 26.8 (CH₂), 21.6 (CH₂), 21.3 (CH₂), 18.2 (CH₂), 17.4 (CH₃), 15.9 (CH₃)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν = 3493, 2929, 2871

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (M^+): 276.2089, trouvé: 276.2062 (4.4%)



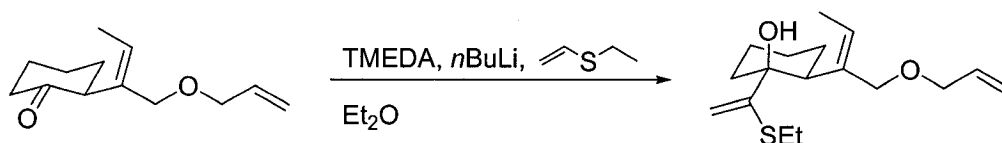
2-(1-hydroxy-4,5-diméthyl-bicyclo[4.4.0]décan-5-yl)acétaldehyde (3.4.1) À une solution du dimère **3.6.13** (0.10 mmol, 42 mg) dans le tétrahydrofuranne (2.5 ml) et l'eau (0.5 ml) a été ajouté le tétroxyde d'osmium (4% dans l'eau, 0.012 mmol, 0.07 ml), puis le périodate de sodium (0.60 mmol, 128 mg). La réaction a été agitée pendant 2h, puis une solution saturée de sulfite de sodium (5 ml) a été ajoutée au mélange réactionnel. La réaction a ensuite été mélangée vigoureusement pendant 30 min. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 5 ml), puis les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle-hexanes, 10:90) pour obtenir une huile jaune (**3.4.1**) (21 mg, 47%). (R_f = 0.50 dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 9.62 (dd, J = 3.4 Hz, 3.1 Hz, 1H); 2.15 (dd, J = 14.8 Hz, 3.4 Hz, 1H); 2.07 (dd, 14.8 Hz, 3.1 Hz, 1H); 1.74-1.62 (m, 2H); 1.55-1.01 (m, 12H); 0.89 (s, 3H); 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

^{13}C NMR (400 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 201.7 (CH), 70.8 (quat), 50.6 (CH_2), 49.1 (CH), 42.0 (CH_2), 40.9(CH_2), 40.9 (quat), 39.1 (CH), 26.8 (CH_2), 26.5 (CH_2), 21.7 (CH_2), 21.4 (CH_2), 16.3 (CH_3), 16.2 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν = 3481, 2925, 2862, 1712, 1446

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$) : 181.1592, trouvé: 181.1600 (100%)



2-((E)-1-(allyloxy)but-2-èn-2-yl)-1-(1-(éthylthio)vinyl)cyclohexanol (3.4.2) À une solution de sulfure d'éthyle et de vinyle (0.62 ml, 6.1 mmol) et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthane-1,2-diamine (0.92 ml, 6.1 mmol) dans l'éther diéthylique (10 ml) a été ajouté au goutte à goutte du butyllithium (2.4 M dans l'hexanes, 2.5 ml, 6.1 mmol) à 0 °C. La réaction a été réchauffée à température ambiante et elle a été agitée pendant 15 min. Une solution de la cétone **3.5.12** (212 mg, 1.0 mmol) dans l'éther diéthylique (2 ml) a été transférée par canule au mélange réactionnel. Après 2h d'agitation, de l'eau (15 ml) a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 15 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle-hexanes, 3:97) pour donner une huile jaune (**3.4.2**) (126 mg, 42%). (R_f = 0.66 dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

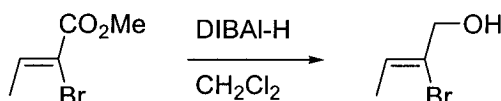
^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 5.91-5.83 (m, 1H); 5.82 (s, 1H); 5.44 (q, J = 6.8 Hz, 1H); 5.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 5.30 (dddd, J = 17.3 Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz, 1H); 5.12 (dddd, J = 10.5 Hz, 1.5 Hz, 1.5 Hz, 1.4 Hz, 1H); 4.82 (s, 1H); 4.17 (d, J = 11.7 Hz, 1H); 3.93 (d, J = 11.7 Hz, 1H); 3.94-3.89 (m, 1H); 3.62 (dddd, J = 12.9 Hz, 5.7 Hz, 1.5 Hz, 1.5 Hz, 1H); 3.31 (dd, J = 12.6 Hz, 3.2 Hz, 1H); 2.57-2.45 (m, 2H); 2.29-2.12 (m, 4H); 1.88-

1.83 (m, 1H); 1.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); 1.68-1.62 (m, 1H); 1.49-1.40 (m, 2H); 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

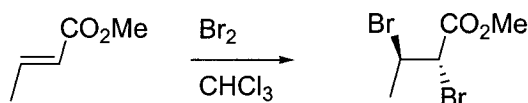
^{13}C NMR (500 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 154.9$ (C_4); 137.7 (C_4), 134.2 (CH), 129.9 (CH), 116.6 (CH_2), 103.9 (CH_2), 76.4 (C_4), 74.0 (CH_2), 69.7 (CH_2), 44.8 (CH), 40.1 (CH_2), 28.3 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.1 (CH_2), 21.8 (CH_2), 13.6 (CH_3), 12.7 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) $\nu = 3383, 2937, 2859, 1646$

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) : 296.1810, trouvé: 296.1799 (7.1%)

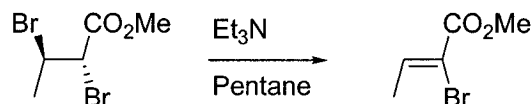


(Z)-2-bromobut-2-èn-1-ol (3.5.2) L'hydrure de diisobutylaluminium (1 M dans le dichlorométhane, 400 ml, 396 mmol) a été ajouté au goutte à goutte à une solution de l'ester **3.5.9** (33.83 g, 189 mmol) dans le dichlorométhane (150 ml) à 0 °C. La solution a été réchauffée tranquillement à température ambiante, puis a été agitée pendant 8 h. Le mélange réactionnel a été précautionneusement ajouté à une solution de (L)-tartrate de sodium (1 M, 400 ml), puis a été agité pendant 8 h. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (4 x 250 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été utilisé pour la prochaine réaction ($R_f = 0.30$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes).

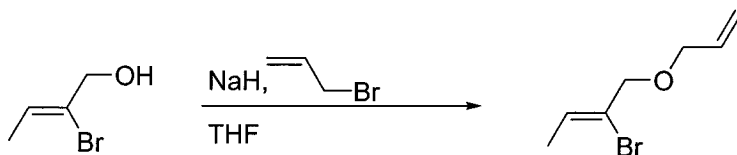


2,3-dibromobutanoate de méthyle (3.5.8) Le brome (14.5 ml, 283 mmol) a été ajouté à une solution de l'ester **3.5.7** (20.0 ml, 189 mmol) dans le chloroforme (400 ml) à 0 °C. La solution a été lentement réchauffée à température ambiante. Après 96 h d'agitation, la

solution a été concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été utilisé pour la prochaine réaction.



(Z)-2-bromobut-2-énoate de méthyle (3.5.9) La triéthylamine (130 mL, 943 mmol) a été ajoutée à l'ester **3.5.8** (48.75 g, 189 mmol) dans le pentane (400 mL). Après 120 h d'agitation, une solution d'acide chlorhydrique (1 M, 400 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 400 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été utilisé pour la prochaine réaction. ($R_f = 0.70$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes).



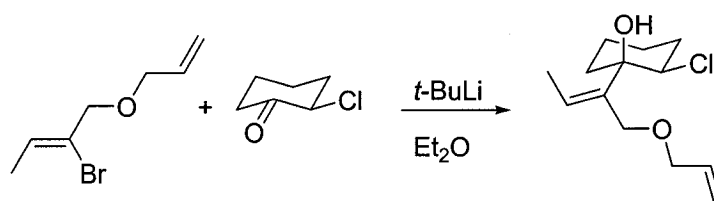
(Z)-1-(allyloxy)-2-bromo-but-2-ène (3.5.10) Une suspension d'hydruure de sodium (60% dans l'huile minérale, 9.05 g, 226 mmol) dans le tétrahydrofuranne (380 mL) a été agitée vigoureusement. Ensuite, une solution de l'alcool **3.5.2** (28.47 g, 189 mmol) dans le tétrahydrofuranne (20 mL) a été transférée par canule à la suspension d'hydruure de sodium. Après 3 min, le bromure d'allyle (18.0 mL, 207 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. Après 20 h d'agitation à température ambiante, une solution saturée de chlorure d'ammonium (300 mL) a été ajoutée. Le mélange a été extrait avec du dichlorométhane (3 x 300 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. **Le composé est volatil.** Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (éther éthylique-éther de pétrole, 5:95) pour donner **3.5.10**, une huile jaune pâle (25.3 g, 70% pour les 4 étapes). ($R_f = 0.80$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} = 6.05 (qt, J = 6.5 Hz, 1.0 Hz, 1H); 5.94-5.86 (m, 1H); 5.28 (ddt, J = 17.2 Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1H); 5.19 (ddt, J = 10.4 Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1H); 4.12-4.11 (m, 2H); 3.98 (dt, J = 5.7 Hz, 1.4 Hz, 2H); 1.77 (dt, J = 6.5 Hz, 1.2 Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} = 134.3(CH), 126.6 (CH), 124.6 (quat), 117.5 (CH_2), 74.9 (CH_2), 70.7 (CH_2), 16.4 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν = 3084, 3014, 2989, 2852, 1656

SMHR: Le composé est trop volatile



1-((Z)-1-(allyloxy)but-2-en-2-yl)-2-chlorohexanol (3.5.11) À une solution de bromure vinylique **3.5.10** (2.46 g, 12.9 mmol) dans l'éther diéthylique (100 ml) a été additionné au goutte à goutte du *tert*-butyllithium (1.3 M dans le pentane, 17.8 ml, 23.2 mmol) à -100 °C. Après 1 h d'agitation, la cyclohexanone **3.4.3** (1.5 ml, 12.9 mmol) a été ajoutée à -100 °C. Le mélange réactionnel a été réchauffé graduellement à -60 °C, puis a été immédiatement refroidi à -100 °C pour y ajouter de l'eau (100 ml). Une fois à température ambiante, la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 100 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle-hexanes, 5:95) pour donner une huile incolore (**3.5.11**) (1.64 g, 52%). (R_f = 0.64 dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

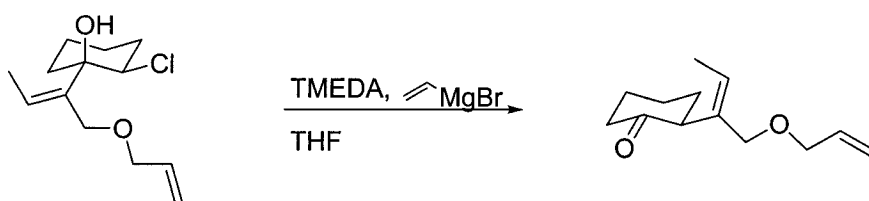
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} = 5.92-5.85 (m, 1H); 5.60 (q, J = 7.4 Hz, 1H); 5.25 (dddd, J = 17.3 Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.16 (dddd, J = 10.4 Hz, 1.7 Hz, 1.4 Hz, 1.4 Hz, 1H); 4.43 (dd, J = 11.9 Hz, 4.6 Hz, 1H); 4.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.02 (dddd, J = 12.7 Hz, 5.3 Hz, 1.4 Hz, 1.4 Hz), 3.88 (dddd, J = 12.7 Hz, 5.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 3.81 (d,

$J = 11.1$ Hz, 1H), 3.30 (bs, 1H); 2.07 (ddd, $J = 15.9$ Hz, 12.7 Hz, 3.8 Hz, 1H); 1.96-1.92 (m, 2H); 1.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H); 1.80-1.64 (m, 3H); 1.47-1.41 (m, 1H); 1.36-1.25 (m, 1H)

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 140.2(\text{C}_4)$, 134.3 (CH), 127.5 (CH), 116.8 (CH_2), 76.3 (C_4), 75.6 (CH_2), 70.2 (CH_2), 66.4 (CH), 37.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 26.0 (CH_2), 20.1 (CH_2), 14.8 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) $\nu = 3571$ (étroit), 3494 (large), 2938, 2862, 1648

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Cl}$ (M^+): 244.1230, trouvé: 244.1194 (1.3%)




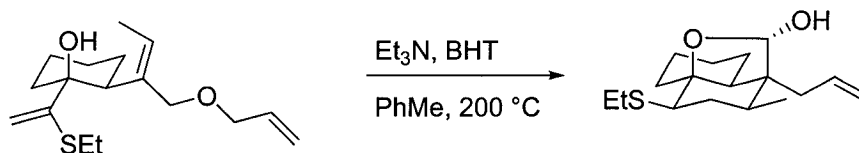
2-((E)-1-(allyloxy)but-2-èn-2-yl)cyclohexanone (3.5.12) À une solution de l'alcool **3.5.11** (9.96 g, 40.7 mmol) dans le tétrahydrofurane (400 ml) a été ajoutée la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthane-1,2-diamine (18 ml, 122.1 mmol). Après 5 min d'agitation, le bromure de vinylmagnésium (0.9 M dans le tétrahydrofurane, 51 ml, 44.8 mmol) a été ajouté, puis la réaction a été chauffée à reflux pendant 2h. Une fois à température ambiante, une solution saturée de chlorure d'ammonium (400 ml) a été ajoutée. Le mélange a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 300 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle:hexanes, 10:90) pour donner une huile jaune (**3.5.12**) (2.63 g, 32%). ($R_f = 0.42$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 5.93$ -5.78 (m, 1H); 5.71 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H); 5.22 (dddd, $J = 17.3$ Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz, 1H); 5.12 (dddd, $J = 10.4$ Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz, 1H); 3.93-3.87 (m, 4H); 3.29 (dd, $J = 12.7$ Hz, 5.6 Hz, 1H); 2.51-2.42 (m, 1H); 2.37-2.23 (m, 1H); 2.12-1.81 (m, 4H); 1.78-1.60 (m, 2H); 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} = 209.7 (C_4), 134.9 (CH), 134.3 (C_4), 126.5 (CH), 116.7 (CH_2), 73.6 (CH_2), 70.6 (CH_2), 51.2 (CH), 42.0 (CH_2), 31.6 (CH_2), 26.6 (CH_2), 25.3 (CH_2), 13.8 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν = 2936, 2861, 1711, 1644

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$ (M^+ - ) : 167.1072, trouvé: 167.1075 (23.5%)



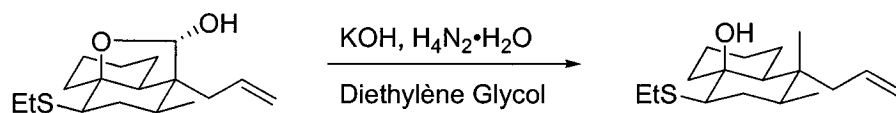
7-Allyl-10-thioéthyl-8-méthyl-11-oxa-tricyclo[5.3.2.0^{1,6}]dodécan-12-ol (3.5.13) À une solution de l'alcool **3.4.2** (14 mg, 0.046 mmol) dans le toluène (15 ml) a été ajoutée de la triéthylamine (0.02 ml, 0.19 mmol). La solution a été dégazée dans un tube scellé pendant 30 min, puis a été chauffée à 200 °C pendant 48 h. Une fois refroidie à température ambiante, la solution a été concentrée sous pression réduite, puis purifiée par chromatographie éclair (acétate d'éthyle-hexanes, 10:90) pour donner une huile jaune (**3.5.13**) (9 mg, 65%). (R_f = 0.41 dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 5.76-5.68 (m, 1H); 5.21-5.14 (m, 2H); 4.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H); 2.82-2.78 (m, 1H); 2.74-2.70 (m, 1H); 2.64-2.52 (m, 2H); 2.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H); 2.25 (dd, J = 11.6 Hz, 5.6 Hz, 1H); 2.14 (dd, J = 15.6 Hz, 8.4 Hz, 1H); 2.09-2.02 (m, 1H); 1.99 (ddd, J = 12.8 Hz, 5.6 Hz, 5.2 Hz, 1H); 1.76-1.30 (m, 6H); 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 3H); 1.19 (dd, J = 11.9 Hz, 6.3 Hz, 1H); 1.08-0.99 (m, 2H), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

^{13}C NMR (500 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 135.7 (CH), 117.0 (CH_2), 99.1 (CH), 85.1 (C_4), 54.6 (CH), 52.5 (C_4), 50.1 (CH), 38.6 (CH_2), 35.7 (CH), 33.5 (CH_2), 31.6 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.5 (CH_2), 22.2 (CH_2), 16.3 (CH_3), 15.4 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν = 3403, 2926, 2851, 1641, 1453

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) : 296.1810, trouvé: 296.1818 (3.0%)



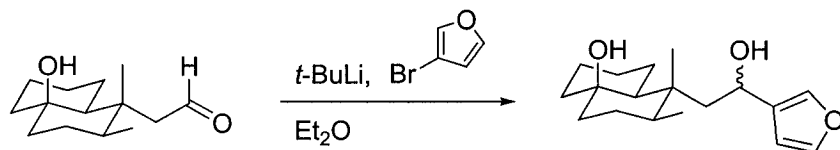
5-Allyl-2-éthylthio-4,5-diméthyl-bicyclo[4.4.0]décan-1-ol (3.5.14) Une solution du lactol **3.5.13** (310 mg, 1.04 mmol) dans le diéthylène glycol (10 mL) a été dégazée sous pression réduite pendant 45 min, puis l'hydrate d'hydrazine (0.25 mL, 5.2 mmol) a été ajouté. La solution a été chauffée à 130 °C pendant 1 h, puis elle a été refroidie à température ambiante. L'hydroxyde de potassium (580 mg, 10.4 mmol) a été ajouté, puis la solution a été chauffée à 210 °C pendant 2 h. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (10 mL) et la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (5 x 20 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (100 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle-hexanes, 3:97) pour donner une huile incolore (**3.5.13**) (249 mg, 85%) ($R_f = 0.84$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 5.79\text{-}5.70$ (m, 1H); 5.11 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H); 5.04 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.34-2.28 (m, 3H); 2.13-1.88 (m, 4H); 1.79-1.65 (m, 4H); 1.56-1.44 (m, 4H); 1.16-1.08 (m, 5H); 0.99 (s, 3H); 0.91-0.86 (m, 1H); 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 135.2$ (CH), 117.1 (CH₂), 74.1 (C₄), 57.0 (CH), 48.5 (CH), 41.8 (CH₂), 40.0 (CH₂), 39.6 (C₄), 37.8 (CH), 35.9 (CH₂), 27.6(CH₂), 27.2(CH₂), 22.1(CH₂), 22.0(CH₂), 17.0 (CH₃), 15.9 (CH₃), 15.6 (CH₃)

FT-IR (film, cm^{-1}) $\nu = 3528, 3074, 2930, 1634, 1448$

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) : 282.2017, trouvé: 282.1995 (3.8%)



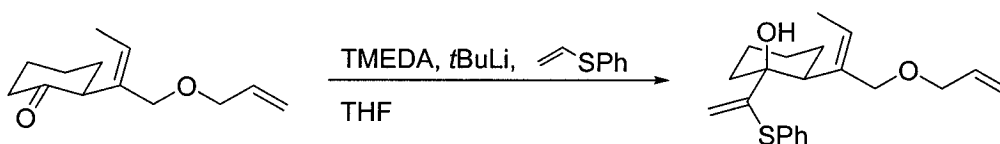
5-(2-(furan-3-yl)-2-hydroxyéthyl)-4,5-diméthylbicyclo[4.4.0]décan-1-ol (3.6.6) Le *tert*-butyllithium (1.4 M, 0.17 mL) a été ajouté à une solution de 3-bromofuranne (0.126 mmol, 0.02 mL) dans l'éther diéthylique (4 mL) à -78 °C. Après deux heures d'agitation, une solution de l'aldéhyde **3.4.1** (0.241 mmol, 11 mg) dans l'éther diéthylique (2 mL) a été ajoutée. Après deux heures, une solution saturée de chlorure d'ammonium (6 mL) a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite avec l'acétate d'éthyle (3 x 6 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (10:90, acétate d'éthyle:hexanes) afin de former une huile jaune (**3.6.6**) (11 mg, 75%). (R_f = 0.31 dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 7.16-7.12 (m, 4H), 6.25-6.25 (m, 2H), 4.59-4.57 (m, 2H), 2.01-1.13 (m, 32H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

^{13}C NMR (500 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = Composé A: 143.2 (CH), 138.1 (CH), 132.0 (quat), 108.6 (CH), 71.3 (quat), 63.2 (CH), 47.8 (CH), 45.1 (CH_2), 42.6 (CH_2), 41.4 (CH_2), 39.2 (quat), 37.4 (CH), 27.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.7 (CH_2), 17.2 (CH_3), 16.2 (CH_3) Composé B: 143.2 (CH), 138.3 (CH), 131.6 (quat), 108.7 (CH), 71.1 (quat), 63.4 (CH), 47.3 (CH), 44.9 (CH_2), 42.5 (CH_2), 41.4 (CH_2), 39.1 (quat), 37.9 (CH), 27.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 21.9 (CH_2), 21.6 (CH_2), 17.4 (CH_3), 16.7 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν = 3434, 2925, 2858, 1442

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (M^+): 292.2038, trouvé: 292.2064 (9.2%)



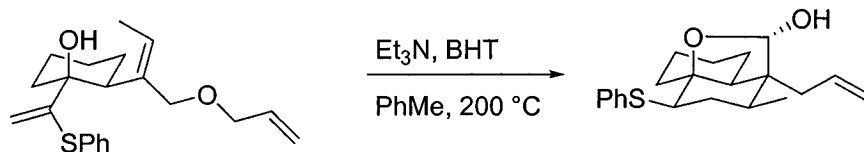
2-((E)-1-(allyloxy)but-2-èn-2-yl)-1-(1-(phénylthio)vinyl)cyclohexanol (3.6.9) À une solution de sulfure de phényle et de vinyle (0.09 mL, 0.70 mmol) et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthane-1,2-diamine (0.11 mL, 0.70 mmol) dans le tétrahydrofuranne (2 mL) a été ajouté au goutte à goutte du *tert*-butyllithium (1.6 M dans l'hexanes, 0.42 mL, 0.70 mmol) à 0 °C. La réaction a été réchauffée à température ambiante et elle a été agitée pendant 30 min. Une solution de la cétone **3.5.12** (14 mg, 0.07 mmol) dans le tétrahydrofuranne (1 mL) a été transférée par canule au mélange réactionnel. Après 2h d'agitation, de l'eau (5 mL) a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle-hexanes, 2:98) pour donner une huile jaune (**3.6.9**) (16 mg, 66%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 7.41\text{-}7.24$ (m, 5H), 5.92-5.84 (m, 1H), 5.57 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.34 (b, 1H), 5.27 (dddd, $J = 17.2$ Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.18 (dddd, $J = 10.5$ Hz, 1.6 Hz, 1.3 Hz, 1.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H); 4.12 (d, $J = 11.48$ Hz, 1H), 4.01 (dddd, $J = 12.7$ Hz, 5.3 Hz, 1.3 Hz, 1.3 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 12.7$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 1.98-1.23 (m, 8H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 154.53$ (quat), 136.93 (quat), 134.42 (quat), 133.56 (CH), 133.26 (CH), 129.34 (CH), 128.95 (CH), 127.45 (CH), 117.50 (CH_2), 110.55 (CH_2), 76.43 (quat), 73.95 (CH_2), 70.25 (CH_2), 44.49 (CH), 39.11 (CH_2), 27.90 (CH_2), 26.24 (CH_2), 21.46 (CH_2), 13.98 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) $\nu = 3355, 3077, 3054, 2929, 2858$

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) : 344.5108, trouvé: 344.1841 (1.6%)



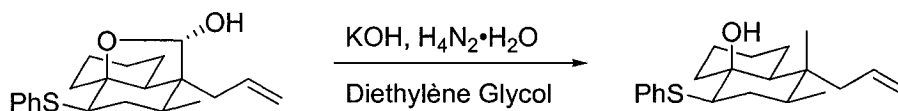
7-Allyl-10-thiophényl-8-méthyl-11-oxa-tricyclo[5.3.2.0^{1,6}]dodécan-12-ol (3.6.10) À une solution de l'alcool **3.6.9** (13 mg, 0.038 mmol) dans le toluène (15 ml) a été ajoutée de la triéthylamine (0.02 ml, 0.15 mmol) et du 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol (1 mg, 0.004mmol). La solution a été dégazée dans un tube scellé pendant 30 min, puis a été chauffée à $200\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 72 h. Une fois refroidie à température ambiante, la solution a été concentrée sous pression réduite, puis purifiée par chromatographie éclair (acétate d'éthyle-hexanes, 5:95) pour donner une huile jaune (**3.6.10**) (7 mg, 50%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 7.44\text{-}7.41$ (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 3H), 5.81-5.67 (m, 1H), 5.20-5.06 (m, 3H), 3.07 (dd, $J = 11.8$ Hz, 5.8 Hz, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.92-1.60 (m, 4H), 1.56-1.23 (m, 5H), 1.11-0.96 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ δ_{ppm} = 135.73 (CH), 131.00 (quat), 131.00 (CH), 129.02 (CH), 126.65 (CH), 116.25 (CH_2), 98.67 (CH), 83.97 (quat), 58.21 (CH), 52.23 (quat), 49.74 (CH), 38.71 (CH_2), 35.55 (CH), 33.14 (CH_2), 31.50 (CH_2), 24.72 (CH_2), 24.10 (CH_2), 21.66 (CH_2), 15.71 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) ν = 3398, 3072, 2929, 2855, 1637

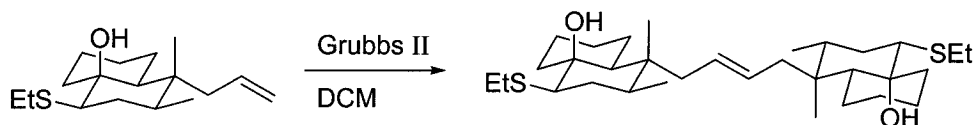
SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) : 344.5108, trouvé: 344.18043 (11.7%)



5-Allyl-4,5-diméthyl-2-phénylthio-bicyclo[4.4.0]décan-1-ol (3.6.11) Une solution du lactol **3.6.10** (53 mg, 0.16 mmol) dans le diéthylène glycol (5 ml) a été dégazée sous pression réduite pendant 45 min, puis l'hydrate d'hydrazine (0.04 ml, 0.78 mmol) a été ajouté. La solution a été chauffée à 130 °C pendant 1 h, puis elle a été refroidie à température ambiante. L'hydroxyde de potassium (87 mg, 1.56 mmol) a été ajouté, puis la solution a été chauffée à 210 °C pendant 2.5 h. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (5 ml) et la phase aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (8 x 6 ml). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 ml), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle-hexanes, 2:98) pour donner une huile incolore (**3.6.11**) (33 mg, 65%)

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 7.52-7.00 (m, 5H), 5.83-5.69 (m, 1H), 5.18-5.05 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 13.0 Hz, 4.3 Hz, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.07 (dd, J = 14.6 Hz, 7.8 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 14.6 Hz, 7.4 Hz, 1H), 1.88-1.41 (m, 11H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H)

^{13}C NMR (500 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = 137.17 (quat), 134.57 (CH), 131.28 (CH), 128.77 (CH), 126.25 (CH), 116.78 (CH_2), 74.00 (quat), 60.22 (CH), 48.33 (CH), 41.19 (CH_2), 39.66 (CH_2), 39.22 (quat), 37.34 (CH), 35.32 (CH_2), 26.58 (CH_2), 21.59 (CH_2), 21.48 (CH_2), 16.57 (CH_3), 15.32 (CH_3)



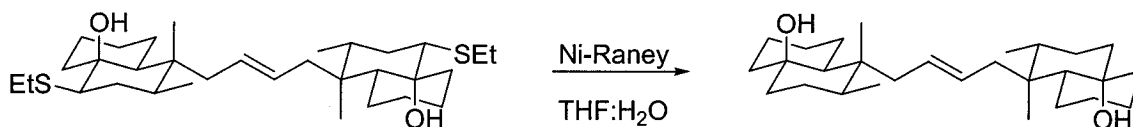
2-(éthylthio)-5-((E)-4-(2-éthylthio)-1-hydroxy-4,5-diméthyl-bicyclo[4.4.0]décan-5-yl)but-2-ène)-4,5-diméthylbicyclo[4.4.0]décan-1-ol (3.6.12) Une solution de l'alcool **3.5.14** (22 mg, 0.077 mmol) dans le dichlorométhane (2 ml) a été dégazée par des cycles de gel-dégel. Le catalyseur de Grubbs de deuxième génération (7 mg, 0.0077 mmol) a été ajouté dans un autre ballon, puis le tout a été mis sous vide et rempli avec de l'argon. La solution de l'alcool **3.5.14** a été transférée par canule dans le ballon avec le catalyseur. Le mélange réactionnel a été chauffé à reflux pendant 2 h, puis a été concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle-hexanes, 2:98) pour donner des cristaux blancs (**3.6.12**) (21 mg, 100%). ($R_f = 0.62$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 5.45\text{-}5.43$ (m, 1H), 2.60-1.12 (m, 20H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 129.0$ (CH), 74.1 (quat), 57.1 (CH), 48.7 (CH), 40.6 (CH₂), 40.2 (CH₂), 39.9 (quat), 37.9 (CH), 35.8 (CH₂), 27.62 (CH₂), 27.42 (CH₂), 22.1 (CH₂), 22.0 (CH₂), 16.9 (CH₃), 15.9 (CH₃), 15.4 (CH₃)

FT-IR (film, cm^{-1}) $\nu = 3516, 2928, 2855, 1446$

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{O}_2\text{S}_2$ (M^+) : 536.3722, trouvé: 536.3713 (2.4%)



5-((E)-4-(1-hydroxy-4,5-diméthylbicyclo[4.4.0]décan-5-yl)but-2-ène)-4,5-diméthylbicyclo[4.4.0]décan-1-ol (3.6.13) À une solution de nickel de Raney® 2800

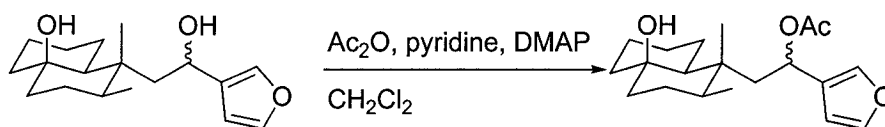
(180 mg) dans de l'eau (1 ml) a été ajoutée une solution de l'alcool **3.6.12** (9 mg, 0.017 mmol) dans du tétrahydrofurane (3 ml). Le mélange réactionnel a été chauffé à reflux pendant 18 h. La suspension a été filtrée sur célite, puis le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle-hexanes, 8:92) pour obtenir des cristaux blancs (**3.6.13**) (7 mg, 98%). ($R_f = 0.50$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 3.40\text{-}3.38$ (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.60-1.28 (m, 12H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 128.9$ (CH), 71.1 (quat), 47.4 (CH), 42.5 (CH_2), 41.5 (CH_2), 40.4 (CH_2), 39.8 (quat), 37.3 (CH), 27.2 (CH_2), 26.8 (CH_2), 21.7 (CH_2), 21.4 (CH_2), 16.9 (CH_3), 16.0 (CH_3)

FT-IR (film, cm^{-1}) $\nu = 3491, 2926, 2858, 1446$

SMHR (EI, m/z) l'ion n'est pas stable



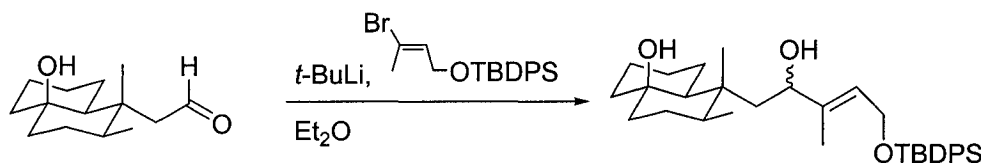
1-(furan-3-yl)-2-(1-hydroxy-4,5-diméthylbicyclo[4.4.0]décan-5-yl)acétate d'éthyle (3.6.14) L'acétate anhydre (0.633 mmol, 0.06 ml) a été ajouté à une solution de l'alcool **3.6.6** (0.038 mmol, 11 mg) dans la pyridine (0.8 ml) et le dichlorométhane (3 ml). Après une journée d'agitation, du 4-(méthylamino)pyridine (0.082 mmol, 10 mg) a été ajouté. Après six heures d'agitation, une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 ml) a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (10:90, acétate d'éthyle:hexanes) pour donner une huile jaune (**3.6.14**) (10 mg, 80%). ($R_f = 0.48$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = Mélange de diastéréoisomère : 7.28-7.28 (m, 1H), 7.25-7.25 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.28-6.26 (m, 2H), 6.17-6.13 (m, 2H), 2.14 (dd, $J = 15.9$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 15.6$ Hz, 7.4 Hz, 1H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60-1.12 (m, 26H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} = Composé A: 169.3 (quat), 143.3 (CH), 140.0 (CH), 128.3 (quat), 109.1 (CH), 71.1 (quat), 64.8 (CH), 47.4 (CH), 42.3 (CH₂), 41.9 (CH₂), 41.3 (CH₂), 39.3 (quat), 38.0 (CH), 26.9 (CH₂), 26.6 (CH₂), 21.6 (CH₂), 21.5 (CH₂), 20.6 (CH₃), 17.2, (CH₃), 16.4 (CH₃) Composé B: 169.3 (quat), 143.3 (CH), 140.0 (CH), 128.1 (quat), 109.0 (CH), 71.1 (quat), 64.6 (CH), 47.8 (CH), 42.6 (CH₂), 41.9 (CH₂), 41.2 (CH₂), 39.3 (quat), 37.4 (CH), 27.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 21.8 (CH₂), 21.7 (CH₂), 20.9 (CH₃), 17.1 (CH₃), 16.0 (CH₃)

FT-IR (film, cm^{-1}) $\nu = 3535, 3148, 2937, 2858, 1735, 1449$

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$ ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$): 274.1933, trouvé: 274.1890 (7.1%)



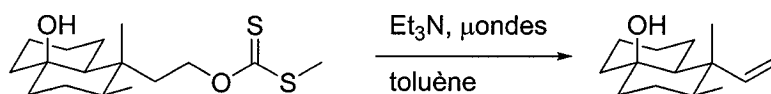
5-(2-(furan-3-yl)-2-hydroxyéthyl)-4,5-diméthylbicyclo[4.4.0]décan-1-ol (3.7.4) Le *tert*-butyllithium (1.4 M, 0.84 mL) a été ajouté à une solution de **3.2.3** (231 mg, 0.60 mmol) dans l'éther diéthylique (4 mL) à -78 °C. Après quinze minutes d'agitation, une solution de l'aldéhyde **3.4.1** (0.148 mmol, 33 mg) dans l'éther diéthylique (2 mL) a été ajoutée. Après deux heures à -20 °C, une solution saturée de chlorure d'ammonium (6 mL) a été ajoutée. La phase aqueuse a été extraite avec l'acétate d'éthyle (3 x 6 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (10:90, acétate d'éthyle:hexanes) afin de former une huile jaune (**3.7.4**) (36 mg, 60%).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ_{ppm} = mélange de diastéréoisomères 7.90-7.87 (m, 8H), 7.31-7.30 (m, 12H), 5.77-5.71 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 4H), 4.01-3.94 (m, 2H), 2.01-1.30 (m, 38H), 1.26 (s, 18H), 1.18-1.17 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

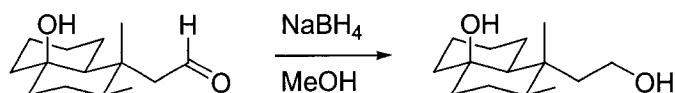
¹³C NMR (500 MHz, C₆D₆) δ_{ppm} = mélange de diastéréoisomères: 141.5 (quat), 141.2 (quat), 135.8 (CH), 135.8 (CH), 134.2 (quat), 134.1 (quat), 134.1 (quat), 134.1 (quat), 129.8 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 124.0 (CH), 123.7 (CH), 73.9 (CH), 73.4 (CH), 71.4 (quat), 71.3 (quat), 61.0 (CH₂), 47.6 (CH), 47.5 (CH), 42.6 (CH₂), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 42.2 (CH₂), 41.4 (CH₂), 41.4 (CH₂), 39.1 (quat), 39.1 (quat), 37.8 (CH), 37.4 (CH), 36.6 (quat), 27.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.9 (CH₃), 22.1 (CH₂), 21.9 (CH₂), 21.8 (CH₂), 19.2 (quat), 17.5 (CH₃), 17.3 (CH₃), 16.8 (CH₃), 16.3 (CH₃), 11.7 (CH₃), 11.5 (CH₃)

FT-IR (film, cm⁻¹) ν = 3457, 3070, 3050, 2933, 2862, 1473

SMHR (EI, m/z) l'ion n'est pas stable



4,5-diméthyl-5-vinylbicyclo[4.4.0]décan-1-ol (3.7.7) De la triéthylamine (0.215 mmol, 0.03 mL) a été ajoutée à une solution de xanthate **3.7.12** (0.022 mmol, 7 mg) dans le toluène (3 mL), puis a été dégazée avec de l'argon pendant trente minutes. Le mélange a été chauffé au four à micro-ondes à 200 °C pendant trente heures. (*R_f* = 0.64 dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)



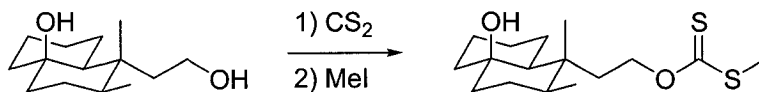
5-(2-hydroxyéthyl)-4,5-diméthylbicyclo[4.4.0]décan-1-ol (3.7.10) Le borohydrure de sodium 0.142 mmol, 5 mg) a été ajouté à une solution de l'aldéhyde **3.4.1** (0.095 mmol, 21 mg) dans le méthanol (3 ml) à 0 °C. Après deux heures d'agitation, une solution saturée de chlorure d'ammonium (3 ml) a été ajoutée au mélange réactionnel et la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 3 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées, puis séchées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (5:95, acétate d'éthyle:hexanes) pour donner une huile jaune (**3.7.10**) (16mg, 76%). ($R_f = 0.15$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) $\delta_{ppm} = 3.50-3.37$ (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.63-1.03 (m, 14H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

¹³C NMR (500 MHz, C₆D₆) $\delta_{ppm} = 71.0$ (quat), 58.2 (CH₂), 48.0 (CH), 42.3 (CH₂), 41.2 (CH₂), 40.1 (CH₂), 38.5 (quat), 37.8 (CH), 27.1 (CH₂), 26.8 (CH₂), 21.7 (CH₂), 21.5 (CH₂), 17.3 (CH₃), 16.2 (CH₃)

FT-IR (film, cm⁻¹) $\nu = 3391, 2921, 2858, 1449$

SMHR (EI, m/z) calculée pour C₁₄H₂₄O (M⁺ - H₂O): 208.1827, trouvé: 208.1870 (6.5%)



O-2-(1-hydroxy-4,5-diméthylbicyclo[4.4.0]décan-5-yl)-éthyl-S-

méthylcarbonodithioate (3.7.12) L'hydrure de sodium (0.292 mmol, 7 mg) a été ajouté à une solution de l'alcool **3.7.10** (0.049 mmol, 11 mg) dans le tétrahydrofuranne (3 ml). Le disulfure de carbone (0.146 mmol, 0.01 ml) a été ajouté, puis la réaction a été agitée pendant deux heures. L'iodure de méthyle (0.146 mmol, 0.01 ml) a été ajouté au mélange réactionnel, puis la réaction a été agitée pendant deux heures. Une solution

saturée de chlorure d'ammonium (4 ml) a été ajoutée à la réaction, puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 4 ml). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (3:97, acétate d'éthyle:hexanes) pour donner une huile jaune (**3.7.12**) (12 mg, 74%). ($R_f = 0.57$ dans 20:80, acétate d'éthyle:hexanes)

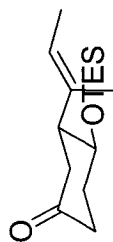
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 4.62\text{-}4.58$ (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.77-1.91 (m, 16 H), 0.86 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta_{\text{ppm}} = 216.4$ (quat), 70.9 (quat), 70.7 (CH_2), 48.0 (CH), 42.2 (CH_2), 41.1 (CH_2), 38.7 (quat), 37.8 (CH), 34.8 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.7 (CH_2), 21.6 (CH_2), 21.6 (CH_2), 18.7 (CH_3), 17.0 (CH_3), 16.1 (CH_3)

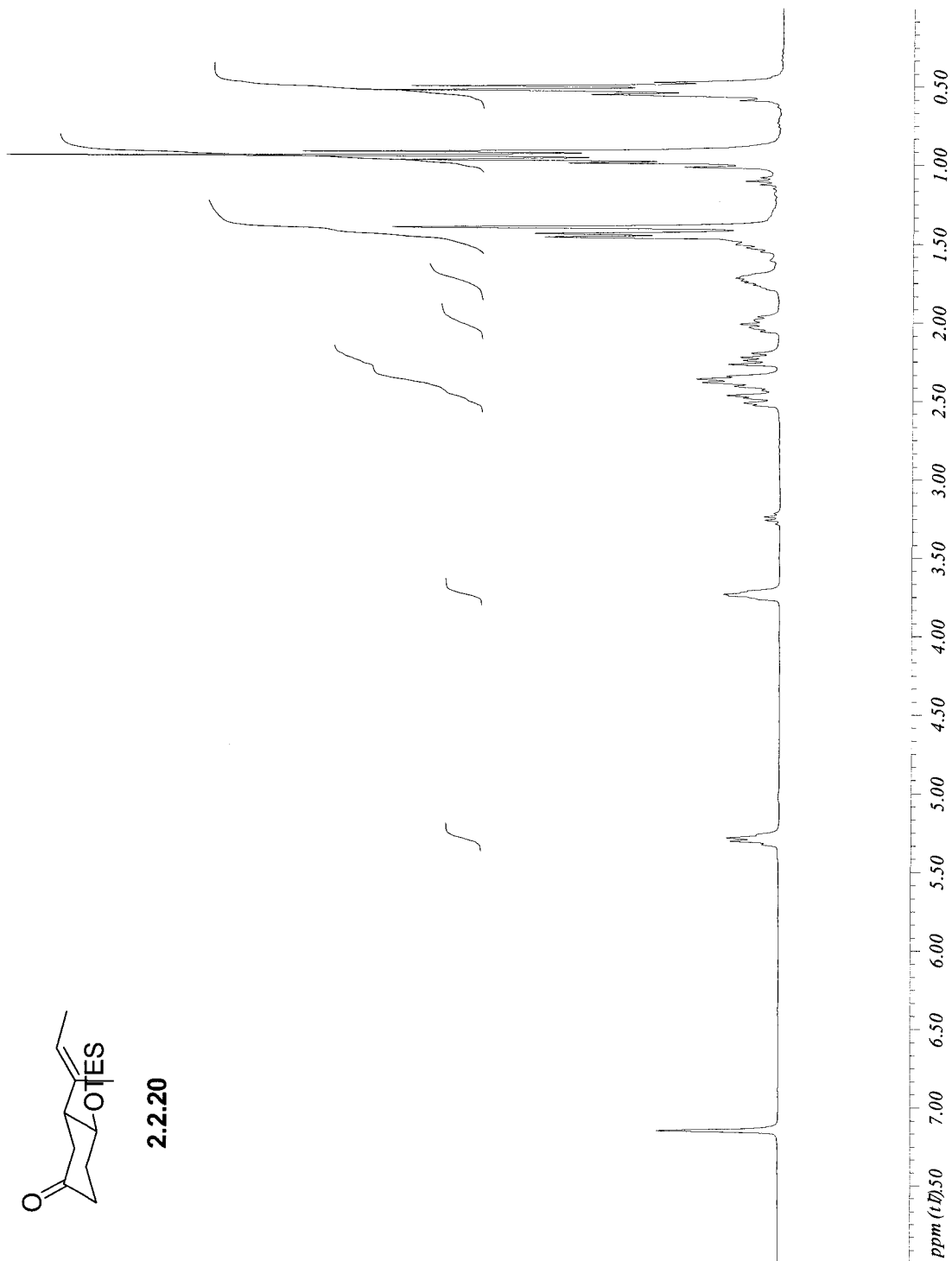
FT-IR (film, cm^{-1}) $\nu = 3504, 2929, 2858, 1446$

SMHR (EI, m/z) calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ ($\text{M}^+ - \text{HOC(S)SCH}_3$): 208.1827, trouvé: 208.1850 (100.0%)

Annexes

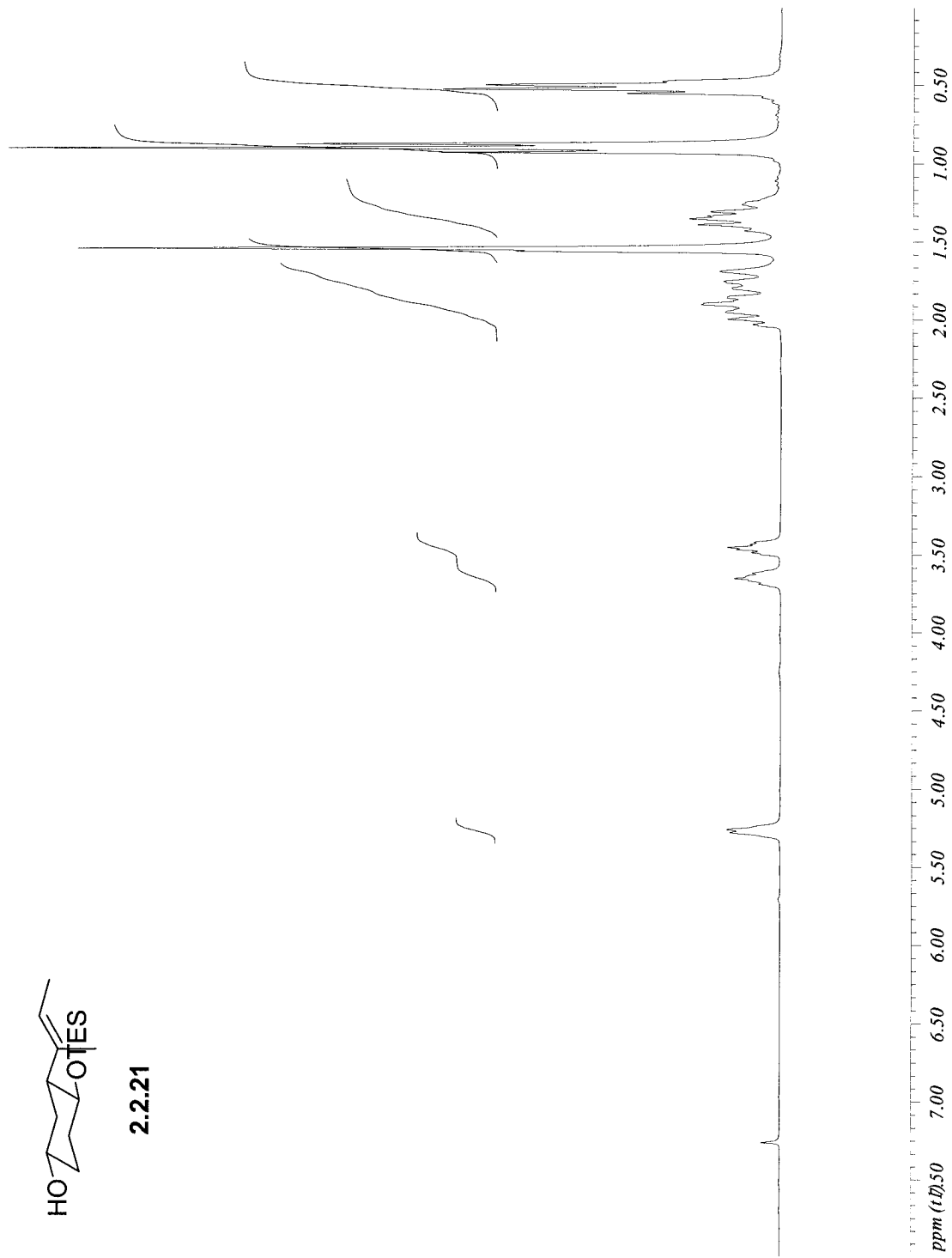


2.2.20



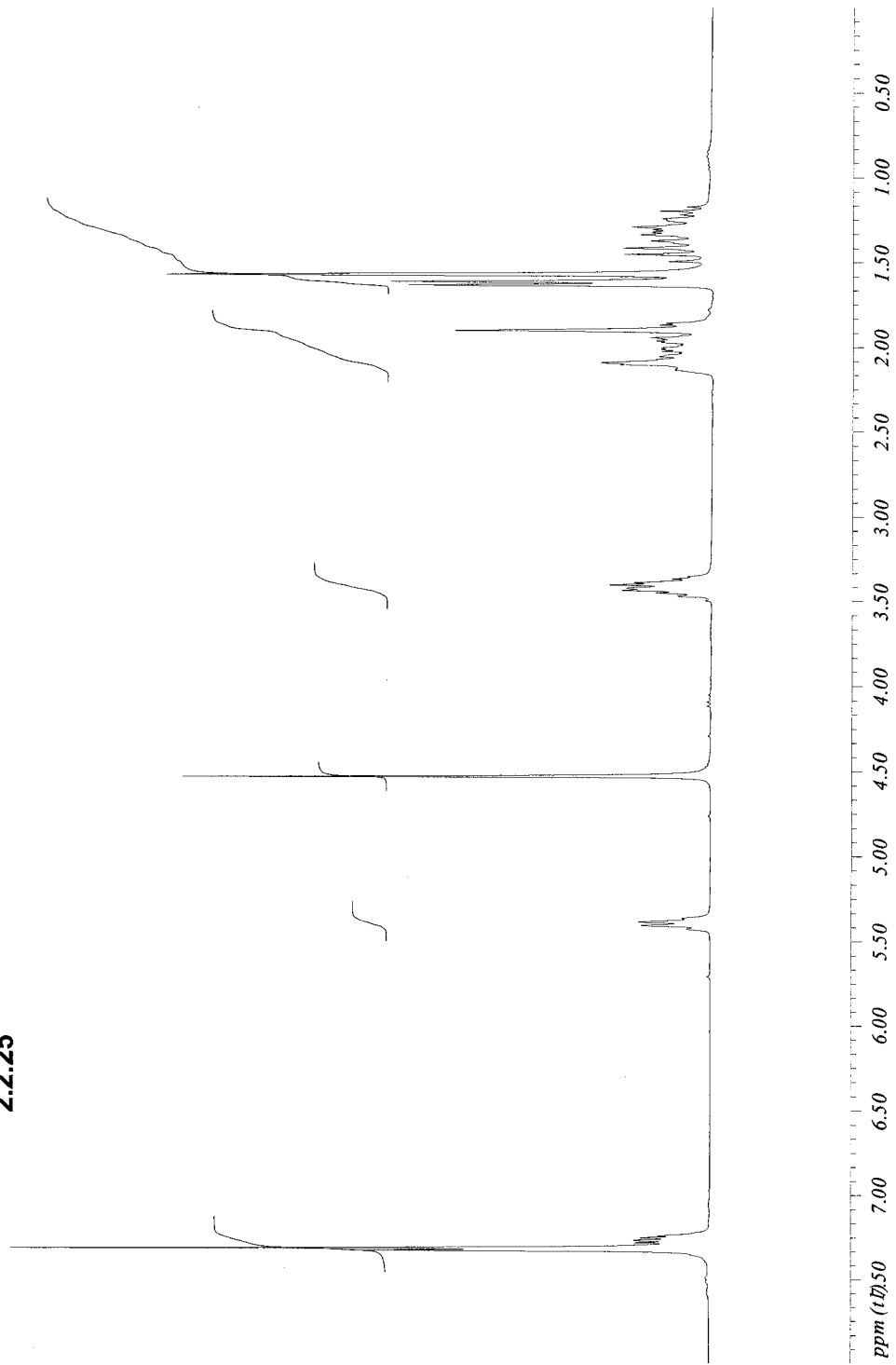


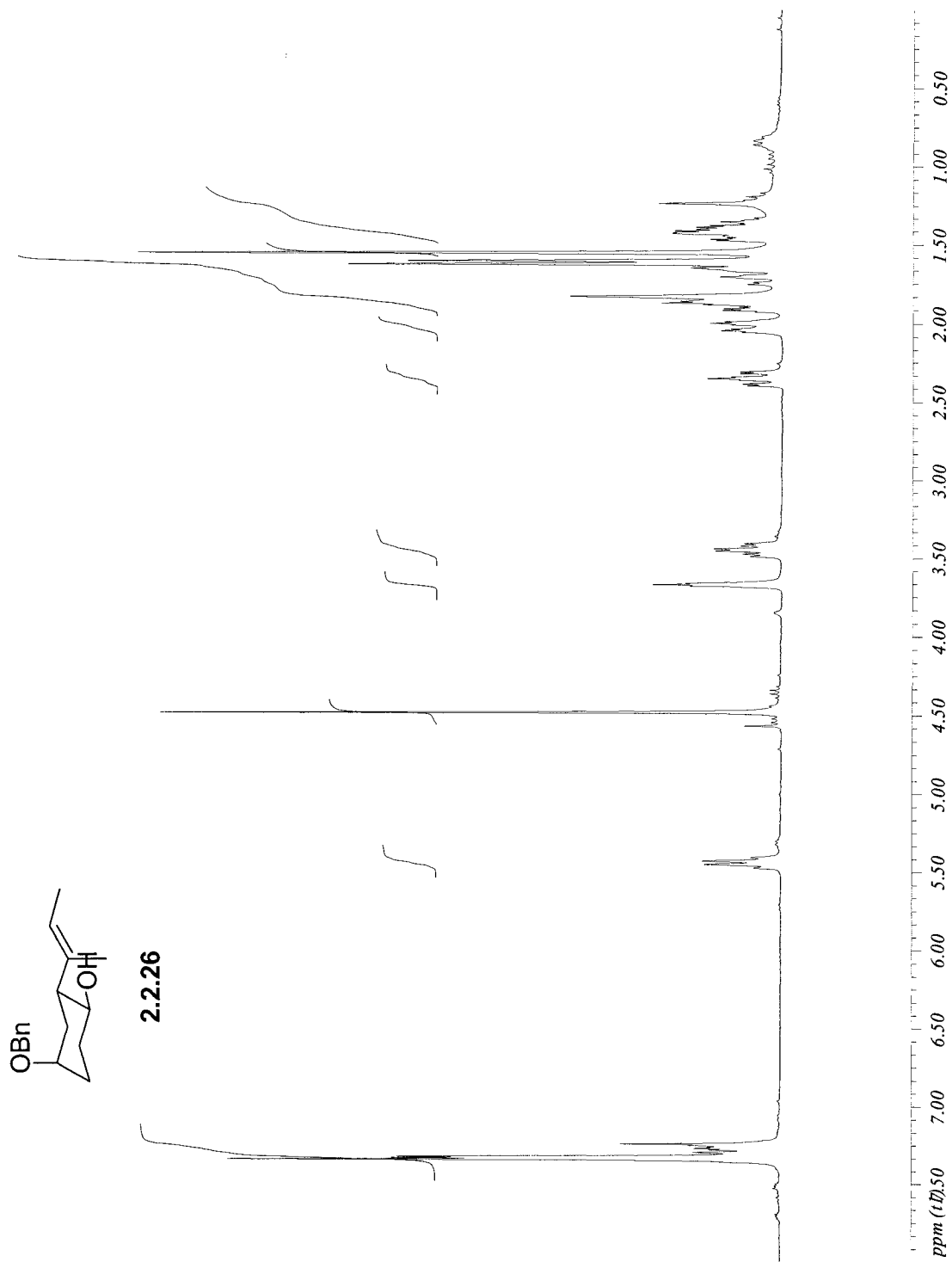
2.2.21

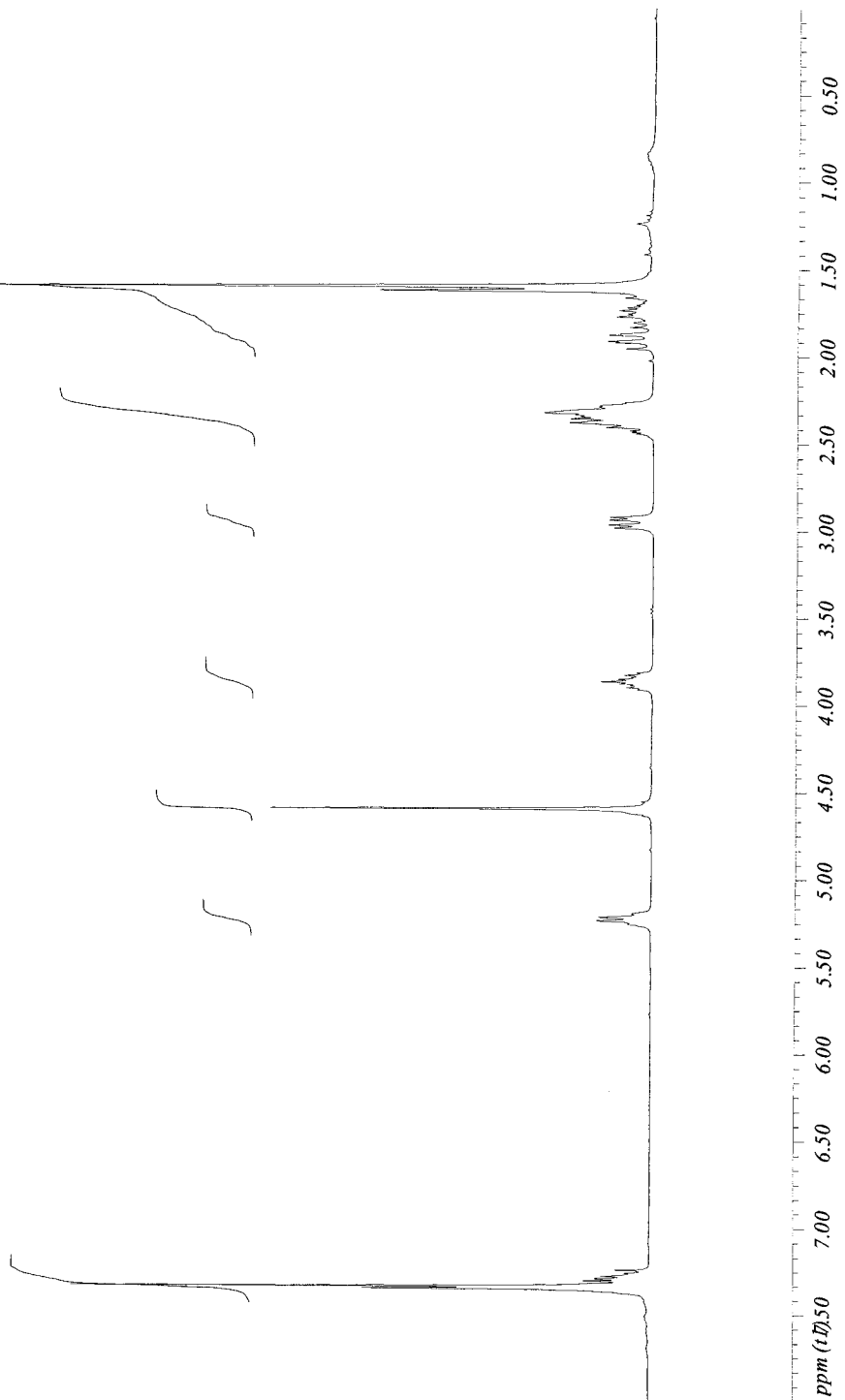
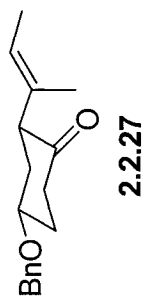


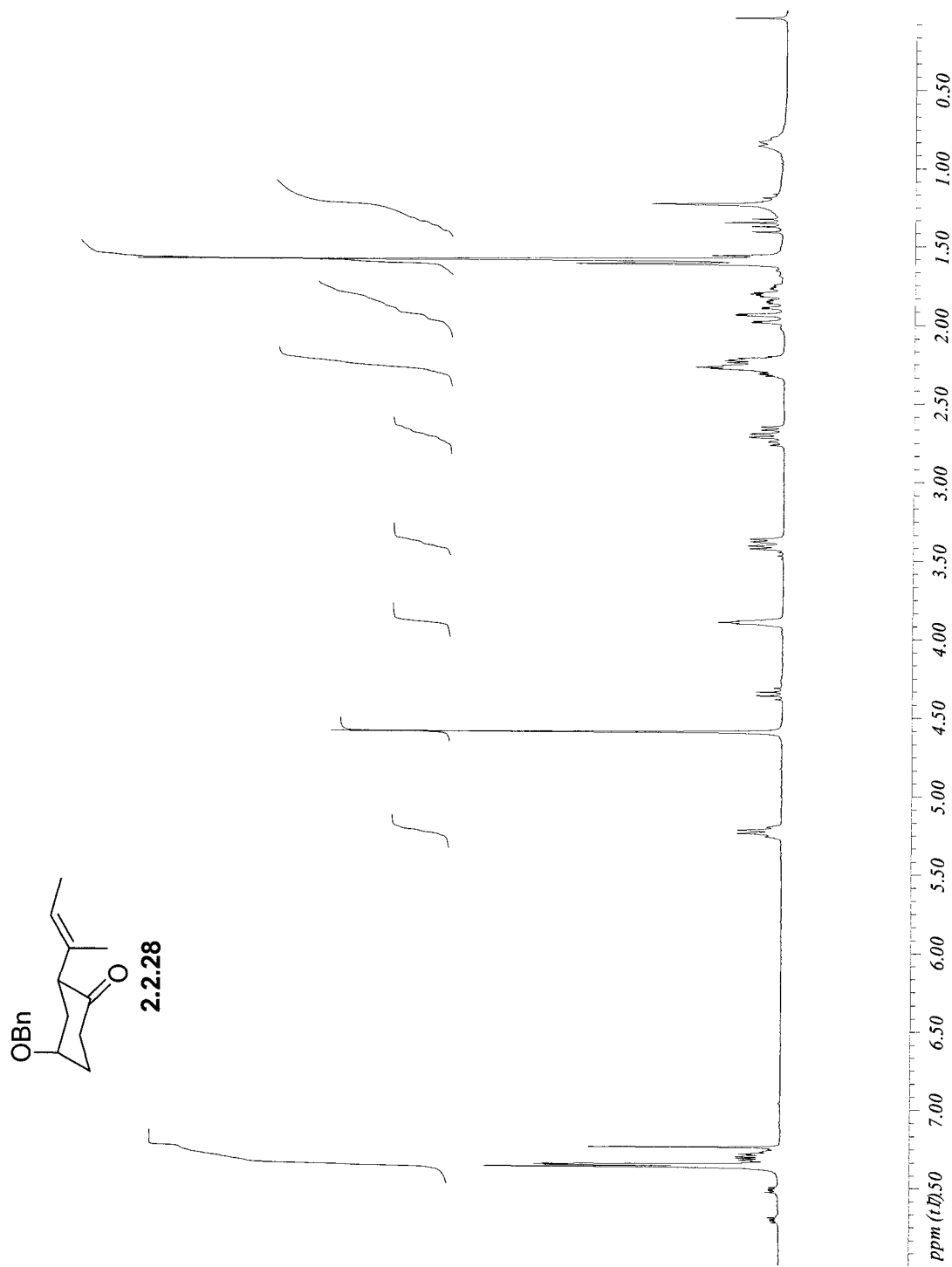


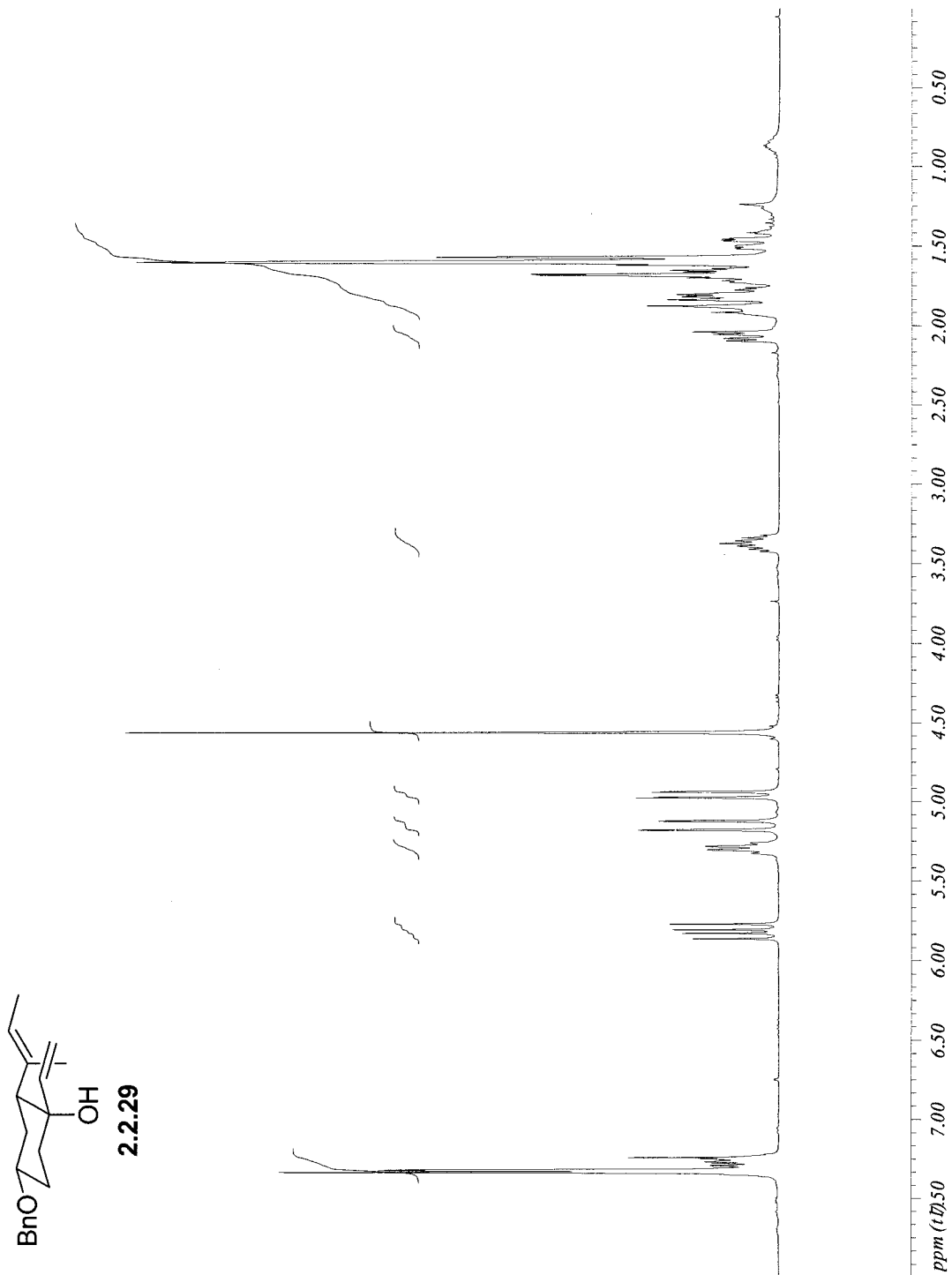
2.2.25

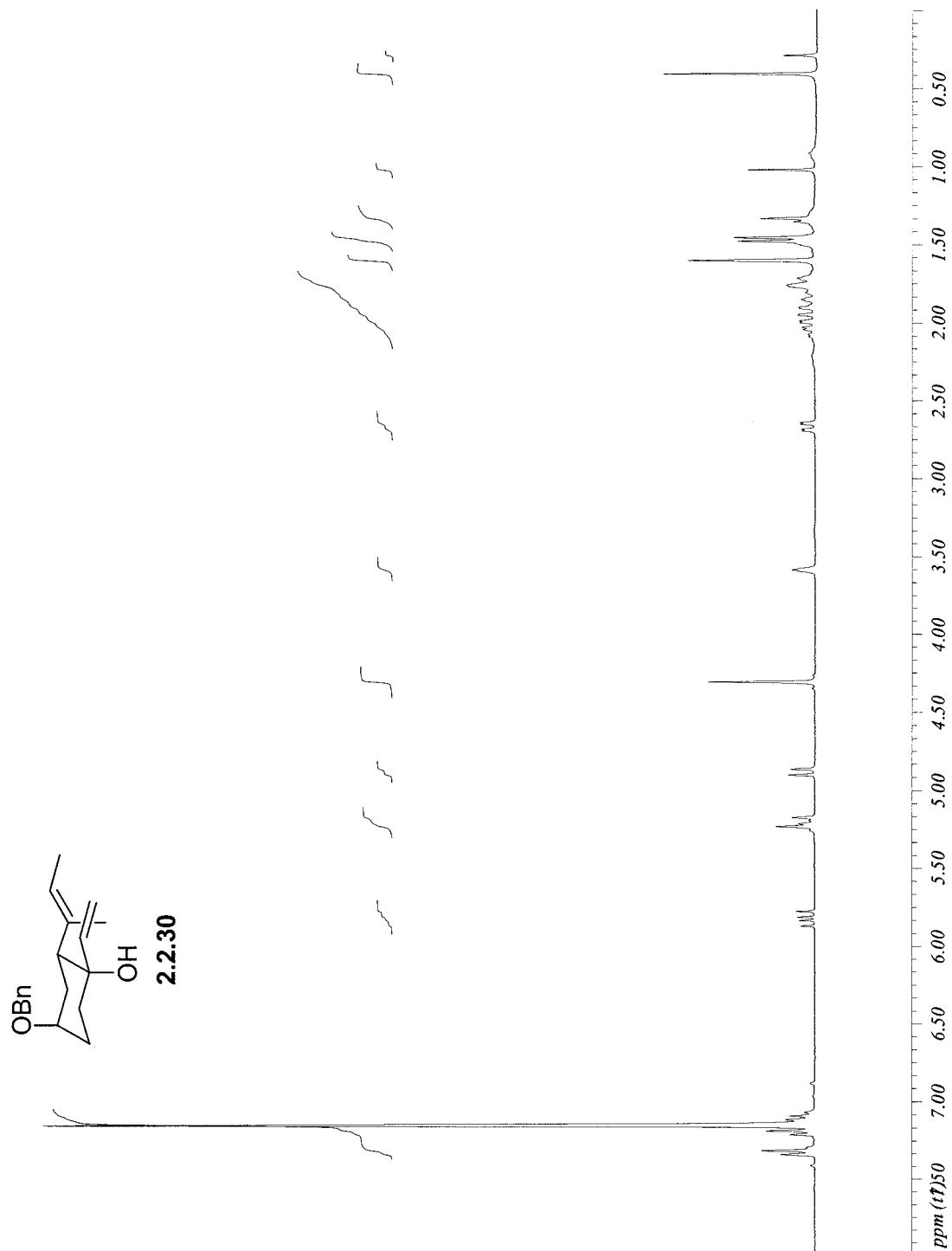


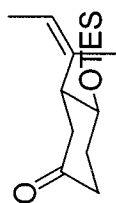




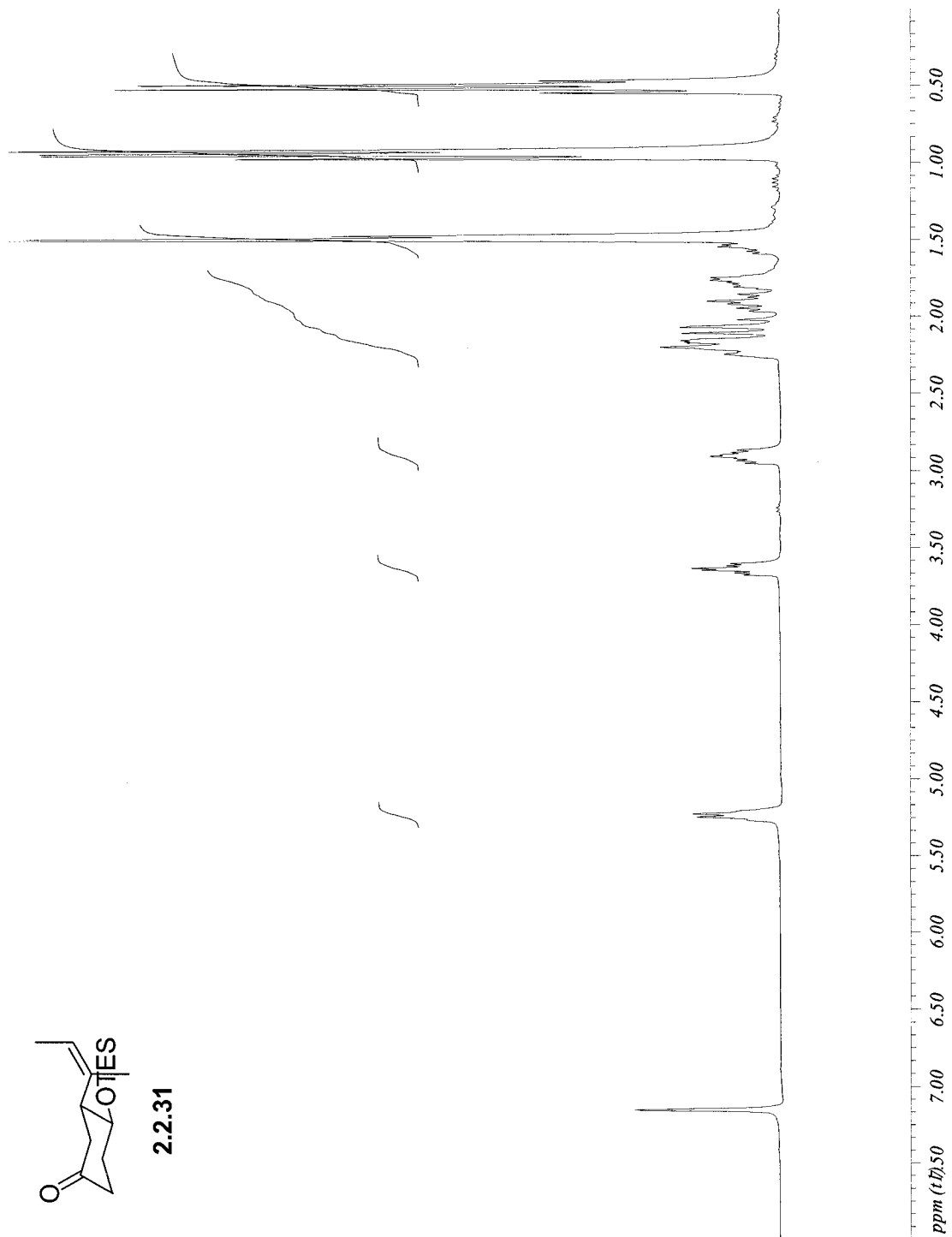






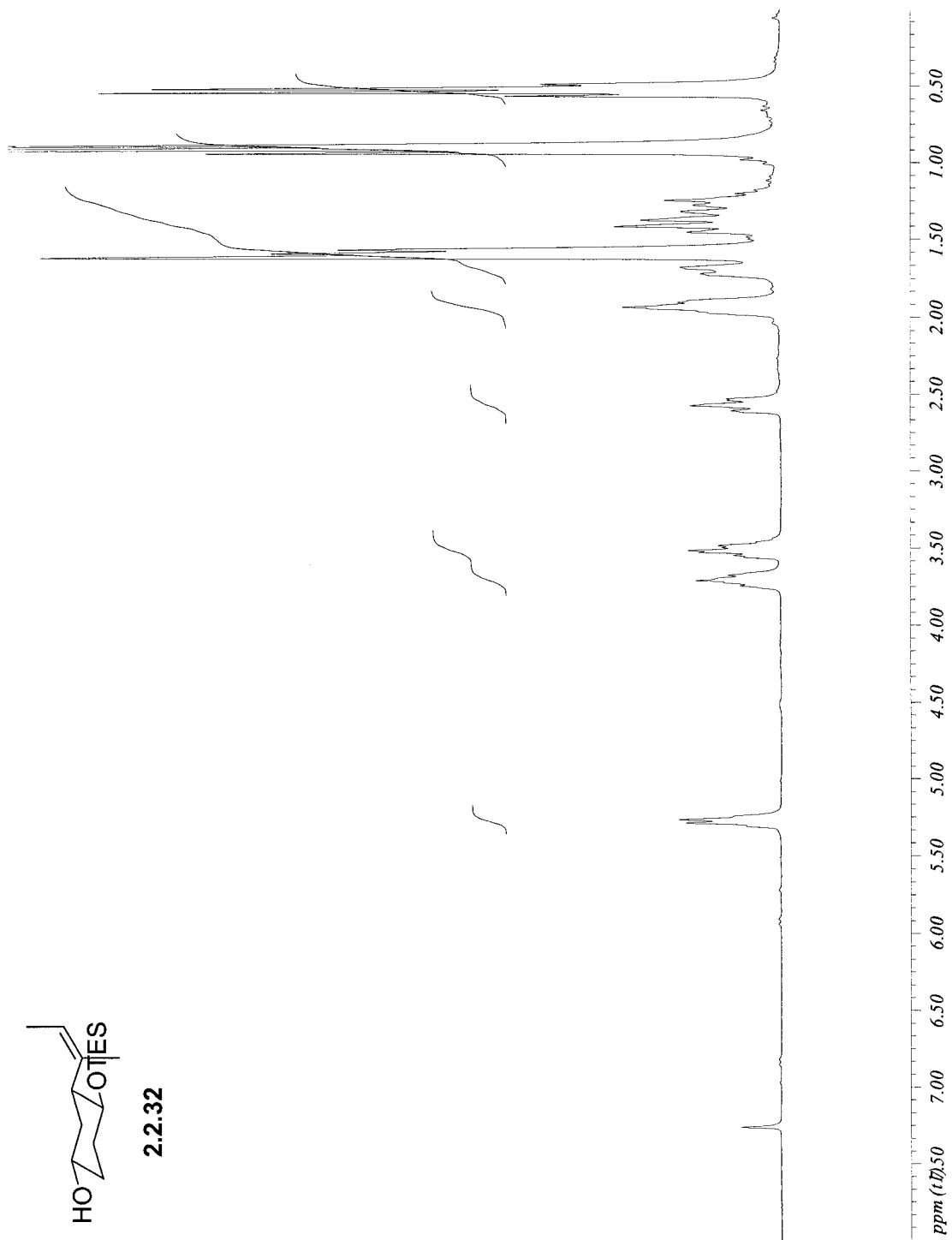


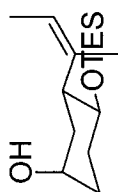
2.2.31



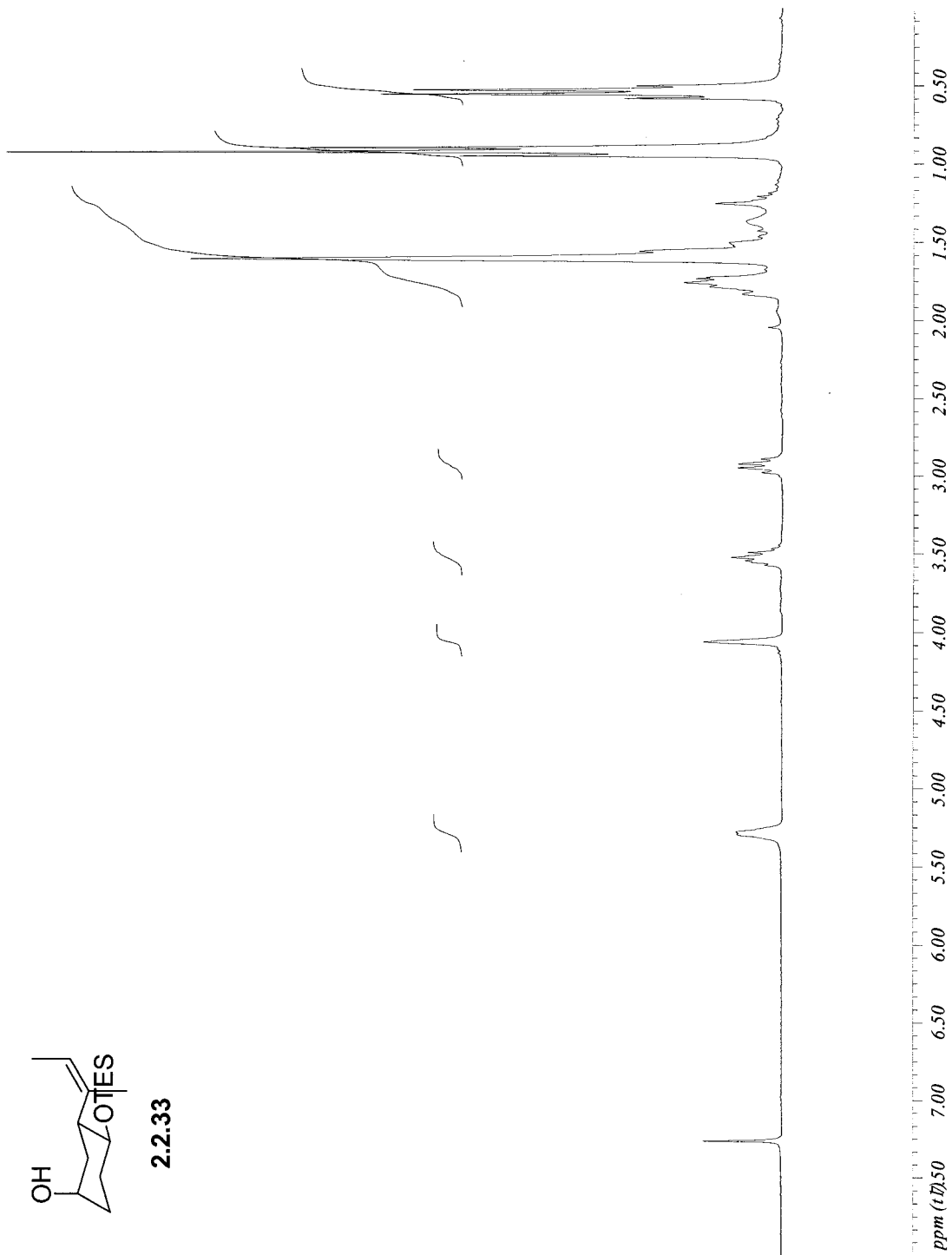


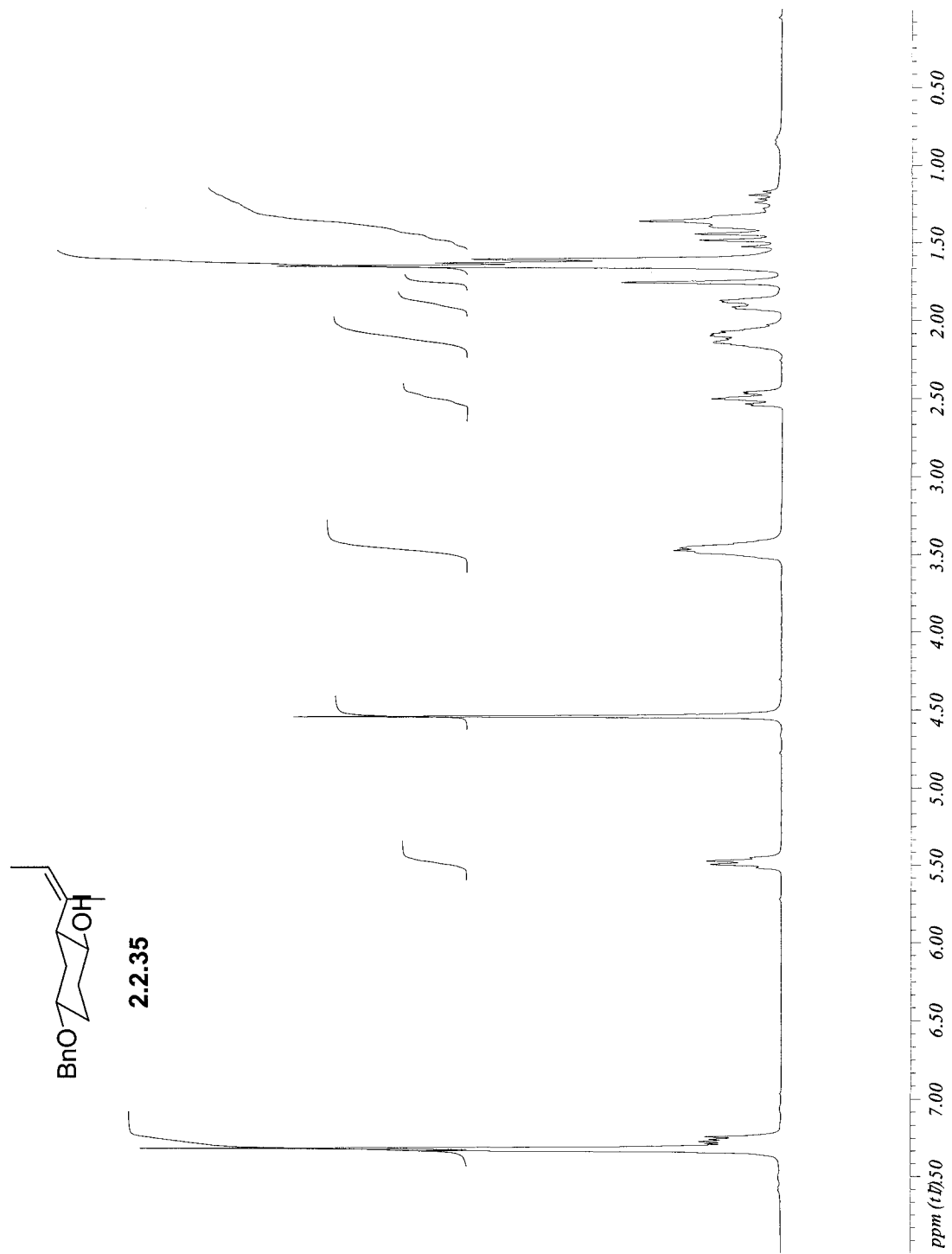
2.2.32

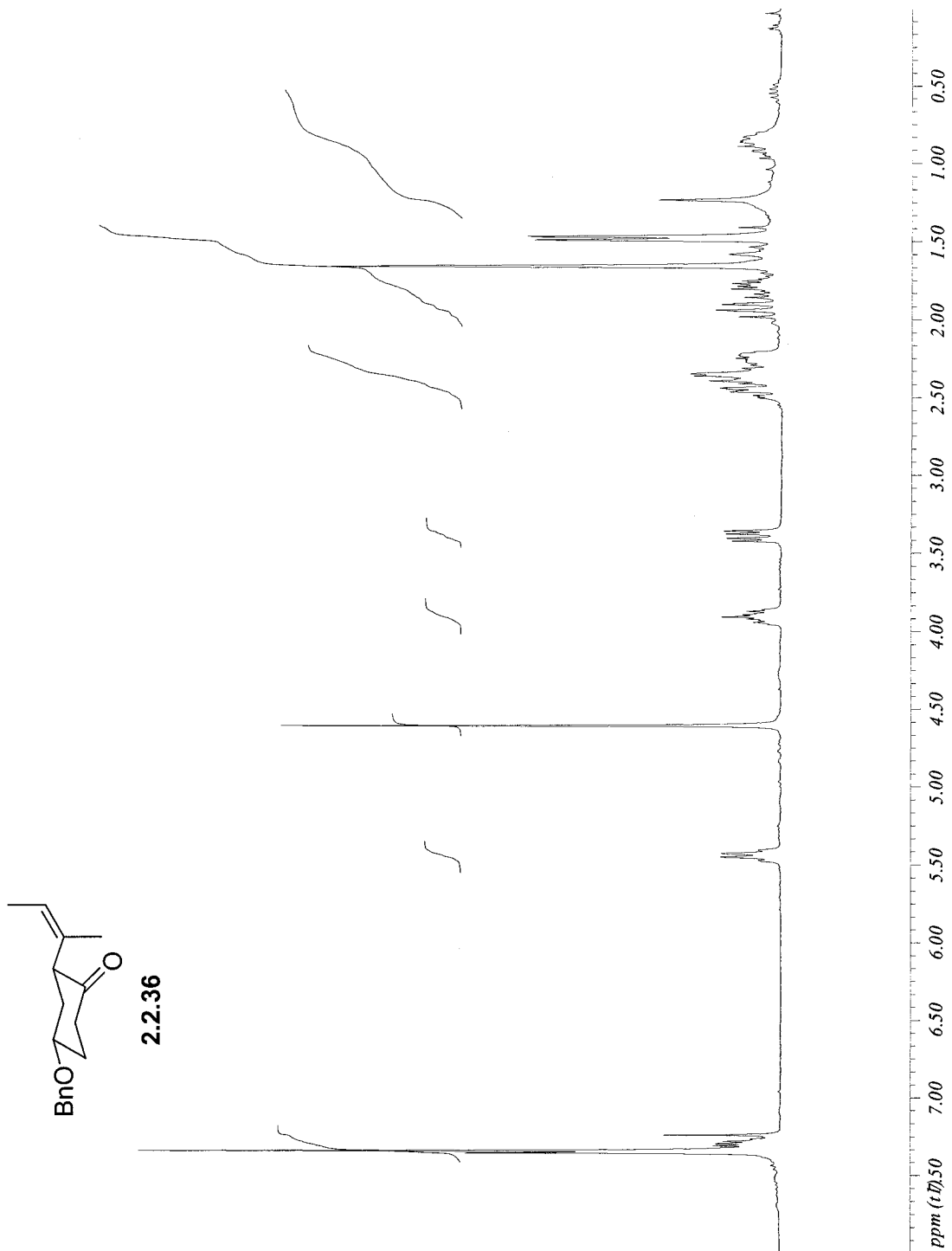


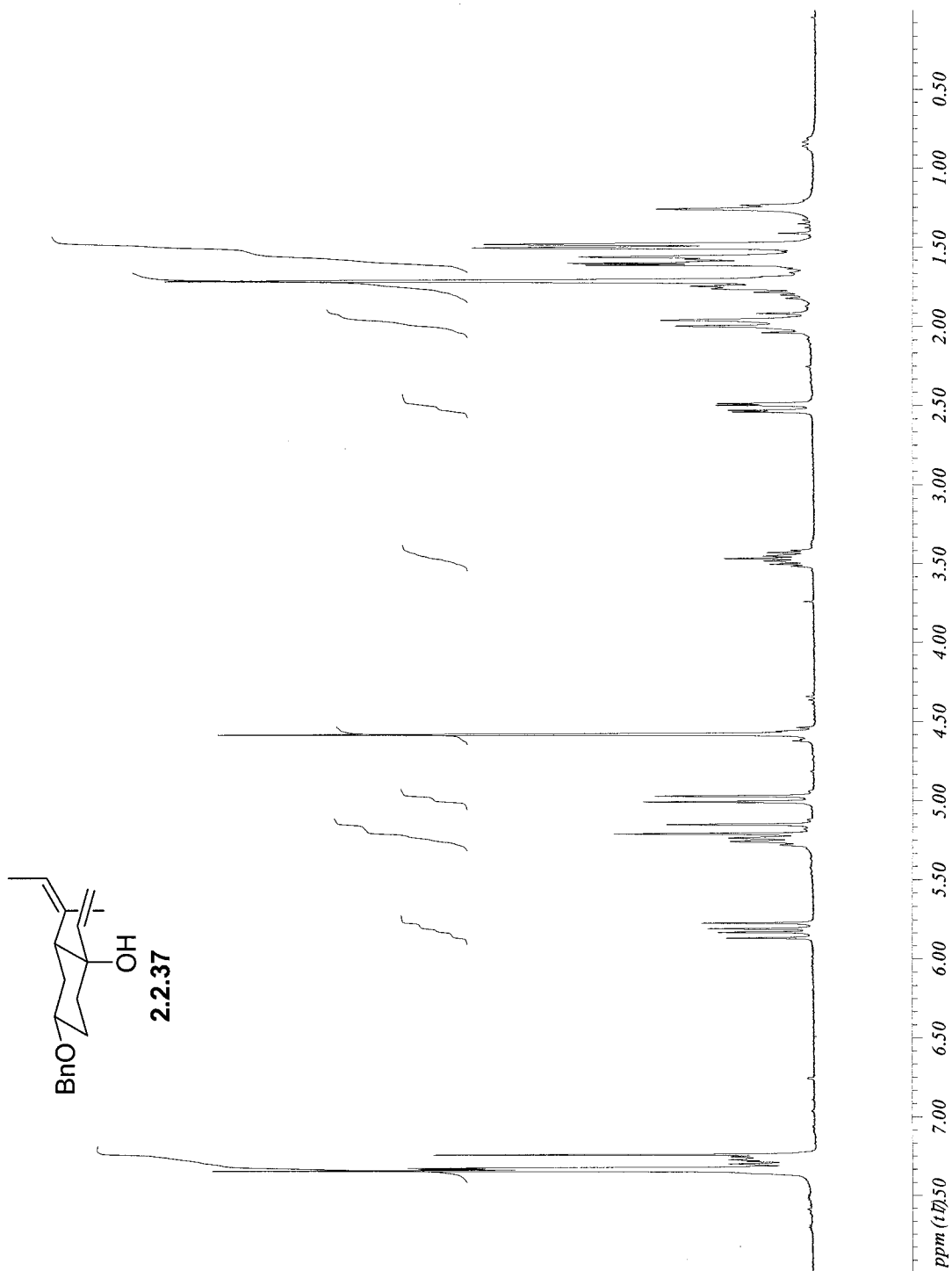


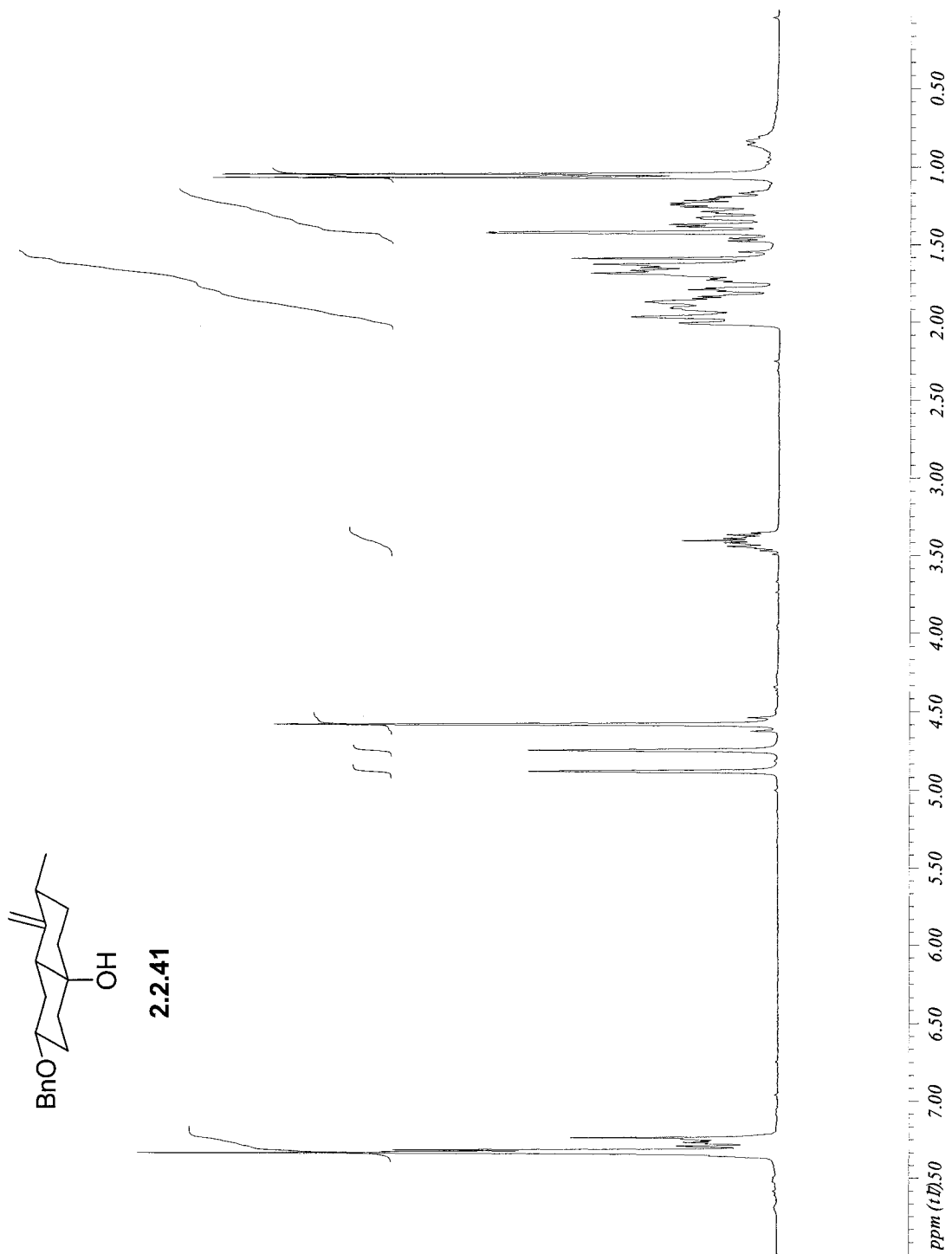
2.2.33

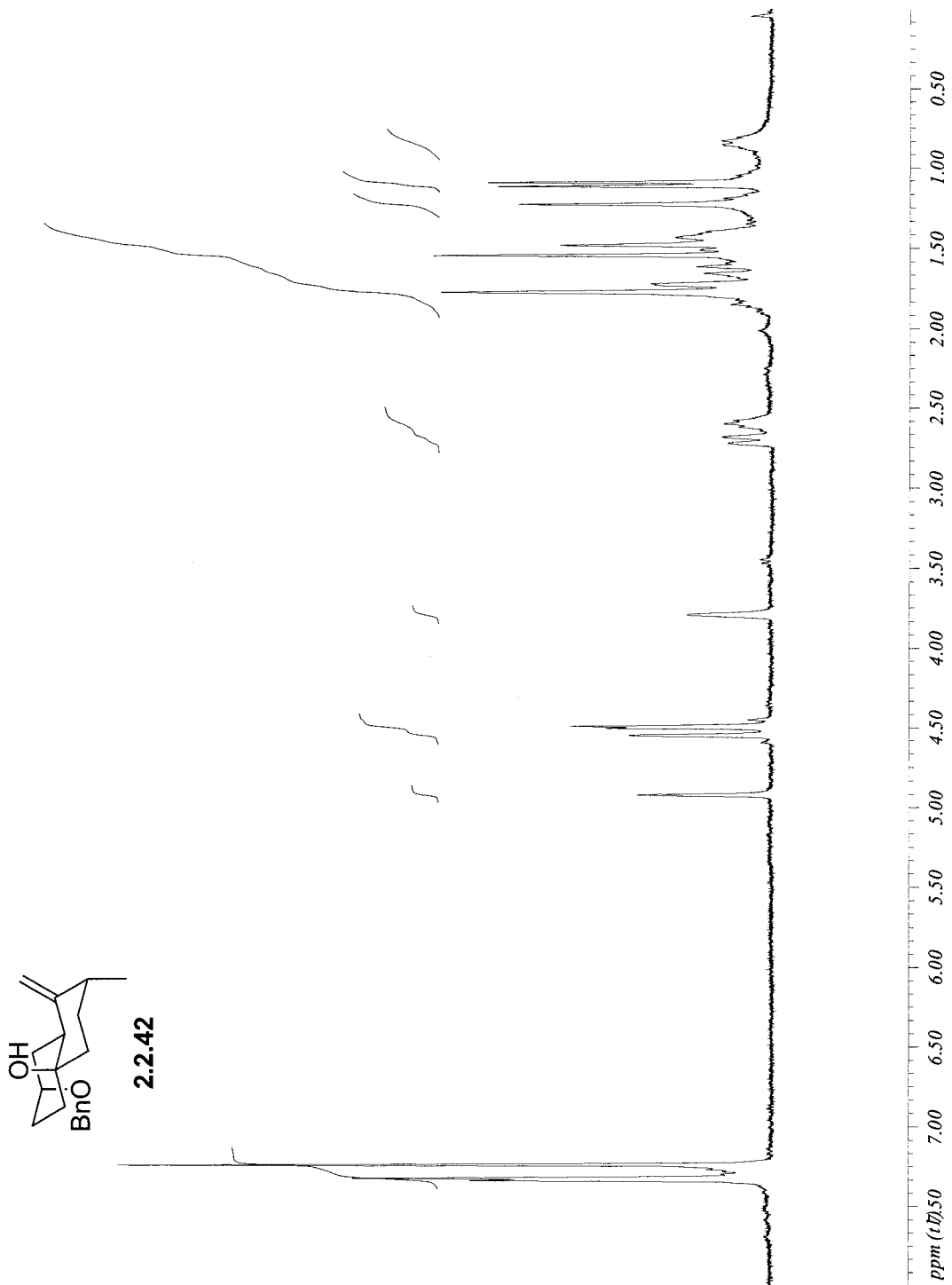


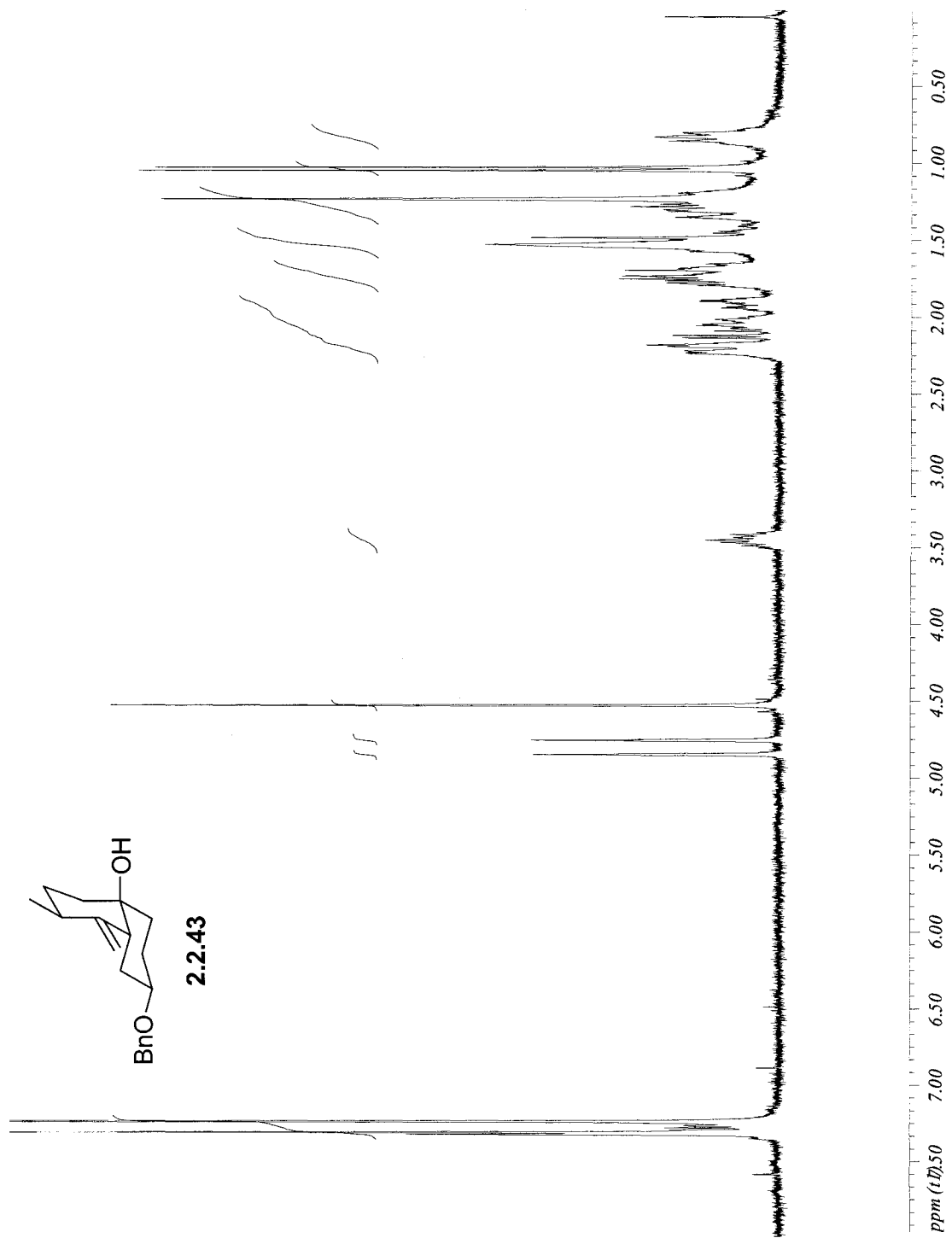




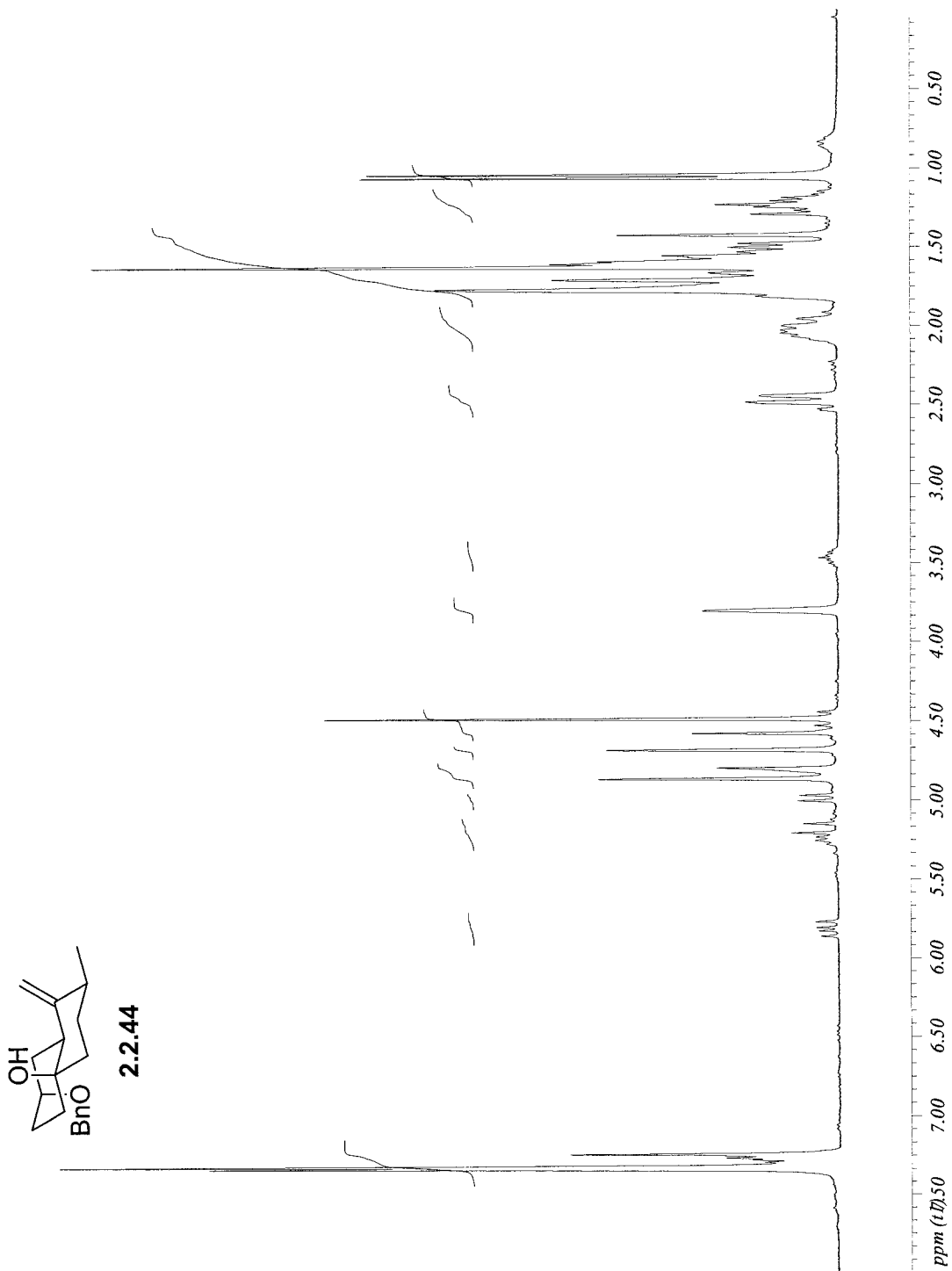


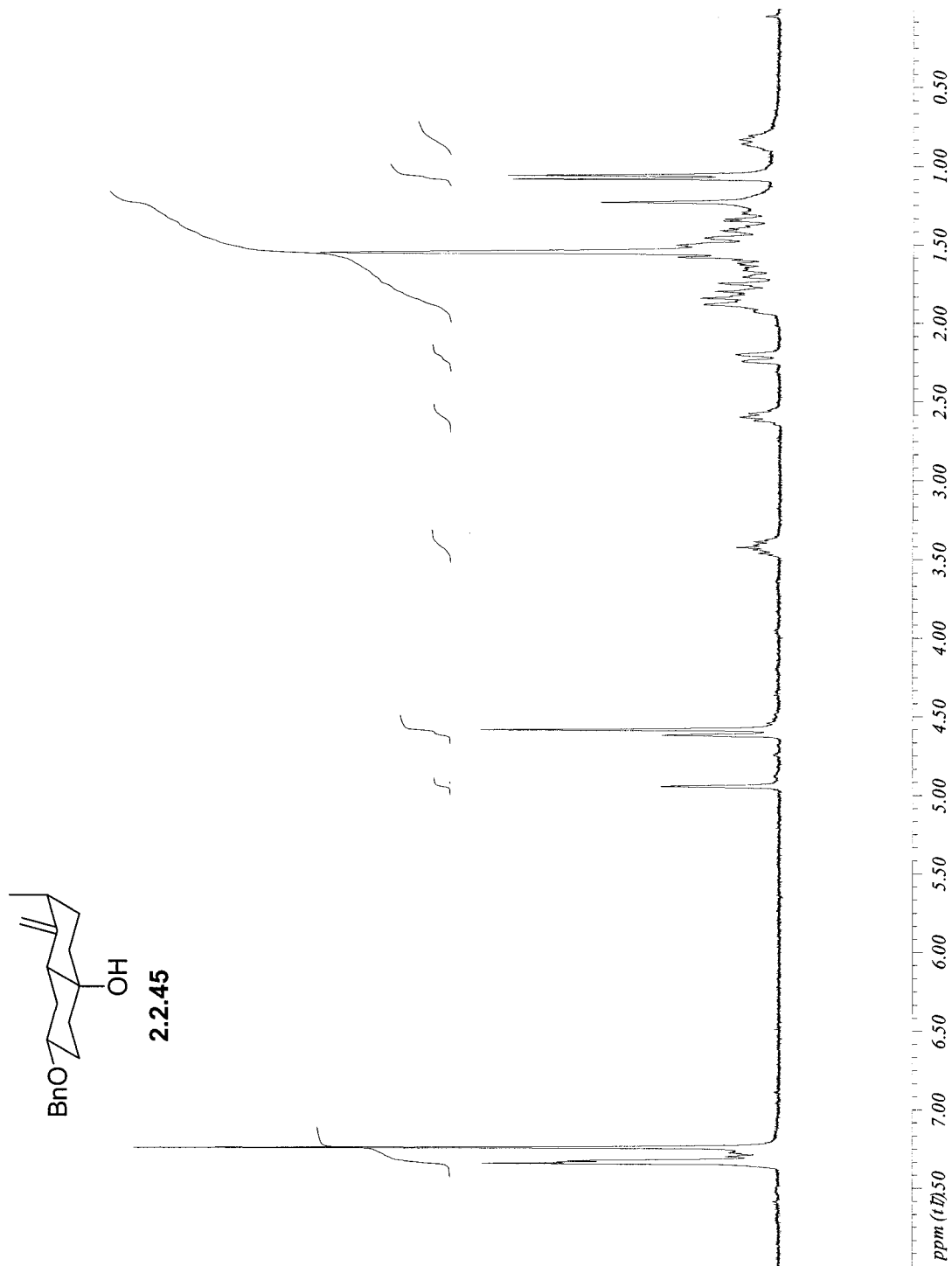


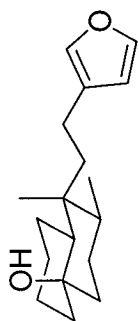




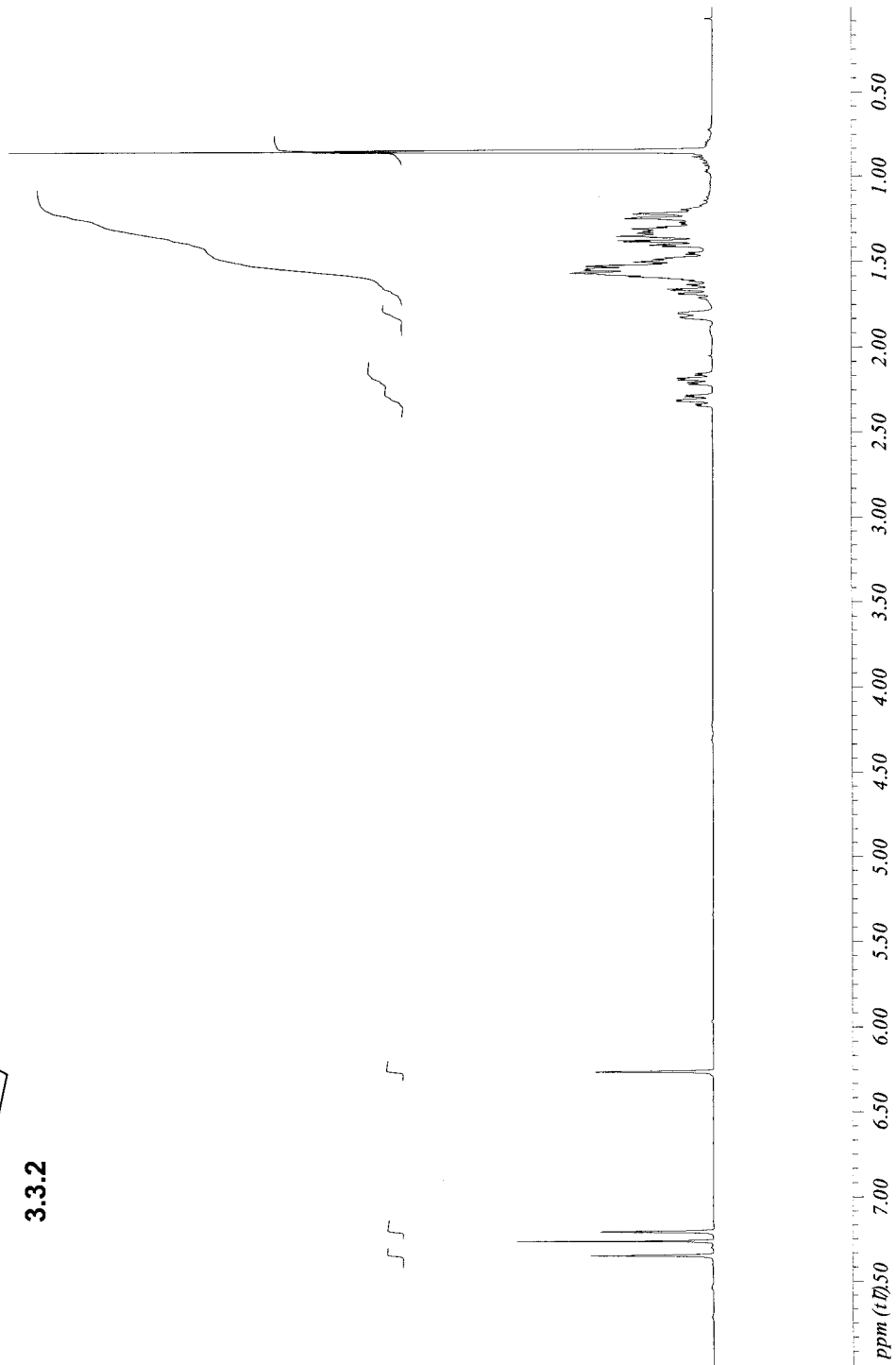
Ce spectre contient des impuretés

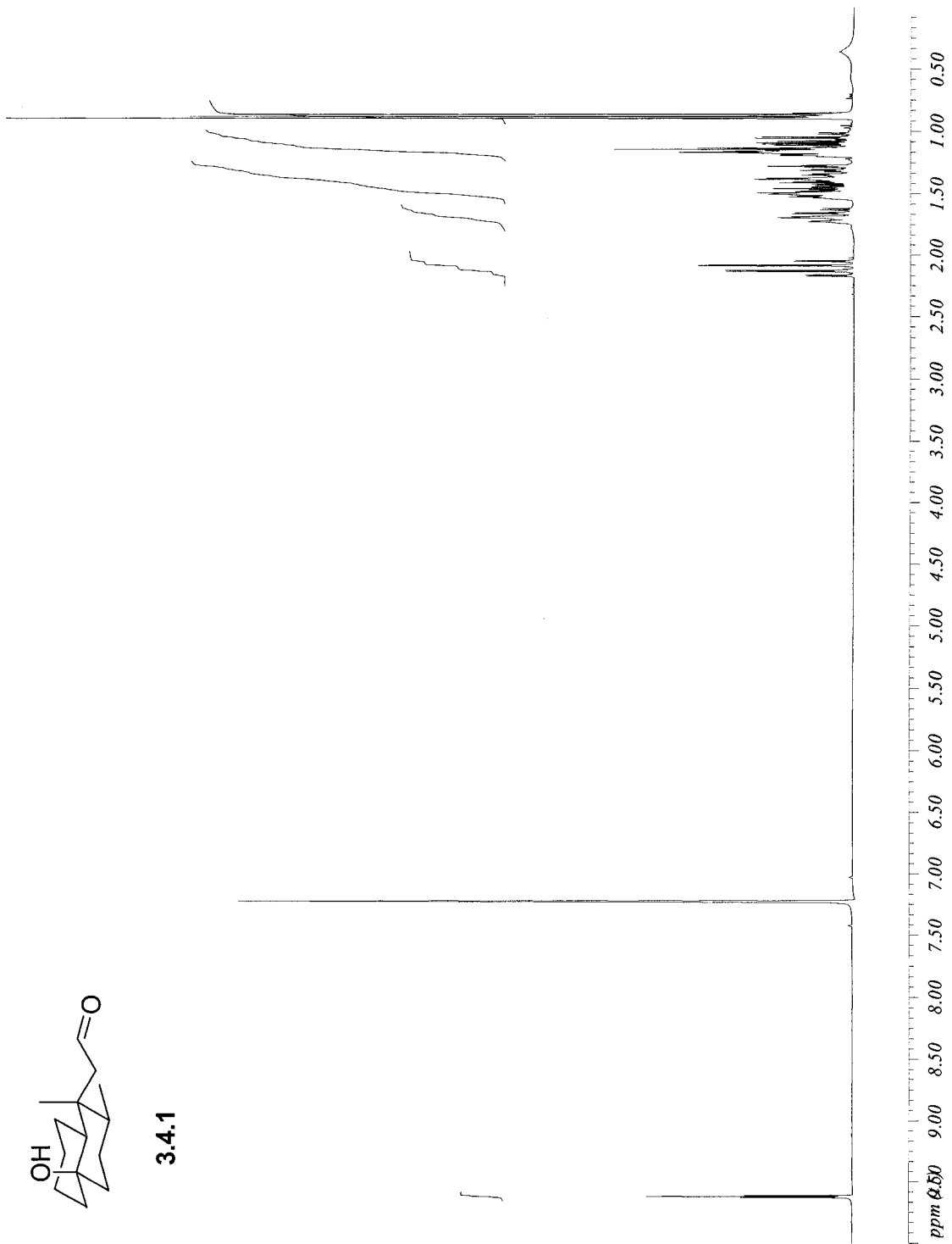


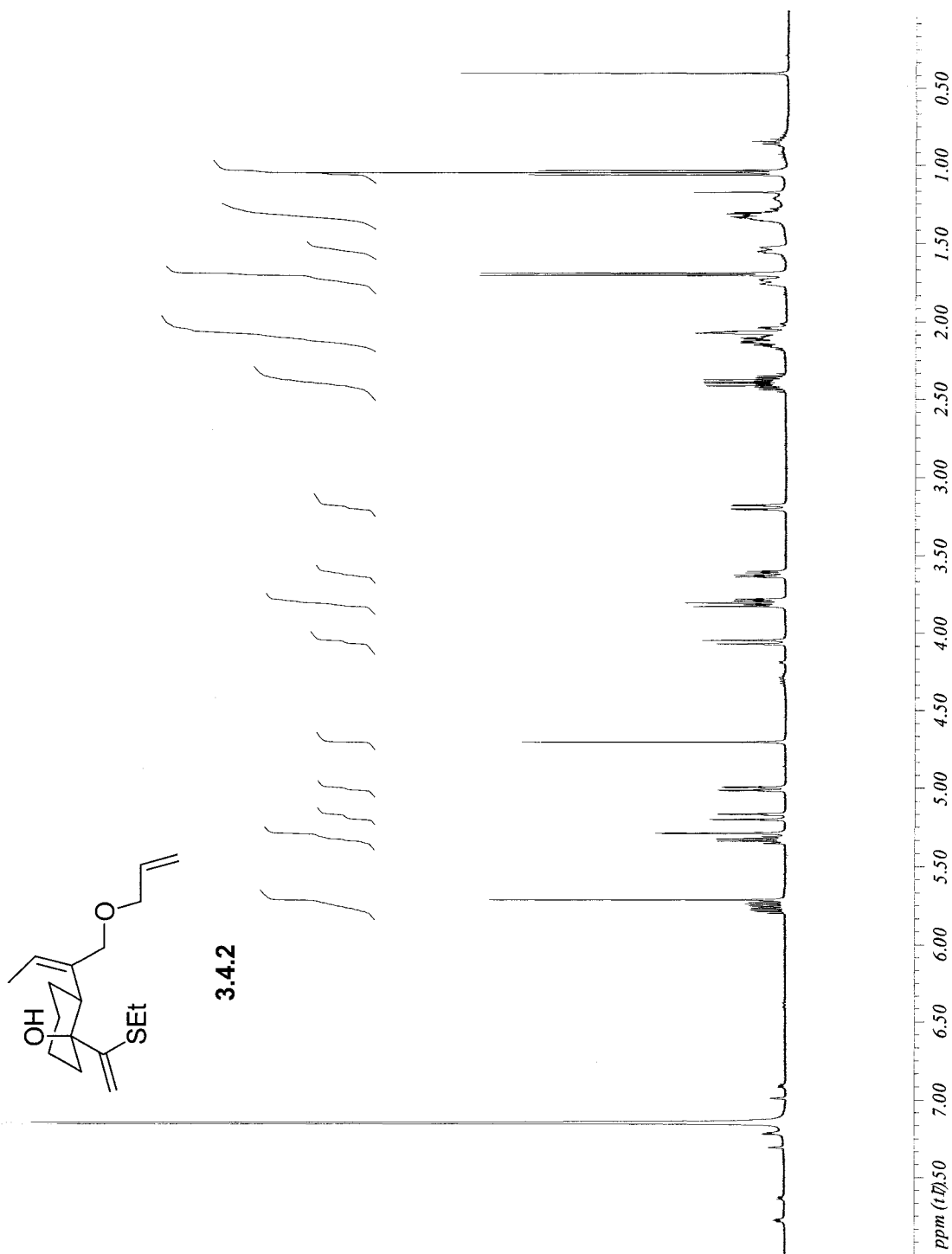


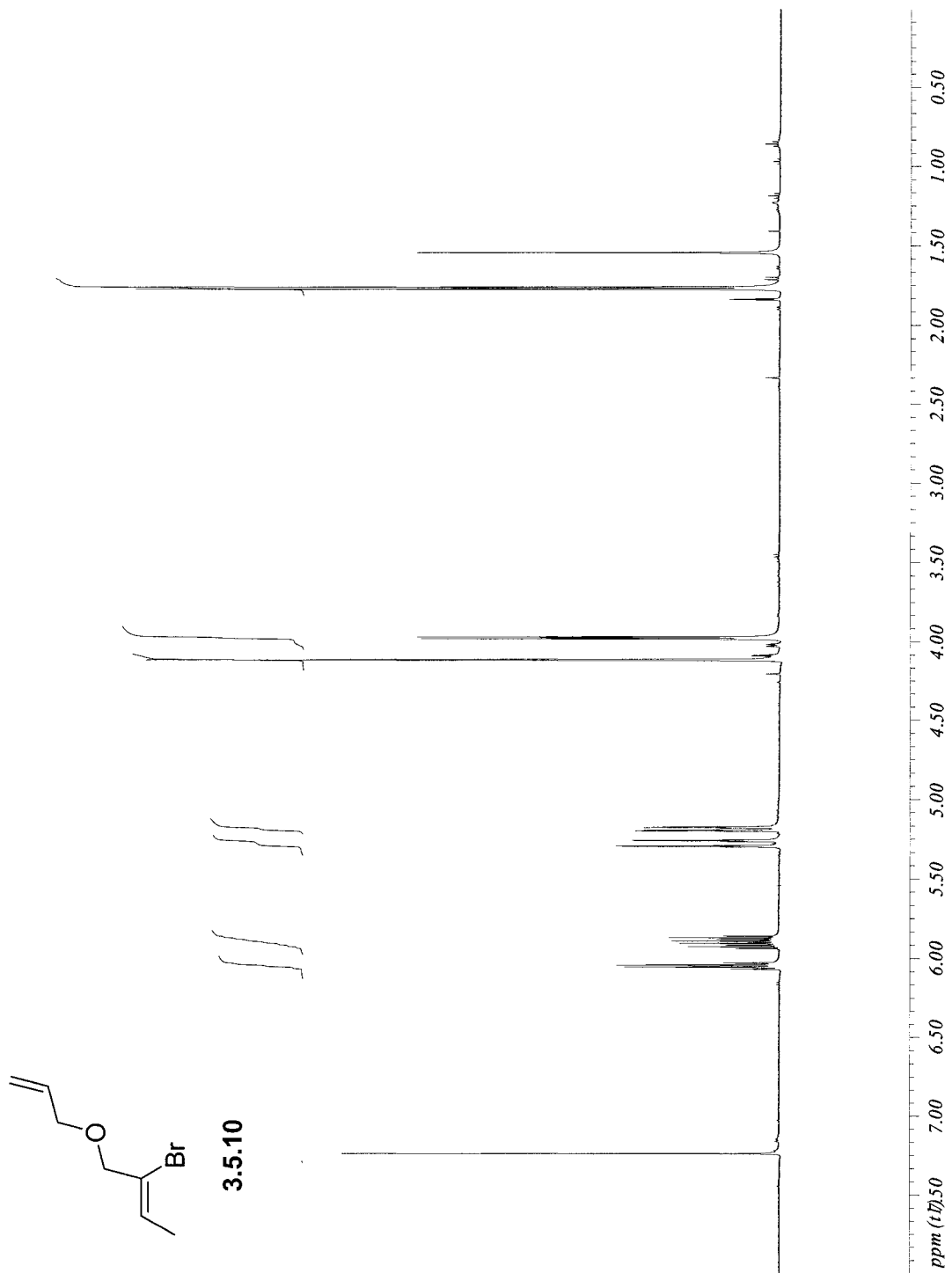


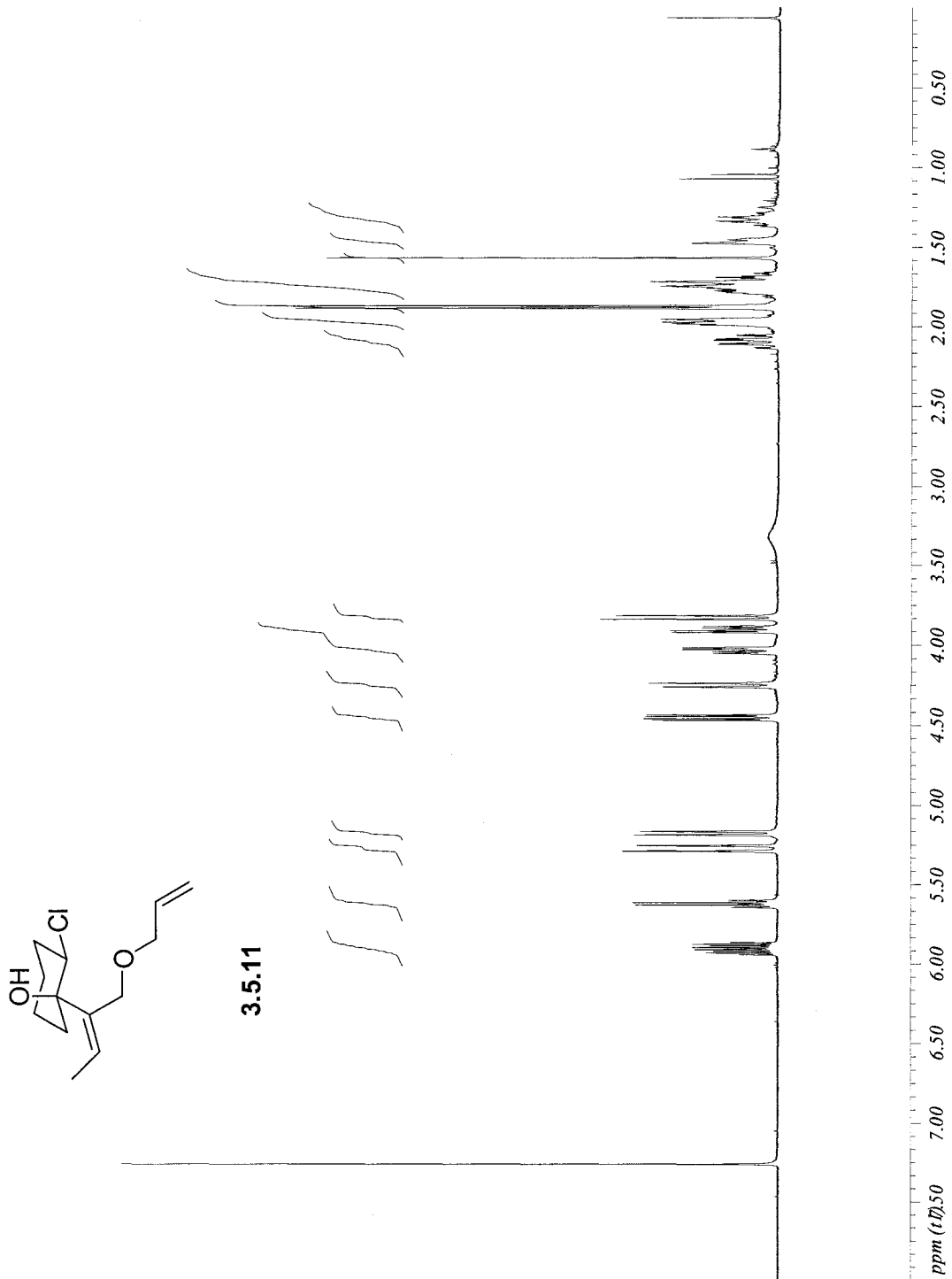
3.3.2

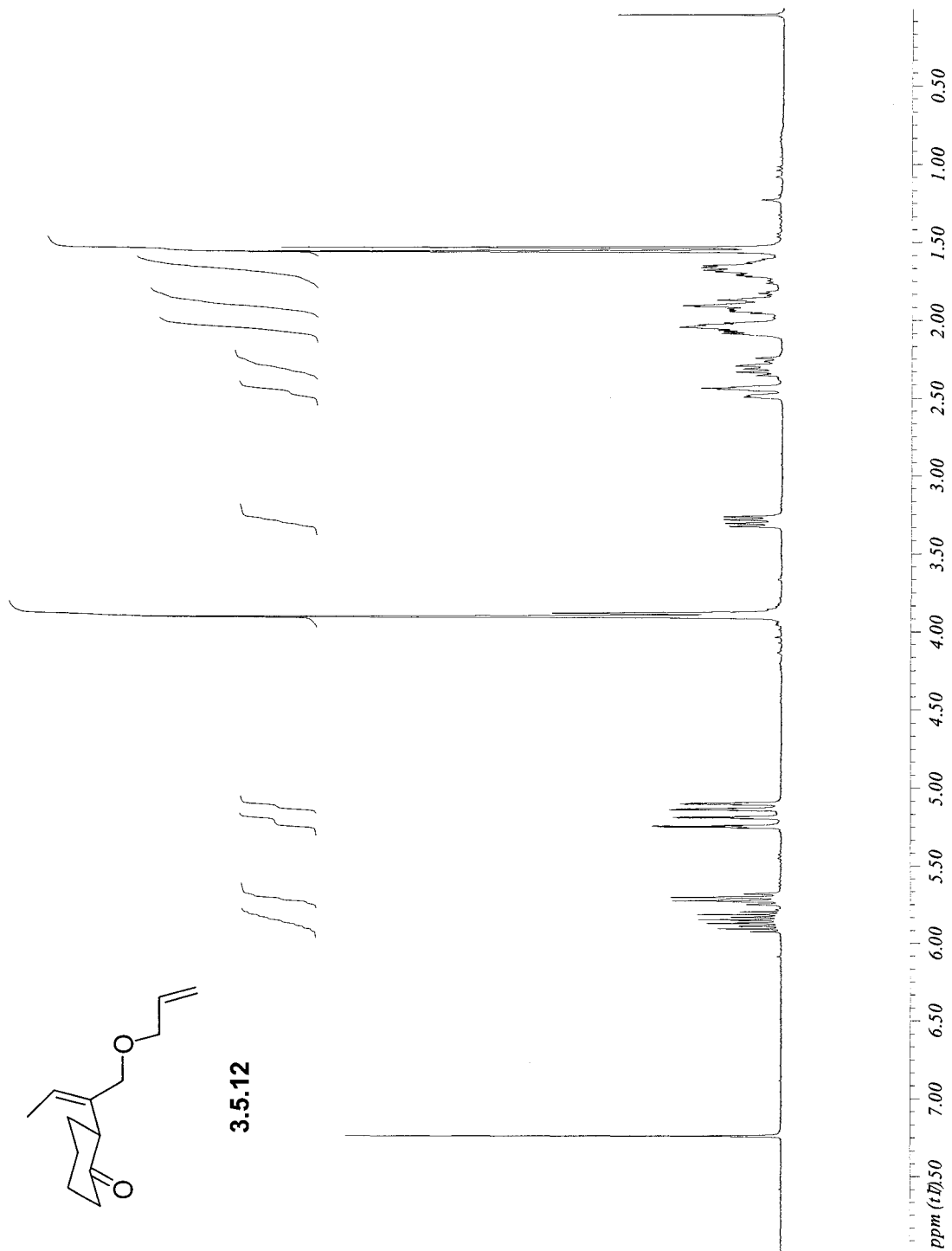


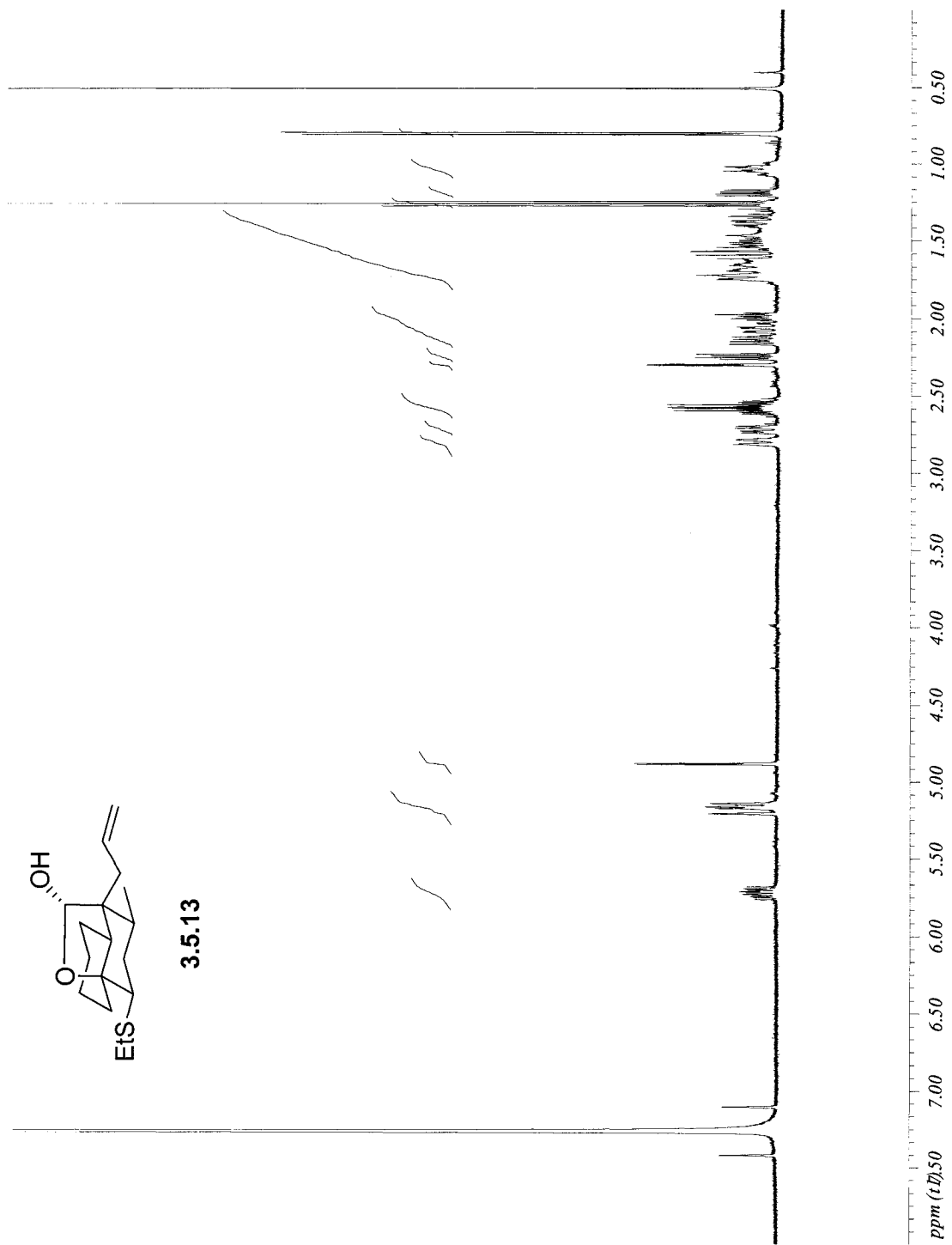


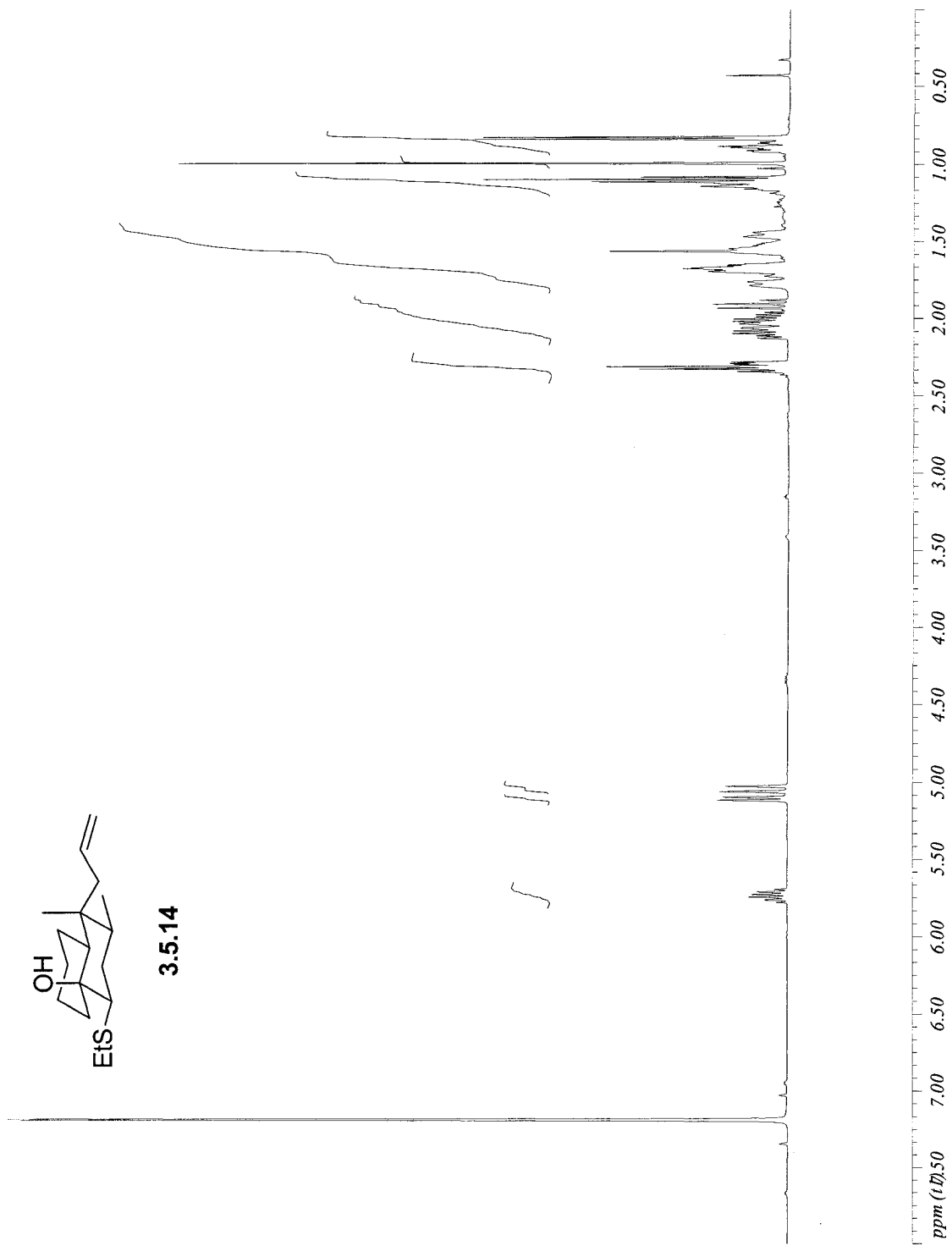


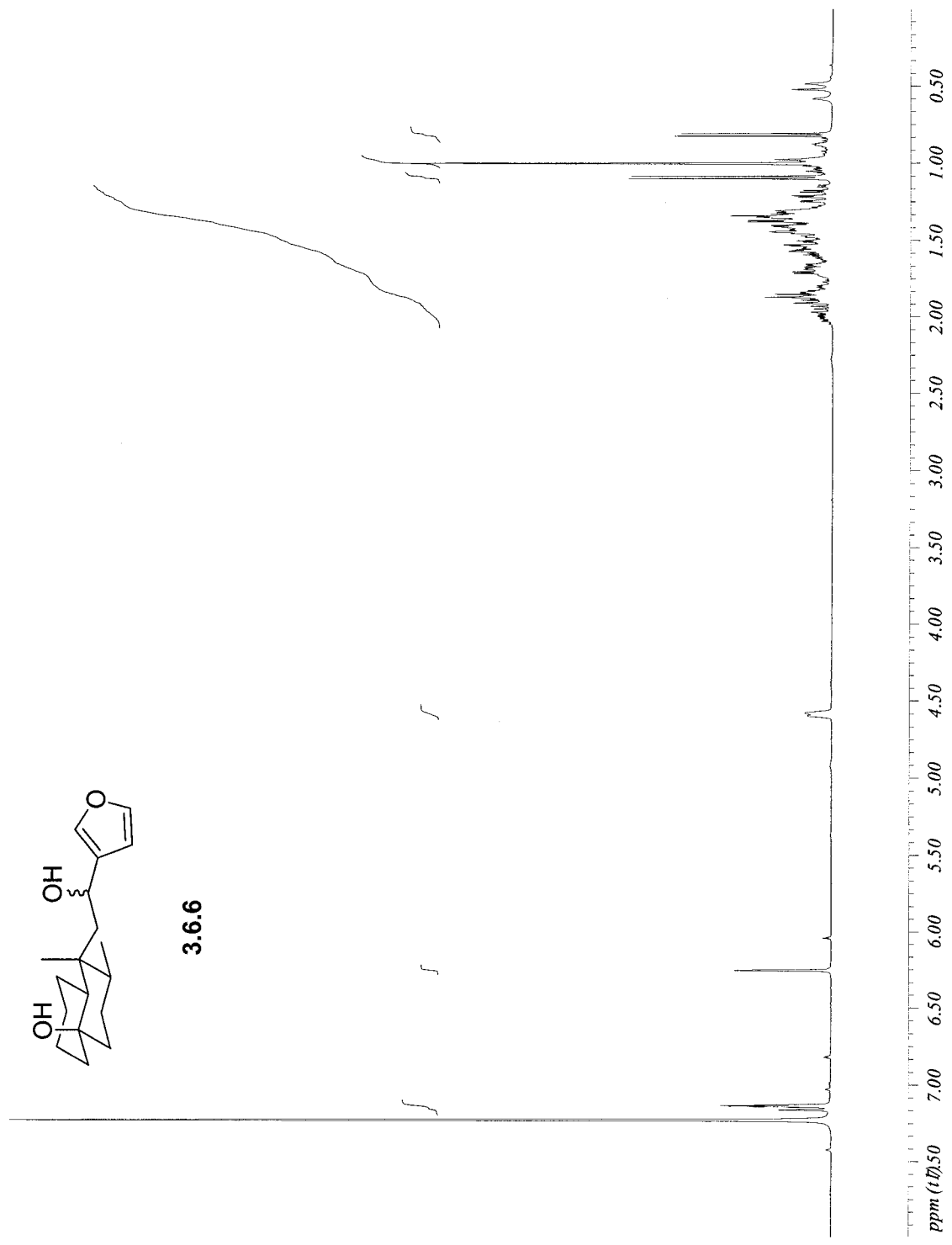


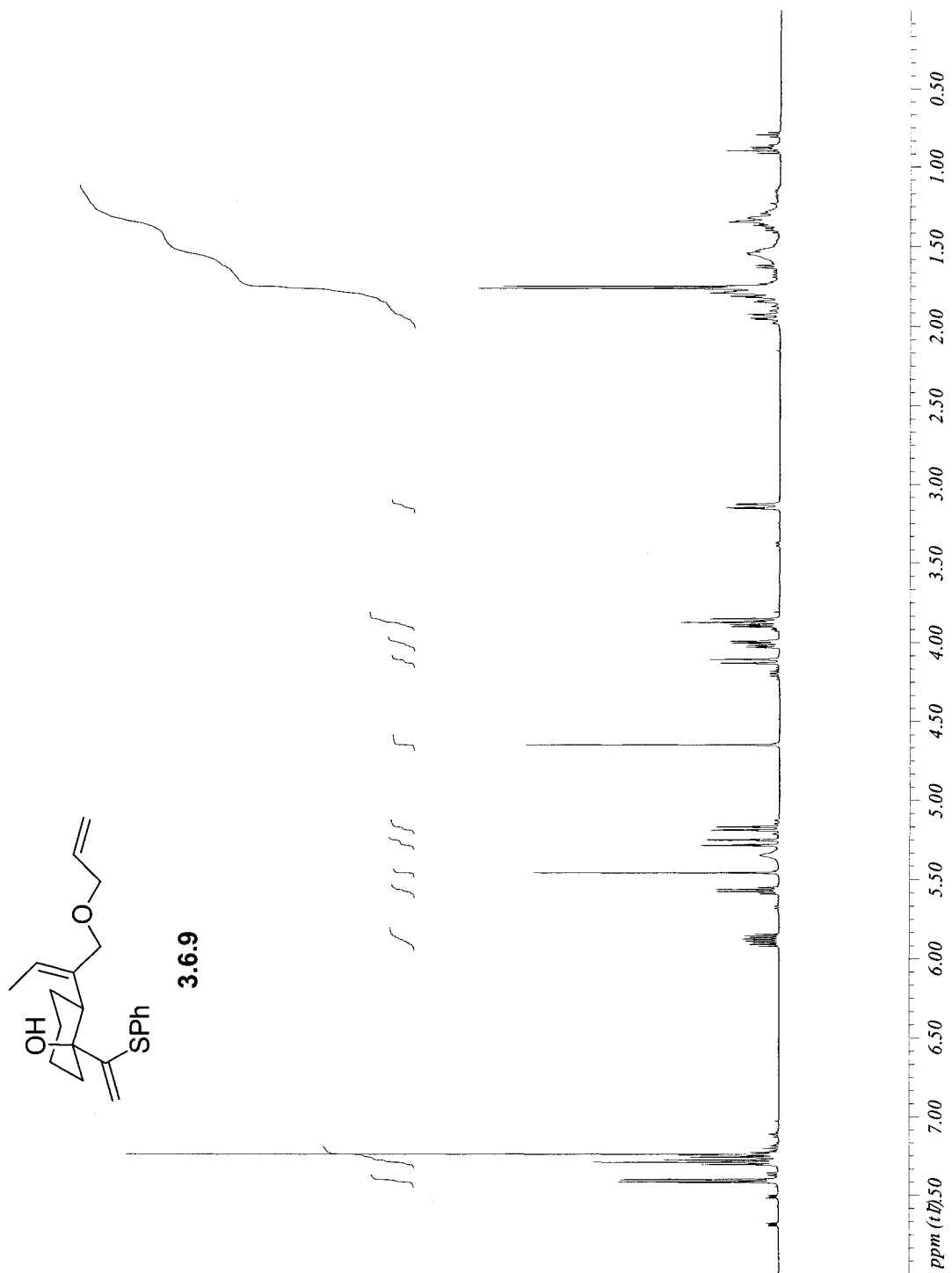


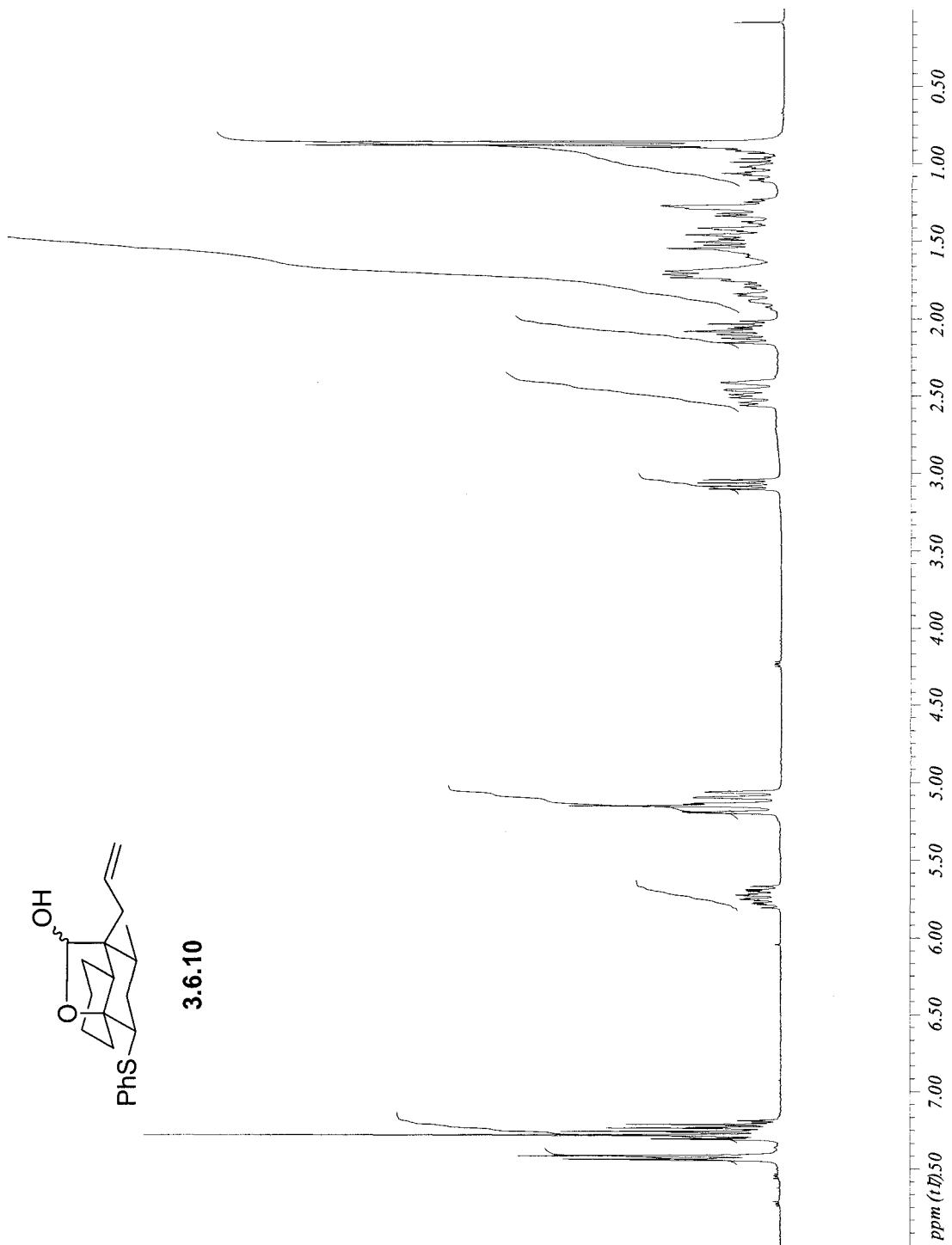


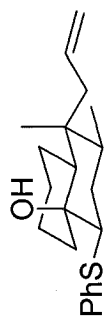




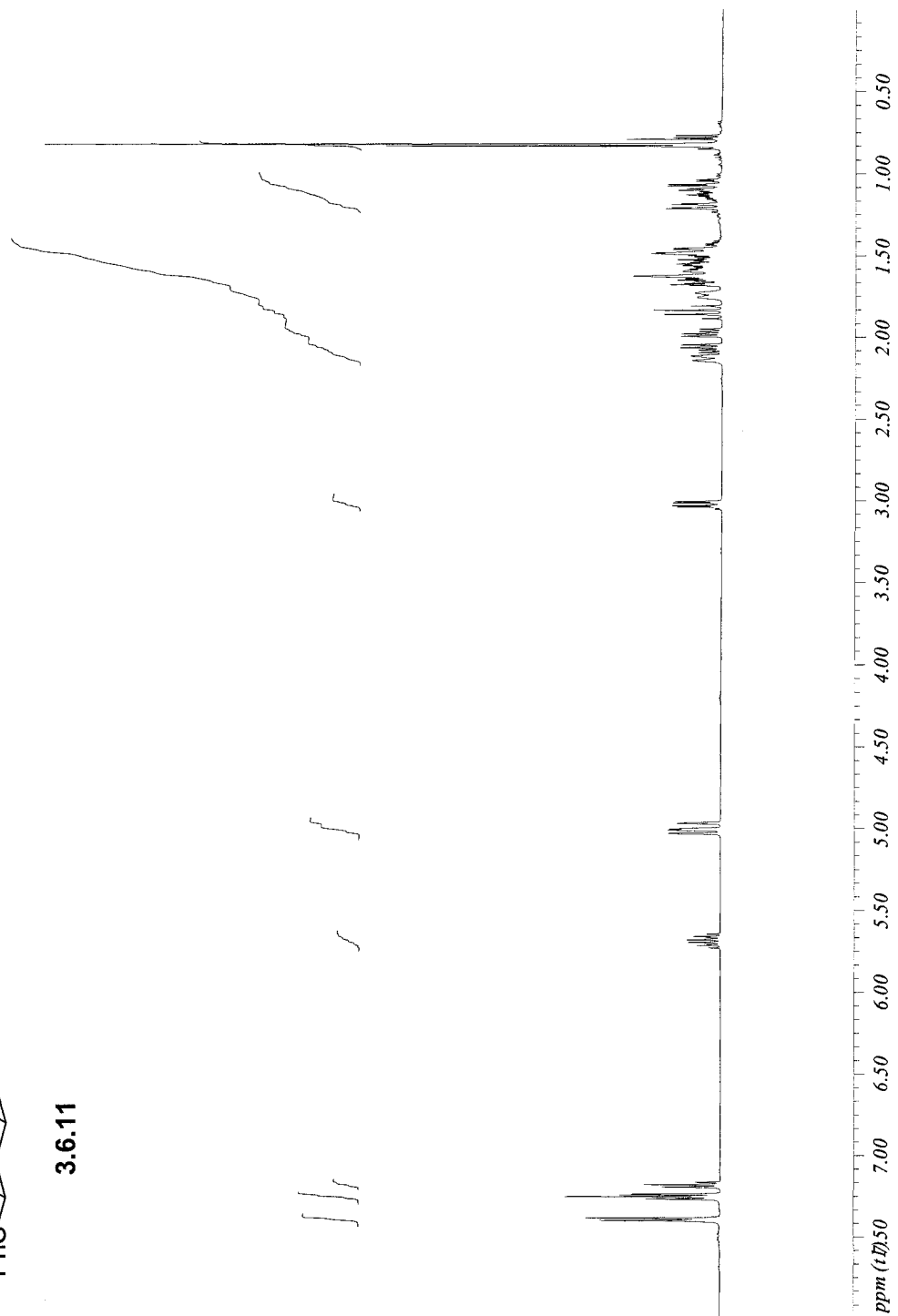


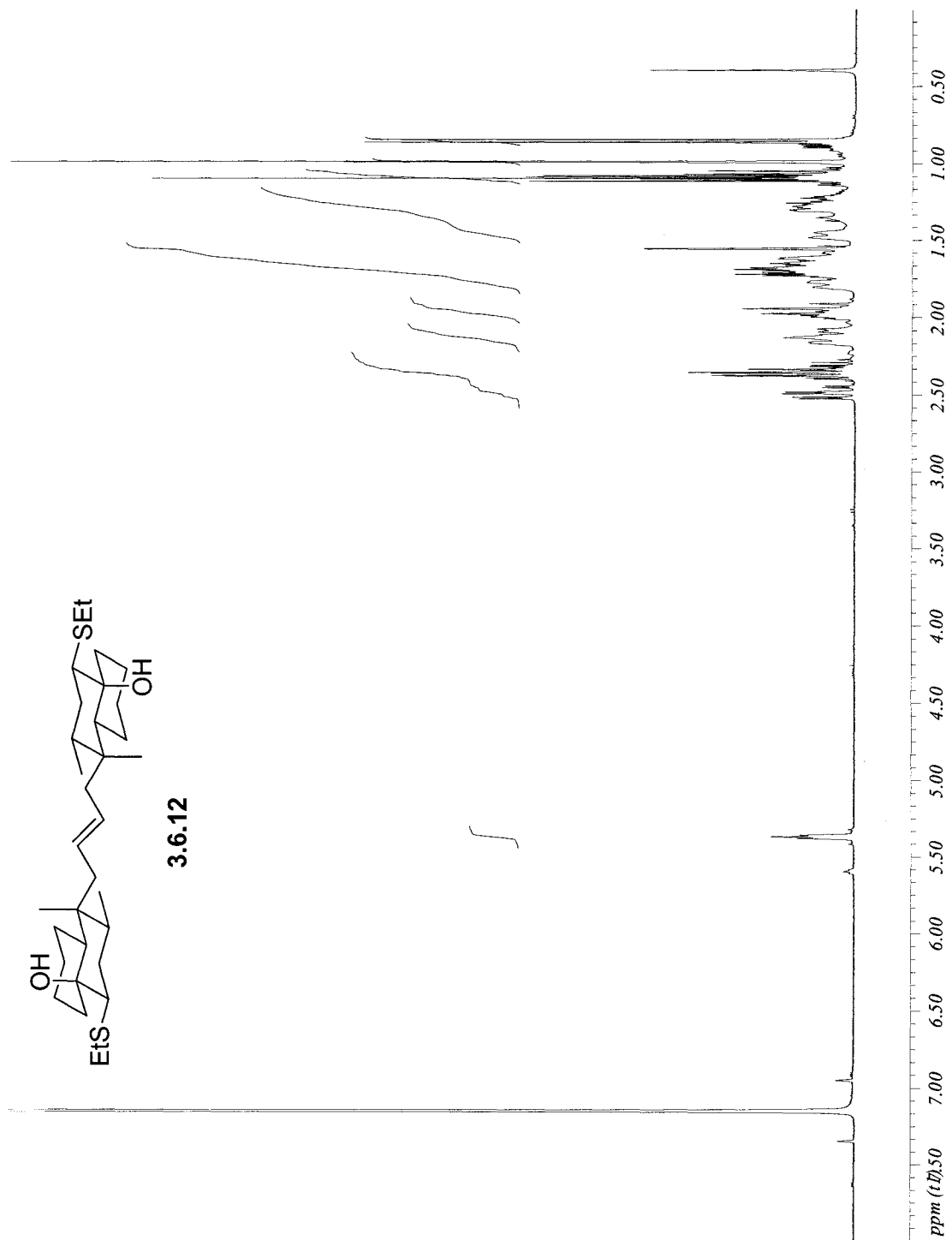


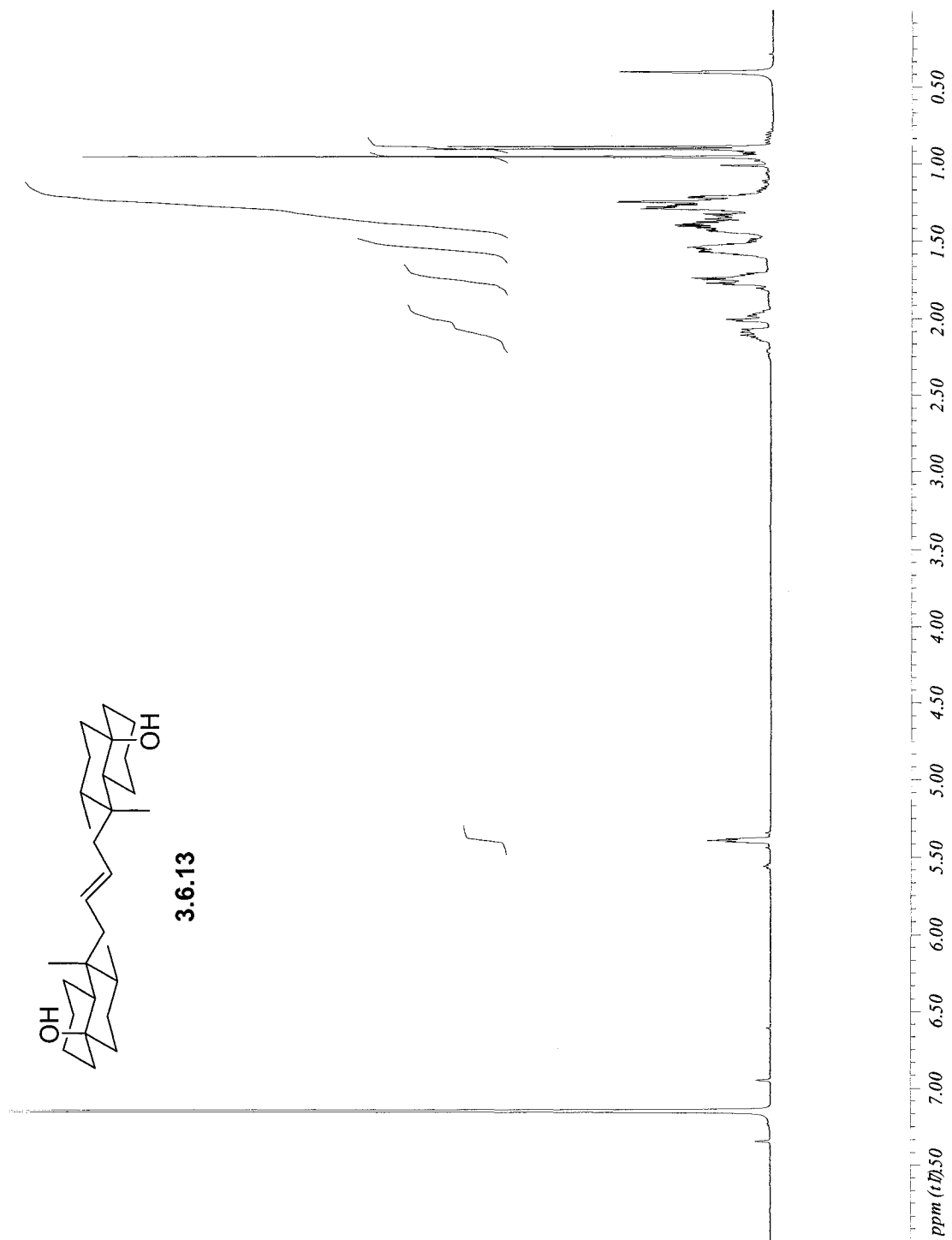


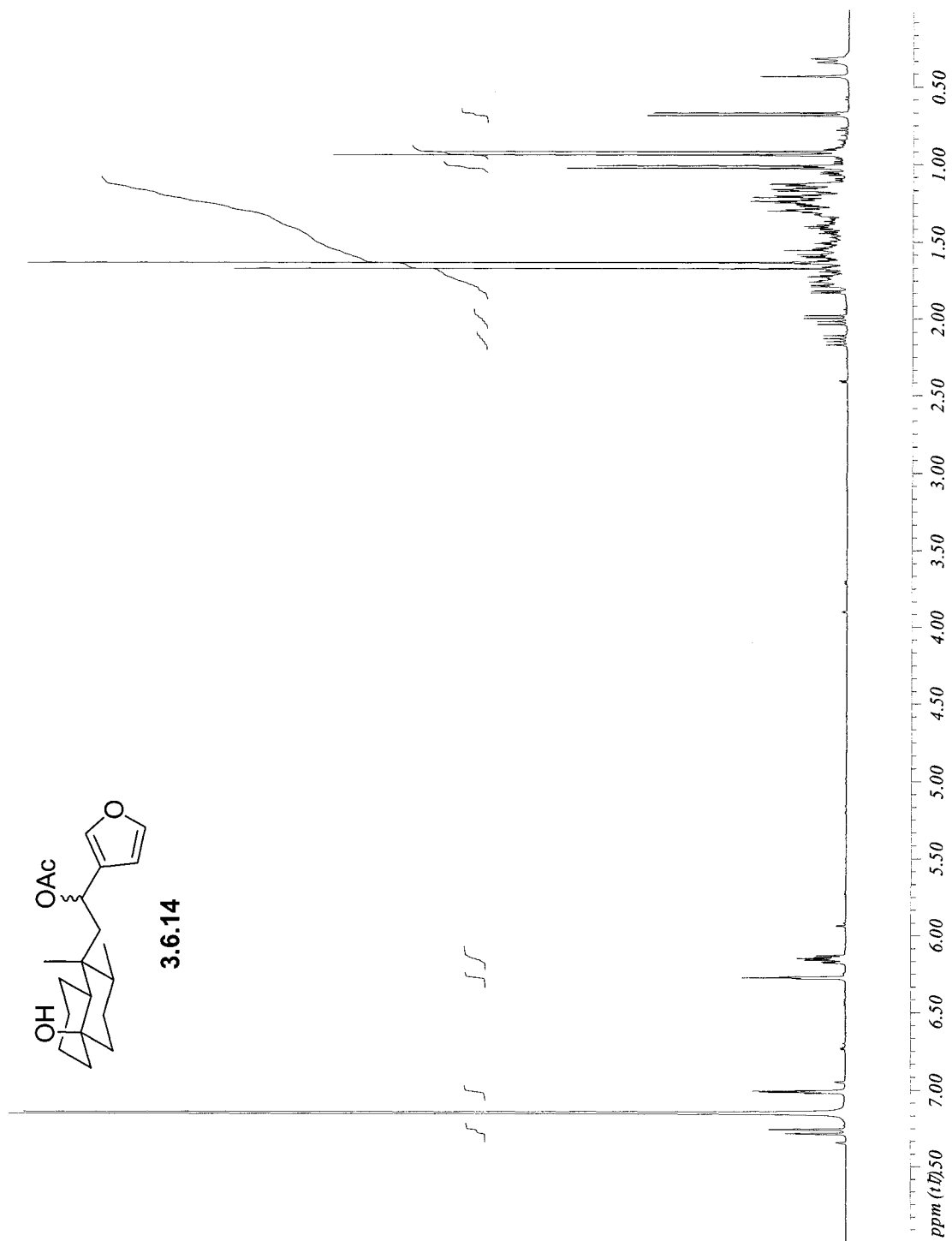


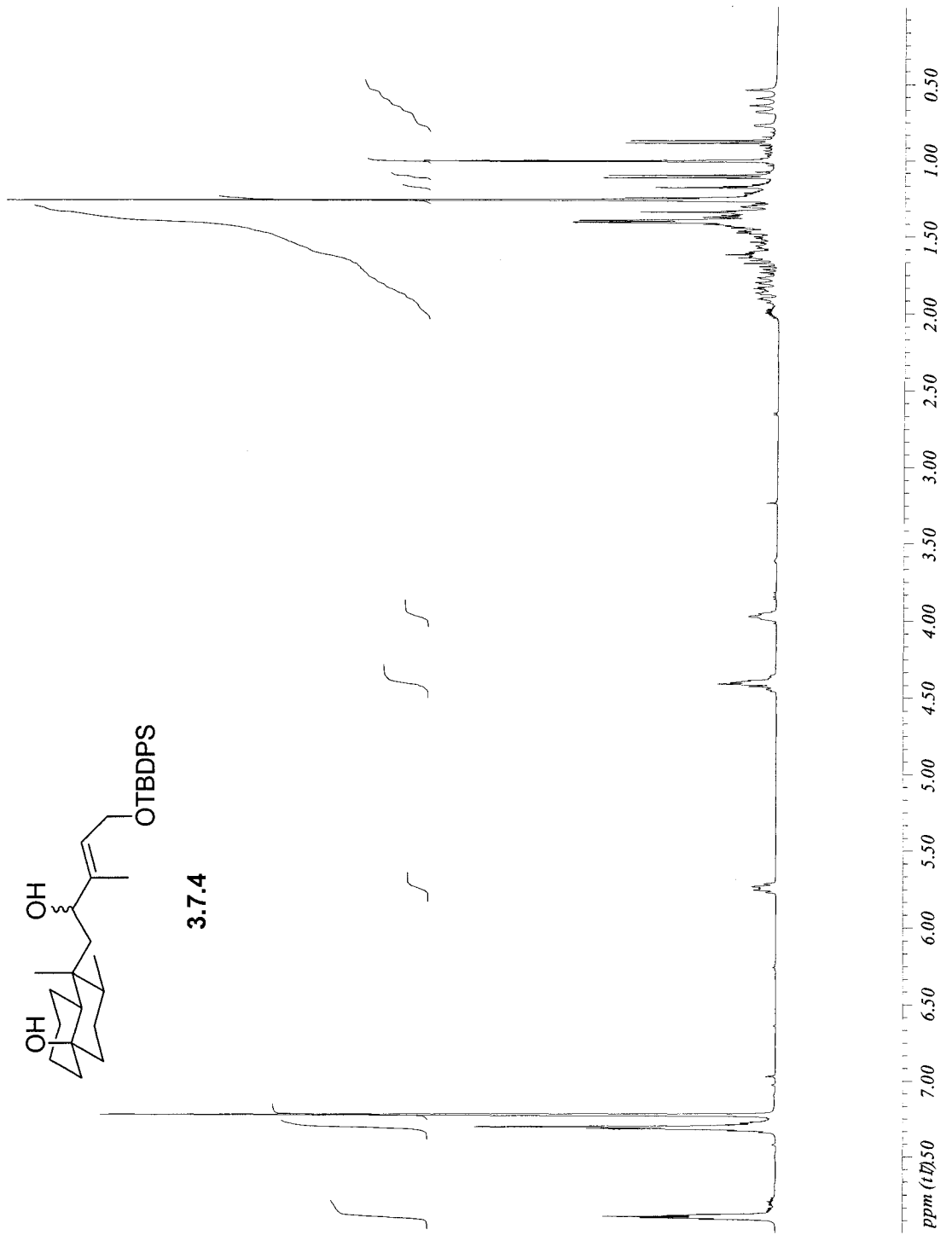
3.6.11

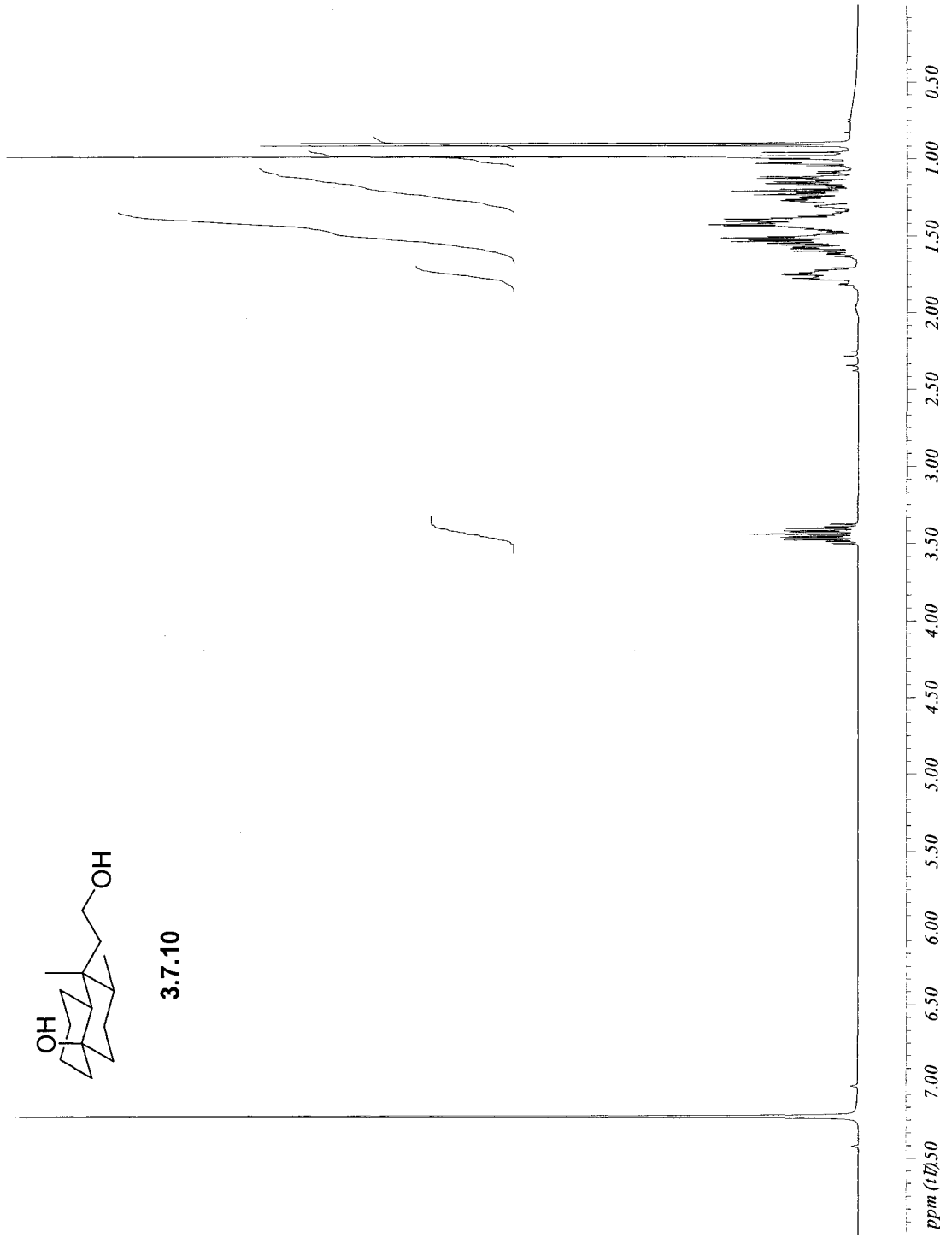


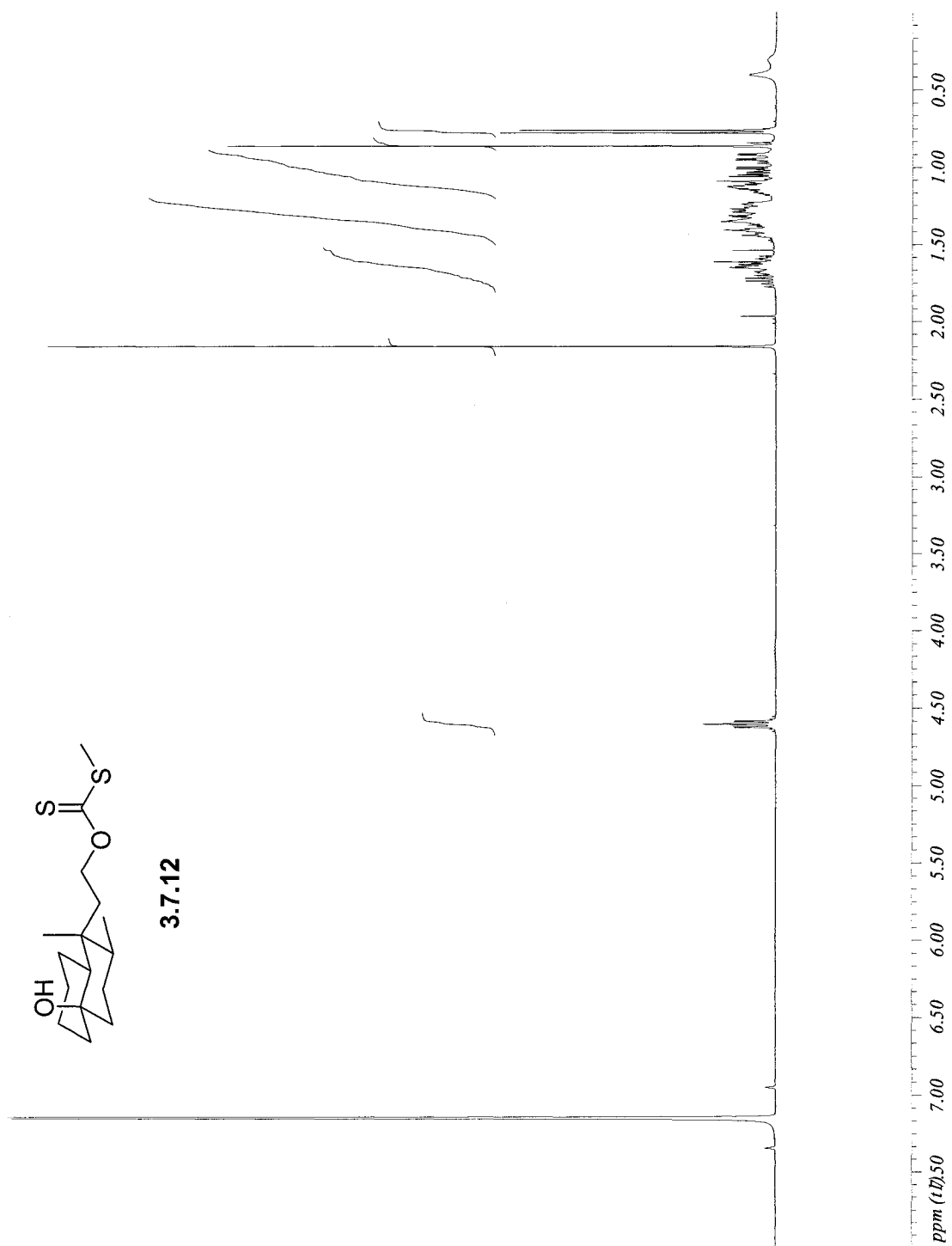












Bibliographie

- (1) Merritt, A. T.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 243-287.
- (2) Walker, R. P.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1098-1102.
- (3) Walker, R. P.; Rosser, R. M.; Faulkner, D. J.; Bass, L. S.; Cunhng, H.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5160-5163.
- (4) Fathi-Afshar, R.; Allen, T. M. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 45-50.
- (5) Fathiafshar, R.; Allen, T. M.; Krueger, C. A.; Cook, D. A.; Clanachan, A. S.; Vriend, R.; Baer, H. P.; Cass, C. E. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1989**, *67*, 276-281.
- (6) Ohba, M.; Kawase, N.; Fujii, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8250-8257.
- (7) Piers, E.; Marais, P. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1222-1223.
- (8) Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 2187-2190.
- (9) Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590-3596.
- (10) Tokoroyama, T.; Fujimori, K.; Shimizu, T.; Yamagiwa, Y.; Monden, M.; Iio, H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6607-6622.
- (11) Ringold, H. J.; Rosenkranz, G. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 602-605.
- (12) Atwater, N. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2847.
- (13) Nedelec, L.; Gasc, J. C.; Bucourt, R. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3263-3268.
- (14) Huang-Minlon J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3301-3303.
- (15) Kondo, K.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2453-2464.
- (16) Kondo, K.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4322-4323.
- (17) Johnson, C. R.; Braun, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014-11015.
- (18) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314-321.
- (19) Ohe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201-2208.
- (20) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422.
- (21) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- (22) Jones, J. W.; Robins, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1914-1919.
- (23) Ohba, M.; Iizuka, K.; Ishibashi, H.; Fujii, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16977-16986.
- (24) Potvin, S.; Canonne, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2821-2824.
- (25) Danishefsky, S.; Harrison, P.; Silvestri, M.; Segmuller, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1319-1321.
- (26) Danishefsky, S.; Chackalamannil, S.; Harrison, P.; Silvestri, M.; Cole, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2474-2484.
- (27) Mori, K.; Takechi, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3049-3062.
- (28) Silvestri, M. G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2419-2420.
- (29) Lee, H. W.; Ji, S. K.; Lee, I. Y. C.; Lee, J. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2542-2543.
- (30) Barieux, J.-J.; Gore, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3978-3985.
- (31) Iio, H.; Monden, M.; Okada, K.; Tokoroyama, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 358-359.

- (32) Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6163-6165.
(33) Solladie, G.; Hutt, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3560-3566.
(34) Enders, D.; Eichennauer, H. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933-2960.
(35) Ziegler, F. E.; Reid, G. R.; Studt, W. L.; Wender, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1991-2001.
(36) Pons, A.; Milhavet, J.-C.; Chapat, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**, 7-8, 381-387.
(37) Horiguchi, Y.; Matsuzawa, S.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4025-4028.
(38) Danishefsky, S.; Kitahara, T.; McKee, R.; Schuda, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715-6717.
(39) Piers, E.; Karunaratne, V. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1089-1104.
(40) Piers, E.; Marais, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4053-4056.
(41) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53-58.
(42) Miyano, S.; Hashimoto, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1418.
(43) Fukuyama, Y.; Kawashima, Y.; Miwa, T.; Tokoroyama, T. *Synthesis* **1974**.
(44) Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103-13159.
(45) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206.
(46) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A. *Chem. Commun.* **2003**, 551-564.
(47) Belanger, G.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 285-287.
(48) Li, C. M.; Lobkovsky, E.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10484-10485.
(49) Bell, R. P. L.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2350-2357.
(50) Ho, T.-L. *Tandem Organic Reactions*; Wiley: New York, 1992;
(51) Chorlton, A. P.; Morris, G. A.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1205-1210.
(52) Paquette, L. A.; Nakatani, S.; Zydowsky, T. M.; Edmondson, S. D.; Sun, L. Q.; Skerlj, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3244-3254.
(53) Balakumar, A.; Janardhanam, S.; Rajagopalan, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5482-5486.
(54) Warrington, J. M.; Yap, G. P. A.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 663-665.
(55) Denissova, I. Thèse de doctorat, Université d'Ottawa, 2004.
(56) Kolossvary, I.; Guida, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2107-2119.
(57) Still, W. C.; Galynker, I. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981-3996.
(58) Winstein, S.; Holness, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5562.
(59) Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83-134.
(60) Hammett, L. P. *Physical Organic Chemistry*; McGraw-Hill: New York, 1970;
(61) Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604.
(62) Sinder, B. B. *Comprehensive Organic Synthesis, Combining C-C π bond*; Paquette, L. A.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5; Chapitre 1.1.

- (63) Sinder, B. B. *Comprehensive Organic Synthesis, addition to C-X π bond*; Heathcock, C. H.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2; Chapitre 2.1.
- (64) Sauer, E. L. O.; Barriault, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8569-8575.
- (65) Deon, D. Mémoire de maîtrise, Université d'Ottawa, 2001.
- (66) Nakayama, J.; Yamaoka, S.; Hoshino, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1799-1802.
- (67) Fujisawa, T.; Mobele, B. I.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5567-5570.
- (68) Donner, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1223-1226.
- (69) Ho, K. M.; Lam, C. H.; Luh, T. Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4474-4476.
- (70) Becker, S.; Fort, Y.; Vanderesse, R.; Caubere, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4848-4853.
- (71) Back, T. G.; Baron, D. L.; Yang, K. X. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2407-2413.
- (72) Chan, M. C.; Cheng, K. M.; Ho, K. M.; Ng, C. T.; Yam, T. M.; Wang, B. S. L.; Luh, T. Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4466-4471.
- (73) Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 3996-4028.
- (74) Miyaura, N.; Ishikawa, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2571-2574.
- (75) Ensley, H. E.; Buescher, R. R.; Lee, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 404-408.
- (76) Heasley, V. L.; Spaitte, D. W.; Shellhamer, D. F.; Heasley, G. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2608-2611.
- (77) Duhamel, L.; Peschard, O.; Ple, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4695-4698.
- (78) Korhonen, I. O. O.; Pitkanen, M.; Korvola, J. N. J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2837-2841.
- (79) Sisti, A. J.; Vitale, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2269-2270.
- (80) Sisti, A. J.; Vitale, A. C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4090-4094.
- (81) Smith, M. B.; Wolinsky, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1431-1433.
- (82) Becker, S.; Fort, Y.; Vanderesse, R.; Caubere, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2963-2966.
- (83) Becker, S.; Fort, Y.; Caubere, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6194-6198.
- (84) Yus, M.; Gutierrez, A.; Foubelo, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4411-4422.
- (85) Chu, M.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4590-4597.
- (86) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- (87) Corey, E. J.; Bock, M. G.; Kozikowski, A. P.; Rao, A. V. R.; Floyd, D.; Lipshutz, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1051-1054.
- (88) Barton, D. H.; Manly, D. P.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1568 - 1574.
- (89) Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev* **1989**, *89*, 1413-1432.
- (90) Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735-4740.
- (91) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486.

- (92) Meulemans, T. M.; Stork, G. A.; Macaev, F. Z.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 9178-9188.
- (93) Ito, H.; Takagi, K.; Miyahara, T.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3001-3004.