

Université catholique de Louvain

Institut de la Matière Condensée et des Nanosciences

Molecules, Solids and Reactivity

Laboratoire de chimie organique et médicinale

Pr. István E. Markó



Vers la synthèse totale de l'acide okadaïque

*Thèse présentée en vue de l'obtention du
grade de docteur en sciences par*

Simon Dochain

Louvain-la-Neuve

Octobre 2015

Composition du Jury

Docteur Ali ATES

UCB pharma (Braine l'Alleud, Belgique)

Professeur Benjamin ELIAS (Secrétaire)

Université catholique de Louvain

Professeur Alexandre DROUIN

Bishop's University (Sherbrooke, Canada)

Professeur Jean-François GOHY (Président)

Université catholique de Louvain

Professeur Jacqueline MARCHAND-BRYNAERT

Université catholique de Louvain

Professeur István Markó (Promoteur)

Université catholique de Louvain

Ce travail a été réalisé grâce au soutien logistique et financier du Fond pour la formation à la Recherche dans l'Industrie et l'Agriculture (FRIA), du Fonds spéciaux de Recherche (FSR) et de l'Université catholique de Louvain (UCL), que je remercie.

Remerciements

Lorie chantait en 2001 qu'elle « préférerait rester toute seule »... Bien que bourrée de talent et souvent dans le vrai, je suis obligé d'être en désaccord avec elle sur ce point. Ces cinq années de thèse auraient été impossibles sans la présence et l'aide, de près ou de loin, de bon nombre de personnes. Au terme de ce doctorat, je tiens sincèrement à les remercier.

Merci tout d'abord à Boss (qui se fait apparemment appeler István Markó en dehors des murs de son laboratoire), merci de m'avoir donné la passion de la chimie organique il y a dix ans et d'avoir continué à nourrir cette passion tout au long de mon parcours universitaire. Un grand merci surtout pour la liberté dont vous nous laissez jouir durant nos thèses, de l'équité dont vous faites preuve et de l'infinie disponibilité qui fait de votre bureau la plus prolifique des boîtes à idées. Je reste convaincu que nulle part ailleurs je n'aurais pu recevoir de meilleure formation.

Merci ensuite à Alex, toi qui passa rapidement de parrain à ami. Tes années chez nous figurent parmi mes plus belles. Quelle chance d'être tombé l'un sur l'autre, on aurait difficilement pût faire mieux. Merci d'avoir fait de moi un chimiste aguerri, d'avoir été un coéquipier/adversaire redoutable au kicker et un zythologue passionné.

Steve, quel plaisir d'avoir partagé ces quelques années au labo avec toi, enfin quelqu'un d'aussi maniaque et étroit d'esprit que moi sur la « bonne tenue d'un laboratoire ». Tu fus à la fois un modèle de rigueur et un excellent ami, merci pour ça et pour tes nombreux conseils. Merci aussi d'avoir passé tant d'heures à la correction de ce manuscrit.

Coryse, la dame aux chats, cette présence féminine qui rééquilibrait un peu les choses dans un labo aussi mixte. Merci d'avoir enduré avec moi les gémissements de James Blunt et d'avoir supporté ma présence et mes nombreuses « super vidéos qu'il faut absolument que tu regardes » dans le bureau. Les dernières années de ma thèse auraient été bien mornes sans toi.

Gullu, la voleuse de café avec qui on faisait la course tous les matins pour la dernière tasse. Merci pour les parties de kicker endiablées, pour ta bonne humeur quotidienne et pour les doubles desserts au resto.

J'ai aussi eu la chance lors de ces années de thèse d'avoir été le parrain de quatre étudiants. Chacune de ces expériences était différente mais j'ai été très heureux de travailler avec chacun d'entre vous. Alice, l'ambiance au labo n'a jamais été aussi bonne que quand tu étais là, nous goût musicaux « discutables » en sont sans doute pour quelque chose. Merci pour les compiles et les moments de franche rigolade. Matthias, tu arrivas à point nommé pour me remettre le cœur à l'ouvrage. Travailler avec quelqu'un de si rigoureux fût un réel plaisir, merci à toi. Marion, la synthèse organique n'était peut-être pas ta passion, et l'acide okadaïque pas le sujet le plus facile, mais ton abnégation te permit de passer au travers. Merci pour les nombreuses discussions pendant nos colonnes, c'était un réel plaisir de t'avoir comme mémorante. Puis enfin arriva Boris, mon padawan, la tête de mule. Ce fût la guerre tous les jours pour arriver à te faire faire ce que tu devais plutôt que ce que tu voulais, et pourtant j'étais toujours content de te retrouver le lendemain. Cette année de mémoire et tes débuts de thèse nous ont permis de devenir de vrai amis (et de faire peter les watts quand il le fallait #WatiB, #Fouinibabe). Merci d'avoir été un si bon compagnon de lab et de prendre ma succession en tant qu'empesteur du labo.

Puis il y a aussi tous ceux qui ont fait de ce laboratoire une expérience agréable et enrichissante. Pol le polyol, partager un labo et un bureau avec toi c'est toute une expérience visuelle et auditive. Merci pour nos nombreux débats sur l'importance du bikini et pour avoir nourri à nouveau mon amour de la synthèse totale. Marcel merci d'avoir réchauffé l'atmosphère du labo avec tes expressions salées et tes nombreux feux. Florian, merci pour les nombreux échanges d'idées, tant chimiques que philosophiques. Lionel, merci d'être cet incroyable puits de connaissance qui permet de relever le niveau des séminaires et de devenir champion d'or à tlmvmpm (même si les « aides mémoire » de Florian nous ont pas mal servis). Kevin merci pour ton optimisme et pour toutes les activités de labo que tu as organisé au cours des années (foot, ...). Thomas (suces mes boules

chinoises), merci d'être cet impartial compagnon sur lequel tout le monde peut compter. Jean-François (Moïse), merci de prendre le relai de ce si beau projet et de tous nous guider dans nos choix culinaires. Huoming, thanks for the help on hydroamination and for your Chinese songs in the lab. Xiaofeng, thank you for your help and advices on the electrochemistry. Je tiens aussi à remercier Jack-Philippe, Nico, Julien, Damien, Laurent, Jérôme et Kenji pour les chouettes moments qu'on a partagés au cours de ces années.

Cependant, si ces journées de travail étaient aussi agréables, c'est aussi grâce au soutien logistique du personnel administratif et technique. Un grand merci à Juliette et Chantal qui se sont occupées des nombreux formulaires et dossiers à remplir tout au long de cette thèse. On ne se rend pas toujours compte de la chance qu'on a de vous avoir. Un grand merci à toute l'équipe des techniciens du département qui, de près ou de loin, rendent notre travail possible et nous permettent de nous concentrer sur nos recherches.

J'aimerais aussi profiter de ces quelques lignes pour remercier mes amis, qui rendaient la perspective de rester au labo les soirs et weekend beaucoup moins attrayante. Un grand merci d'abord à Céline qui, en plus d'avoir corrigé ma thèse et de m'avoir pistonné un post-doc, fût de toutes les aventures depuis ta libération des plus hautes tours de la BSE. Merci ensuite à Eliot d'avoir été là depuis si longtemps, de nos débuts au club des randonneurs à nos blocus les plus productifs. Merci aussi à Aurélien, climatologue de renom, pour ton éternel positivisme et ton infaillibilité dans toutes les tâches qui nous étaient imparties. Merci aussi à Piet de m'avoir laissé casser ta maison et à Ben pour toutes les histoires dont tu étais le héros. Merci aussi aux « vieux » de la MDS, avec lesquels on a laissé la trace de nos coudes sur le bar. Merci à Seb pour la puff, les points perdus et le plaisir qu'on en a tiré toutes ces années. Merci à Nico, mon éternel colloc, qui transforma nos maisons en véritables foyers. Merci aussi à Laure, Max, Imre, Clément, Adelin, Alice et tous les autres.

Merci aussi aux membres du clan Larigaudie, de la troupe la Malaise (et de la 42^e SV en général), de la Maison Des Sciences et du Lovaniensis

Scientificus Ordo d'avoir été avec moi tous ces soirs et weekend à vendre des sapins et/ou des bières, à chanter des chants et à repérer les chemins enneigés et boueux de nos contrées wallonnes.

Je tiens enfin à remercier ma famille de m'avoir fait grandir et laissé m'épanouir dans les meilleures conditions. Merci Papa d'avoir été ce modèle pour moi. Merci maman d'avoir su nous épauler tout au long de ces années. Merci à mes trois frères Kevin, Arnaud et Nicolas ainsi qu'à mon filleul Félix de faire de nos repas de famille des moments inoubliables. Merci aussi à mes grands-parents pour leur patience à l'égard de notre grande fratrie, pour les passions qu'ils nous ont transmises et qui restent encore aujourd'hui bien présentes.

Liste des Abréviations

9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Å	Angstrom ou Ångström
Ac	Acétyl
AD	Asymmetric dihydroxylation
AIBN	Azobisisobutyronitrile
AO	Acide okadaïque
Aq.	Aqueux
AQN	Anthraquinone
Ar	Aromatique
BAIB	Bis-acétoxy-iodobenzène
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol
Bn	Benzyl
BOC-ON	2-(Boc-oxyimino)-2-phenylacetonitrile
BT	Benzothiazol-2-yl
Bu ou <i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cérium ammonium nitrate
cat.	Catalytique
CBS	Oxazaborolidine de Corey-Bakshi-Shibata
C _{gr}	Electrode en carbone graphite
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Acide camphorsulfonique
dba	Dibenzylidèneacétone
DBU	Diazabicycloundecene
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	Diethyl azodicarboxylate
DET	Diéthyltartrate
DHQ	Dihydroquinine
DHQD	Dihydroquinidine
DHP	Dihydropyrane
DIBAL-H	Hydruure de di- <i>iso</i> -butylaluminium

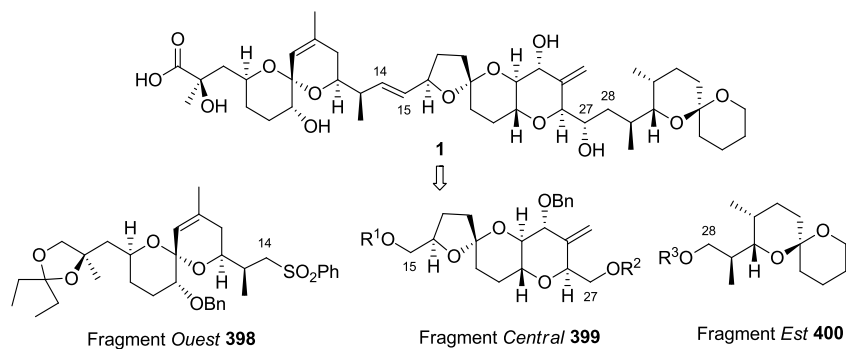
DIP	Diisopinocampheylborane
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamine
DiPT	Di- <i>iso</i> -propyltartrate
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMP	Periodinane de Dess-Martin
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpropylene urée
DMS	Diméthylsulfure
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
DSP	Diarrheic Shellfish Poisoning
DTX	Dinophysistoxine
EE	Ethoxyéthyl acétal
EDA	Ethylènediamine
Et	Ethyl
HAT	Transfert d'atome d'hydrogène
Hex	Hexyl
HKR	Résolution cinétique hydrolytique
HMDS	Hexaméthylidisilazide
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
IBX	Acide <i>o</i> -iodobenzoïque
IC ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
Im	Imidazole
ipc	Isopinocampheyl
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
LDA	Di- <i>iso</i> -propylamidure de lithium
LIDBB	Di- <i>tert</i> -butylbiphényl lithium
liq. ou l	Liquide
<i>m</i> CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyl
MOM	Méthoxyméthyléther
Ms	Mésyl
MS	Molecular Sieve

MTPA	α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid
N-Tsim	<i>N</i> -(trimethylsilyl)imidazole
NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine- <i>N</i> -Oxyde
PCC	Pyridinium chlorochromate
PDC	Pyridinium dichromate
Ph	Phényl
PHAL	Phthalazine
PHMS	Polyméthylhydrosiloxane
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyl
PMBM	<i>para</i> -(méthoxybenzyloxy)méthyl
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényl
PP1 et PP2A	Protéine phosphatase 1 et 2A
ppm	Part par million
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluène sulfonate
Pr ou <i>n</i> Pr	<i>n</i> Propyl
PTSA ou APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Pv	Pivaloyl
Py	Pyridine
PYR	pyrimidinediyl
RCM	Métathèse cyclisante
Red-Al	Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydride
RMN ou NMR	Résonance magnétique nucléaire
SAD	Dihydroxylation Asymétrique de Sharpless
salen	Salicylaldéhyde éthylènediamine
SAR	Relation Structure Activité
<i>s</i> Bu	<i>sec</i> -butyl
SEM	2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyl
Stœchio.	Stœchiométrie
SWAG	Selenide Withdrawing Allylating Group
t.a. ou RT	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tetra <i>n</i> -butylammonium
TBAI	Iodure de tetra <i>n</i> -butylammonium
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5- dimethanol

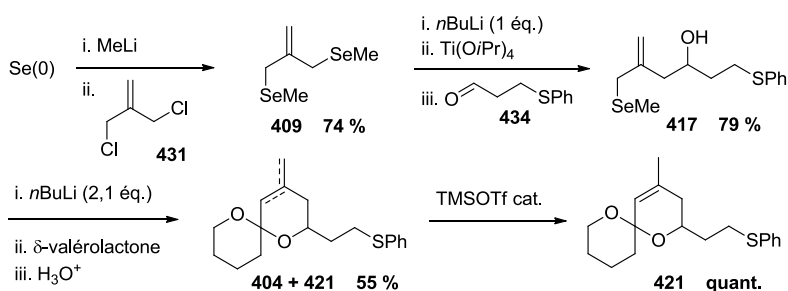
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénysilyl
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxyde
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthysilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-oxyl
TES	Triéthysilyl
Tf	Trifluorométhylsulfonyl
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthysilyl
Tol	Toluène
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
Tr	Trityl (Triphénylméthyl)
Ts	Tosyl
TTMSS	Tris(triméthysilyl)silane
UHP	Peroxyde d'hydrogène - urée
VU	Vinylogue d'uréthane
VUL	Vinylogue de lactone uréthane

Résumé

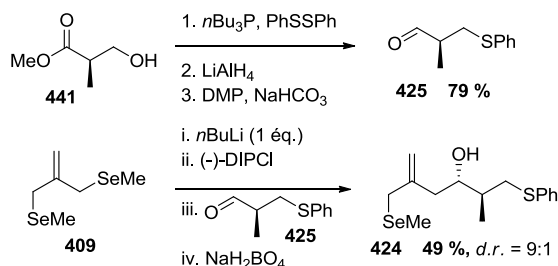
Durant ce travail de doctorat, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale de l'acide okadaïque (**1**). Ce polyéther naturel, toxine majeure des DSP (*Diarrhetic Shellfish Poisoning*) est un outil largement utilisé en biochimie pour ses propriétés d'inhibition puissante et sélective de la protéine phosphatase à sérine/thréonine 2A (PP2A). Pour réaliser sa synthèse totale, nous nous sommes appuyés sur une découpe en trois fragments *Ouest* **398**, *Central* **399** et *Est* **400**, similaire à celles décrites précédemment dans la littérature.



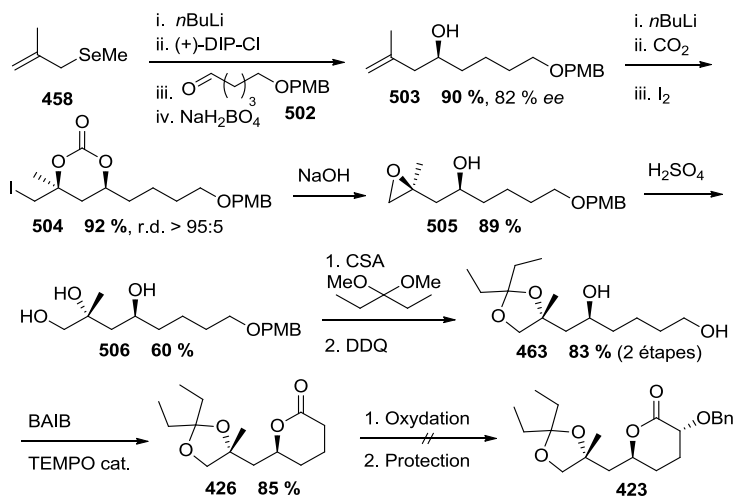
Tout d'abord, nos travaux vers la synthèse du fragment *Ouest* **398** s'appuyèrent sur une méthodologie développée dans notre laboratoire pour la construction de bicycles spirocétaux au départ de lactones et de séléniures allyliques. Nous avons prolongé cette séquence jusqu'au spirocétal **421**, modèle du fragment *Ouest* **398** de la toxine **1**.



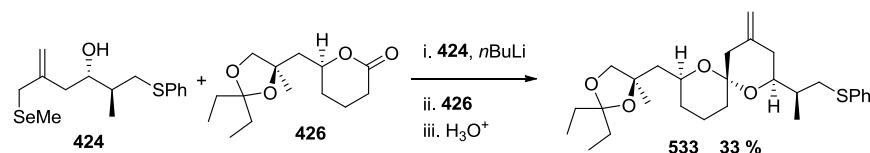
La synthèse du séléniure allylique **424**, correspondant au squelette C9-C14 de l'acide okadaïque, fût alors effectuée *via* l'allylation énantiosélective de l'aldéhyde **425** dérivé de l'ester de Roche (*R*) **441**.



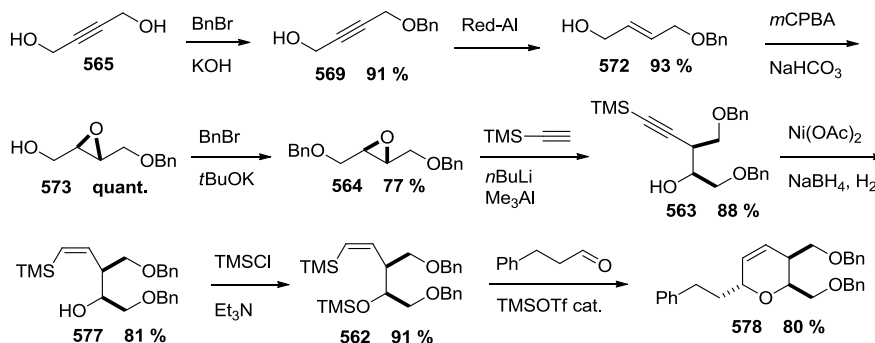
Par la suite, la construction de la lactone **423**, correspondant au squelette C1-C8 de la toxine **1**, fût tentée via la méthallylation énantiosélective de l'aldéhyde **502**, suivie de l'iodocarbonatation de l'alcool homoallylique **503**. Les manipulations subséquentes des groupes protecteurs permirent d'obtenir le diol **506** qui fût oxydé en lactone **426**. Cependant, l' α -hydroxylation de cette lactone vers l'adduit **423** reste problématique.



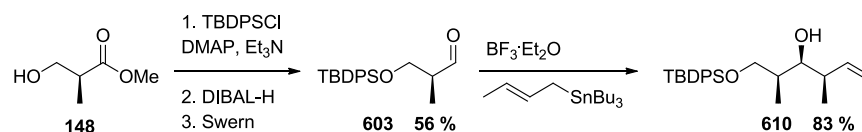
Le couplage du séléniure allylique **424** avec la lactone **426** permet néanmoins d'obtenir le spirocétal **533**, fragment *Ouest* de l'acide 7-déoxy-okadaïque, composé naturel possédant des propriétés similaires de son proche parent l'acide okadaïque (**1**).



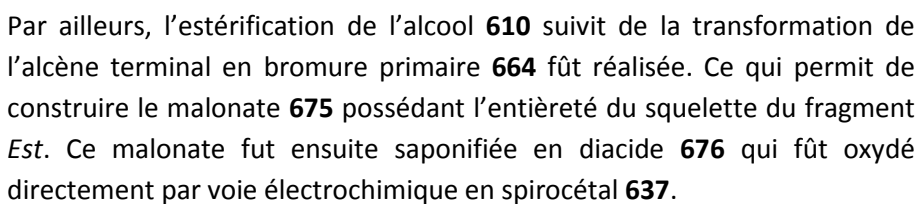
Nos efforts vers la synthèse du fragment *Central* **399** du polyéther naturel **1** nous poussèrent alors à construire un modèle racémique de l'un des deux tétrahydropyranes présent sur ce tricycle. La méthodologie ISMS, développée elle aussi dans notre laboratoire mena au dihydropyran **578** avec la stéréochimie *trans* désirée pour la construction de ce fragment.



Enfin, diverses routes synthétiques furent empruntées pour synthétiser le fragment *Est* **400** de notre molécule d'intérêt. La construction de l'alcool homoallylique **610** par crotylation diastérosélective de l'aldéhyde **603** dérivé de l'ester de Roche (*S*) permet d'obtenir ce bloc de construction nécessaire aux deux approches utilisées.

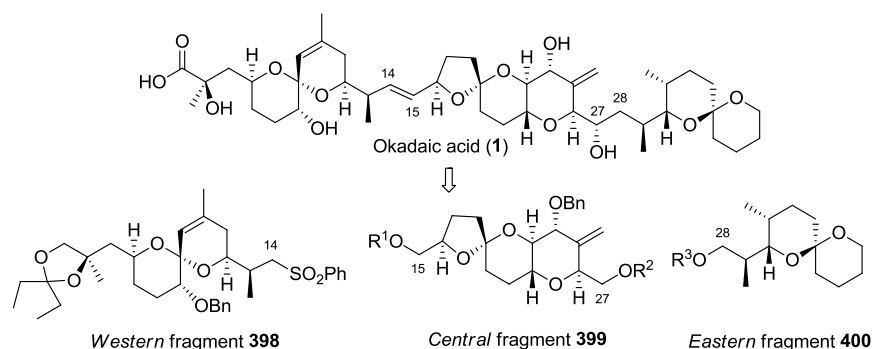


L'acétalisation de l'alcool **610** suivit de la cyclisation de l'intermédiaire **623** dans des conditions modifiées de Taddei-Ricci mena au tétrahydropyran **625**. Ensuite, le déchloration et la cyclisation oxydante dans les conditions de Suárez compléta cette synthèse photochimique du fragment *Est* **400** de la toxine **1**.

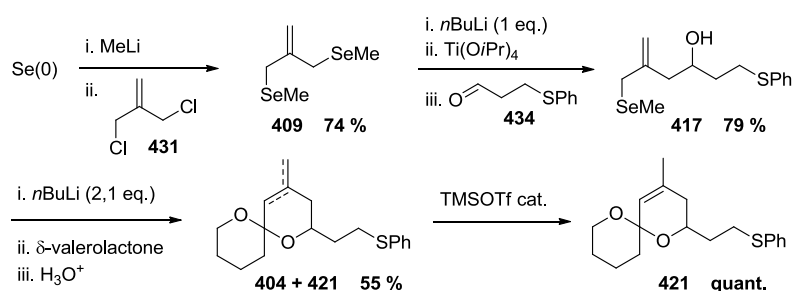


Summary

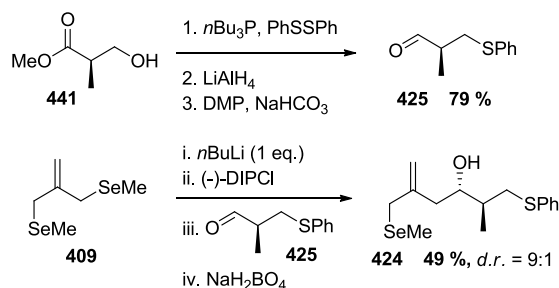
During this PhD thesis, we were interested in the total synthesis of okadaic acid (**1**). This natural polyether, leading member of the DSP family (Diarrhetic Shellfish Poisoning), is a widespread tool used in biochemistry due to its potent and selective inhibition of serine/threonine protein phosphatase 2A (PP2A). To achieve its total synthesis, we relied on a disconnection into three fragments (*Western* **398**, *Central* **399** and *Eastern* **400**), similar to those already described in the literature.



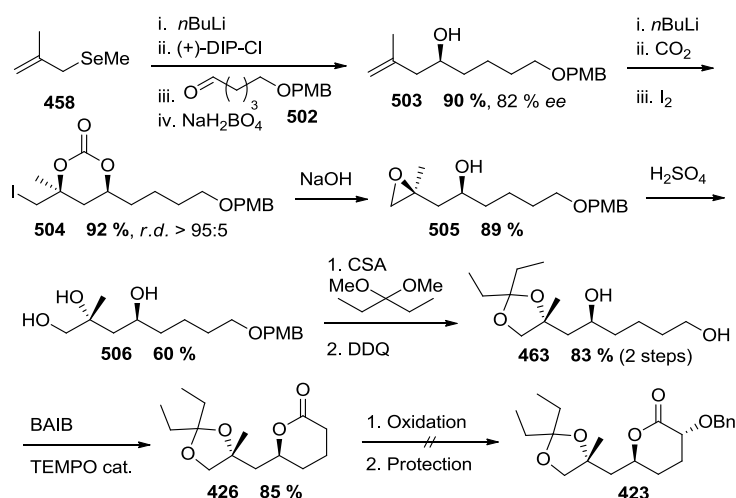
First, based on a methodology developed in our laboratory for the synthesis of spiroketals from allylic selenides and lactones, we built a model for the *Western* fragment **398**. Four steps were needed for the construction of the spiroketal **421** showing the core of the desired fragment.



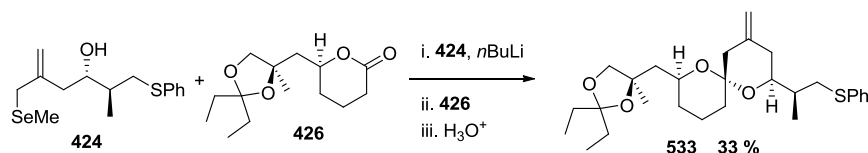
The synthesis of the allylic selenide **424**, corresponding to the C9-C14 core of okadaic acid were then performed *via* the asymmetric allylation of the aldehyde **425**, derived from (*S*) Roche's ester **441**.



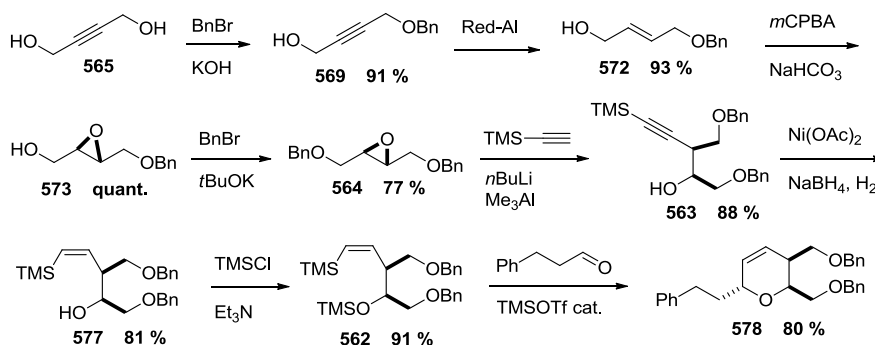
Afterwards, the construction of the lactone **423**, corresponding to the C1-C8 skeleton of the *Western* fragment, was attempted via the enantioselective methallylation of aldehyde **502**, followed by iodocarbonatation of homoallylic alcohol **503**. Further manipulation of the protecting groups led to the diol **463** which was then oxidized to the lactone **426**. However, the α -hydroxylation of this lactone **426** towards the adduct **423** is still problematic.



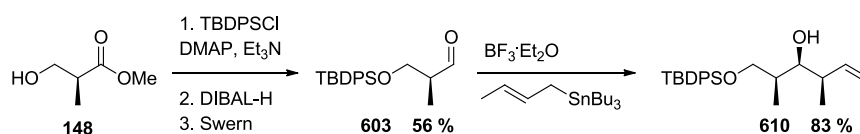
Nevertheless, the coupling between allylic selenide **424** with the lactone **426** led to the spiroketal **533**, *Western* fragment of 7-deoxy-okadaic acid, a natural compound who shows similar properties than his close parent okadaic acid.



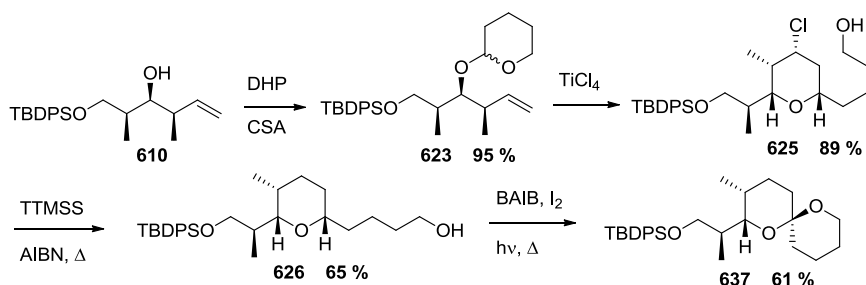
In addition, our efforts towards the synthesis of the natural polyether **1** *Central* fragment **399** led us to build a racemic model of its core. The ISMS methodology, developed in our laboratory, was used to synthesize the dihydropyran **578** showing the *trans* stereochemistry desired for the construction of this fragment.



Finally, different approaches were used to build the *Eastern* fragment **400** of okadaic acid. The construction of homoallylic alcohol was performed *via* the diastereoselective crotylation of aldehyde **603** derived from (*S*) Roche's ester.



The ketalisation of this alcohol **610**, followed by the cyclisation of the intermediate **623** using modified Taddei-Ricci conditions yield the tetrahydropyran **625**. Afterwards, dechlorination and oxidative cyclisation in Suárez photochemical conditions led to the *Eastern* fragment **637** of toxine **1**.



Beside this approach, the esterification of the alcohol **610**, followed by alkene transformation in the corresponding bromide **664** were performed. Those transformations allowed the assembly of the malonate **675**, showing the entire core of the *Eastern* fragment **400**. This malonate was saponified into the corresponding diacid **676** who was oxidized directly in the spiroketal **637** using an electrochemical process developed by our group.

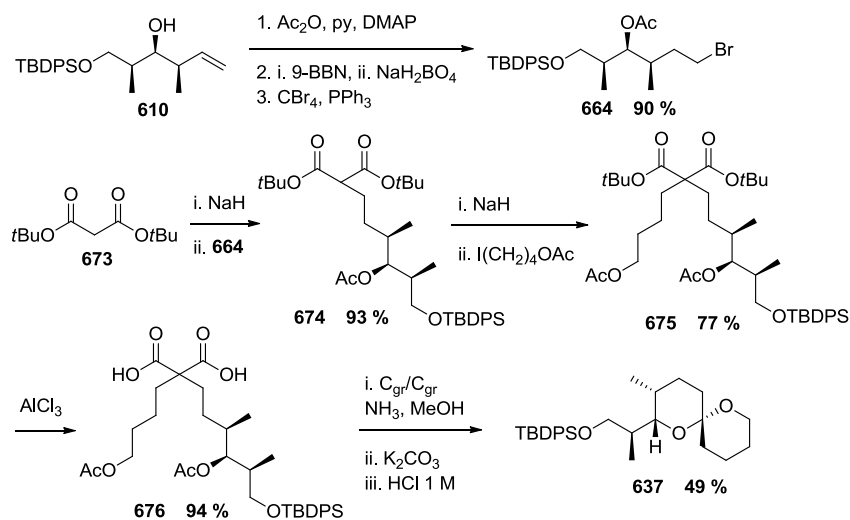


Table des matières

Remerciements	i
Liste des Abréviations	vi
Résumé	x
Summary	xiv
Introduction	1
L'acide okadaïque : un outil toxique	1
1. <i>Empoisonnements et santé publique</i>	2
2. <i>Bioactivité et applications</i>	4
3. <i>Disponibilité et production</i>	7
4. <i>Objectif de recherche</i>	8
Chapitre 1	10
Synthèses totales de l'acide okadaïque	10
1. <i>Considérations générales</i>	10
2. <i>Synthèse de Minoru Isobe (1986)</i>	14
2.1 <i>Analyse rétrosynthétique</i>	14
2.2 <i>Synthèse du segment A</i>	15
2.2.1 <i>Fragment A1</i>	15
2.2.2 <i>Fragment A2</i>	17
2.2.3 <i>Couplage des fragments A1 et A2</i>	18
2.3 <i>Synthèse du segment B</i>	19
2.3.1 <i>Synthèse du fragment principal C19 à C27</i>	20
2.3.2 <i>Synthèse de la portion C15 à C18</i>	21
2.3.3 <i>Synthèse du segment B</i>	22
2.4 <i>Segment C</i>	23
2.5 <i>Couplage des Segments</i>	25
2.5.1 <i>Couplage des segments B et C</i>	25
2.5.2 <i>Couplage avec le segment A, synthèse totale</i>	26
2.6 <i>Conclusions</i>	28
3. <i>Efforts synthétiques d'István Markó (1997)</i>	29
3.1 <i>Approche rétrosynthétique</i>	29
3.2 <i>Fragment Est</i>	29
3.3 <i>Fragment Central</i>	31

3.4	Conclusion	33
4.	<i>Synthèse totale de Craig Forsyth (1997)</i>	34
4.1	Analyse rétrosynthétique	34
4.2	Synthèse du domaine C15-C27	35
4.3	Synthèse du domaine C28-C38	38
4.4	Couplage des fragments C16-C27 et C28-C38	39
4.5	Synthèse du domaine C1 – C14	41
4.6	Couplage final et synthèse totale	44
4.7	Conclusions	45
5.	<i>Efforts synthétique de Richard Schlessinger (1998)</i>	47
5.1	Analyse rétrosynthétique	47
5.2	Synthèse du fragment C1-C8	47
5.3	Synthèse du fragment C9-C18	50
5.4	Synthèse du fragment C19-C27	52
5.5	Synthèse du fragment C28-C38	54
5.6	Conclusions	56
6.	<i>Synthèse totale de Steven Ley (1998)</i>	57
6.1	Approche rétrosynthétique	57
6.2	Synthèse du fragment <i>Ouest</i>	57
6.3	Synthèse du fragment <i>Central</i>	60
6.4	Synthèse du fragment <i>Est</i>	62
6.5	Couplage des fragments et synthèse totale	63
6.6	Conclusions	65
7.	<i>Synthèse totale de l'acide 7-déoxy-okadaïque par Craig Forsyth (1999)</i>	68
7.1	Relation structure activité	68
7.2	Synthèse du fragment C3-C14	69
7.2.1	Préparation de la lactone C3-C8	69
7.2.2	Synthèse de l'acétylène C9-C14	70
7.2.3	Couplage et synthèse du fragment C3-C14	71
7.3	Assemblage des fragments et synthèse totale	72
7.4	Conclusions	74
8.	<i>Synthèse du fragment C28-C38 par métathèse cyclisante de Jacques Eustache (2001)</i>	75
8.1	Approche rétrosynthétique	75
8.2	Synthèse du fragment C28-C38	76
8.3	Conclusions	77
9.	<i>Nouvelle route synthétique pour le domaine C1-C27 par Craig Forsyth (2001)</i>	78
9.1	Vers de nouveaux analogues du domaine lipophile terminal	78
9.2	Synthèse du domaine C1-C14	79
9.3	Synthèse du domaine C15-C27	80
9.4	Couplage des fragments	83

9.5	Conclusions	84
10.	<i>Synthèses originales de fragments de l'acide okadaïque par Craig Forsyth (2009, 2010)</i>	85
10.1	Introduction	85
10.2	Synthèse versatile du fragment C3-C14 de l'acide 7-déoxy okadaïque	85
10.2.1	Approche rétrosynthétique	85
10.2.2	Synthèse du fragment C3-C14	86
10.3	Synthèse du fragment C15-C38	88
10.3.1	Approche rétrosynthétique	88
10.3.2	Synthèse du fragment C15-C27	89
10.3.3	Synthèse du fragment C28-C38	90
10.3.4	Couplage des fragments	93
10.4	Conclusions	95
11.	<i>Synthèse totale de la Dinophysistoxine-2 de Craig Forsyth (2011)</i>	97
11.1	Approche rétrosynthétique	97
11.2	Synthèse du fragment C1-C14	98
11.3	Synthèse du fragment C28-C38	101
11.4	Couplage des fragments et synthèse totale	103
11.5	Conclusions	106
12.	<i>Synthèse du fragment C15-C38 de Makoto Sasaki (2015)</i>	107
12.1	Approche rétrosynthétique	107
12.2	Synthèse du fragment C15-C26	108
12.3	Synthèse du fragment C27-C38	109
12.4	Couplage des fragments	110
12.5	Conclusions	112
13.	<i>Conclusions générales</i>	113
Chapitre 2		117
Vers la synthèse du fragment Ouest		117
1.	<i>Approche rétrosynthétique générale</i>	117
2.	<i>Travaux précédents</i>	118
3.	<i>Rétrosynthèse du fragment Ouest</i>	122
4.	<i>Synthèse d'un spirocétal modèle</i>	123
4.1	Diséleniure allylique	123
4.2	Alcool homoallylique	125
4.3	Spirocétal	129
4.4	Isomérisation de l'exométhylène	132
5.	<i>Synthèse du fragment Ouest</i>	134

5.1	Alcool homoallylique	134
5.2	Lactone C1-C8	140
5.2.1	Première route, l'aldéhydo-ester	140
5.2.2	Seconde route, l'aldéhydo-éther silylé	144
5.2.3	Troisième route, nouvelle approche pour le diol C1-C2	153
5.2.4	Quatrième route, l'aldéhydo-éther benzylé	157
5.2.5	Cinquième route, l'aldéhydo-oléfine	162
5.3	Couplage des fragments	169
6.	<i>Conclusions et perspectives</i>	171
Chapitre 3		179
Synthèse d'un modèle du fragment <i>Central</i>		179
1.	<i>Approche rétrosynthétique globale</i>	179
2.	<i>Travaux précédents</i>	180
3.	<i>Rétrosynthèse du fragment <i>Central</i></i>	182
4.	<i>Synthèse du dihydropyrane modèle</i>	183
4.1	Synthèse de l'époxyde	183
4.2	Synthèse du vinylsilane	186
4.3	Synthèse du dihydropyrane	189
5.	<i>Conclusions et perspectives</i>	190
Chapitre 4		193
Synthèses du fragment <i>Est</i>		193
1.	<i>Approche rétrosynthétique globale</i>	193
2.	<i>Travaux précédents</i>	194
3.	<i>Approche rétrosynthétique du fragment <i>Est</i></i>	194
4.	<i>Synthèse de l'alcool homoallylique</i>	196
4.1	Synthèse de l'aldéhyde chiral	196
4.2	Synthèse du crotyltributylstannane	197
4.3	Allylation des aldéhydes chiraux	199
5.	<i>Synthèse du fragment <i>Est</i> par photochimie</i>	200
5.1	Formation des THP-acétals	201
5.2	Cyclisation intramoléculaire de Taddei-Ricci	202
5.3	Cyclisation oxydante de Suárez	204
6.	<i>Synthèse du fragment <i>Est</i> par électrochimie</i>	206
6.1	Electrochimie organique	206
6.2	Segment C28-C33	210

6.3	Formation du malonate C28-C38	211
6.4	Oxydation électrochimique	214
7.	<i>Conclusions et perspectives</i>	216
Chapitre 5		219
Conclusions et perspectives générales		219
Chapitre 6		228
Experimental Section		228
1.	<i>Instrumentation</i>	228
2.	<i>Procedures</i>	229
3.	<i>List of compounds</i>	230
4.	<i>Compounds synthesized in chapter 2</i>	233
4.1	Model	233
4.1.1	Bis-selenide 409	233
4.1.2	Homoallylic alcohol model	234
4.1.3	Enantioselective allylation for the model	235
4.1.4	Spiroketalization	236
4.1.5	Spiroketal isomerization	237
4.2	Selenide moiety	238
4.2.1	Preparation of thiosulfide ester	238
4.2.2	Ester reduction	239
4.2.3	Thioalcohol oxidation	240
4.2.4	Asymmetric selenide allylation	241
4.3	Lactone moiety	242
4.3.1	Methylmethallylselenide formation	242
4.3.2	Asymmetric methallylation of PMB-aldehyde	243
4.3.3	Iodocarbonatation of PMB-homoallylic alcohol	244
4.3.4	Epoxide formation of PMB-iodocarbonate	245
4.3.5	Acidic opening of PMB-epoxide	246
4.3.6	Diol ketalization of PMB triol	247
4.3.7	Deprotection of PMB	248
4.3.8	Oxidation of diol to lactone	249
4.3.9	Pentenal synthesis	250
4.3.10	Pentanal methallylation	251
4.3.11	Carbonatation of alkene alcohol 513	252
4.3.12	Iodocarbonatation-epoxidation of alkene-ester 526	253
4.3.13	Acidic opening of alkene epoxide 512	254
4.3.14	Diol protection of alkene triol 528	255
4.3.15	silylation of alcohol 511	256

4.3.16	Dihydroxylation of terminal alkene 529	257
4.3.17	Terminal alcohol protection of diol 530	258
4.3.18	Benzylation of alcohol 531	259
4.3.19	TBS déprotection of lactone precursor	260
4.3.20	Spiroketalization of 7-deoxy Western fragment	261
5.	<i>Compounds synthesized in chapter 3</i>	262
5.1	Model preparation	262
5.1.1	Monobenylation of butynediol	262
5.1.2	Reduction of propargylic alcohol	263
5.1.3	Epoxidation of allylic alcohol	264
5.1.4	Benylation of epoxy-alcohol 569	265
5.1.5	Opening of symmetric epoxide 560	266
5.1.6	Reduction of alkyne 559	267
5.1.7	Silylation of alcohol 573	268
5.1.8	ISMS annelation of vinylsilane 558	269
6.	<i>Compounds synthesized in chapter 4</i>	270
6.1	Homoallylic alcohol	270
6.1.1	Silylation of (S) Roche ester	270
6.1.2	Reduction of protected ester	271
6.1.3	Oxidation of alcohol 672	272
6.1.4	Preparation of crotyltrimethylstannane	273
6.1.5	Crotylation of aldehyde 599	274
6.2	Photochemistry route	275
6.2.1	Ketalization of alcohol 606	275
6.2.2	Cyclization of THP-ketal 619	276
6.2.3	Dechlorination of THP 621	277
6.2.4	Oxidative cyclization of THP-alcohol 622	278
6.3	Electrochemistry route	279
6.3.1	Esterification of alcohol 606	279
6.3.2	Hydroboration of alkene 658	280
6.3.3	Bromination of alcohol 659	281
6.3.4	First alkylation of di-tert-butylmalonate	282
6.3.5	Second alkylation of di-tert-butylmalonate	283
6.3.6	Acidic cleavage of tert-butylesters	284
6.3.7	Electrolysis of diacid 672	285
6.3.8	Electrolysis of diacid 672	286

Introduction

L'acide okadaïque : un outil toxique

La nature a fourni d'innombrables outils à l'être humain que ce dernier a apprivoisés pour son bien-être et sa survie. Ainsi, le feu meurtrier fût-il changé en source de chaleur, les pierres tranchantes en ustensiles de découpe et de défense, les feuilles de saule consommées pour stopper la douleur, les rayons du soleil transformés en électricité...

Lorsque le premier cas d'intoxication diarrhéique dû aux fruits de mer (DSP pour *diarrhetic shellfish poisoning*) fût découvert dans la région de Tohoku au Japon au cours des années 1970,¹ nul ne pouvait se douter que la nature venait d'offrir à nouveau à l'homme l'un de ses cadeaux « empoisonnés ».

La présence de dinoflagellés *Dinophysis fortii*, microorganismes accumulés par filtration dans les moules et coquilles Saint-Jacques responsables de ces intoxications, mena Takeshi Yasumoto et son équipe à identifier ces derniers comme organismes causals de ces empoisonnements. Ils donnèrent le nom de dinophysistoxine (DTX) à la toxine correspondante, dont la structure était alors inconnue.²

La structure de cette dernière fût résolue peu après, dans un autre contexte, alors que Yasumasa Tsukitani travaillait à Tokyo à l'extraction de composés issus d'éponges marines de la famille *Halichondria* provenant des côtes japonaises. Il isola de *H. Okadaï* une molécule complexe (C₄₄H₆₆O₁₃) qu'il envoya à l'équipe du professeur Paul Scheuer à l'université d'Hawaï. Là-bas, Kazuo Tachibana l'identifia comme un nouveau polyéther dérivé d'un acide gras possédant un squelette C₃₈ qu'ils nommèrent acide

¹ Yasumoto T., Oshima Y., Yamaguchi M. *Bull. Japan Soc. Sci. Fish* **1978**, *44*, 1249.

² Yasumoto T., Oshima Y., Sugawara W., Fukuyo Y. Oguri H., Igarashi T., Fujita N. *Bull. Japan Soc. Sci. Fish.* **1980**, *46*, 1405.

Introduction

okadaïque (**1**) (Figure 1).³ Parallèlement, à l'université d'Oklahoma, le groupe de Francis Schmitz isola d'éponges marines *Pandaros acanthifolium*, provenant des caraïbes, un composé similaire; l'acanthifolicine (**2**).⁴

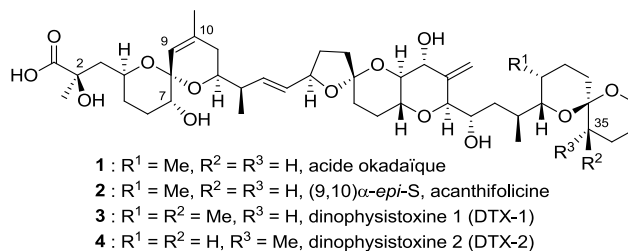


Figure 1 : Structure de l'acide okadaïque et de ses dérivés

Ces travaux ont permis à l'équipe de Takeshi Yasumoto d'obtenir deux informations capitales au sujet de l'acide okadaïque (**1**). D'une part, ce polyéther est en réalité produit par des dinoflagellés, et non par les éponges marines, qui peuvent s'accumuler dans leurs organismes hôtes grâce à leur mode de nutrition par filtration.⁵ D'autre part, cette molécule, ainsi que ses dérivés naturels **3** et **4** (dinophysistoxine 1 et 2), sont les toxines majeures responsables des empoisonnements diarrhéiques dûs aux fruits de mer (DSP); une découverte effectuée quelques années auparavant.⁶

1. Empoisonnements et santé publique

La consommation de fruits de mer contaminés par l'acide okadaïque ou l'un de ses dérivés membres des DSP résulte, dans les 30 minutes à quelques

³ Tachibana K., Scheuer P.J., Tsukitani Y., Kikuchi H., van Engen D., Clardy J., Gopichand Y., Sehmitz F.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2469.

⁴ Schmitz F.J., Prasad R.S., Gopichand Y., Hossain M.B., van der Helm D., Schmidt P. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2467.

⁵ Murakami Y., Oshima Y., Yasumoto T. *Bull. Japan Soc. Sci. Fish.* **1982**, 48, 69.

⁶ (a) Murata M., Shimatani M., Sugitani H., Oshima Y., Yasumoto T. *Bull. Japan Soc. Sci. Fish.* **1982**, 48, 549. (b) Yasumoto T., Murata M., Oshima Y., Sano M., Matsumoto G.K., Clardy J. *Tetrahedron* **1985**, 41, 1019.

heures, en l'apparition de symptômes de dérèglements intestinaux : diarrhées, nausées, vomissements et douleurs abdominales. Ces symptômes, qui disparaissent dans les trois jours, ne sont heureusement pas létaux.⁷ Par ailleurs, de nombreuses études sur la toxicité de ce polyéther **1** à différents niveaux (cytotoxicité, génotoxicité, immunotoxicité, embryotoxicité et neurotoxicité) montrèrent qu'il confère certains risques au niveau cellulaire, moléculaire et génétique.⁸

La récurrence des intoxications alimentaires dues aux DSP ainsi qu'aux autres toxines marines (environ 60 000 cas par an dans le monde),⁹ l'impact économique négatif sur le tourisme (760 M€/an en Europe) et l'industrie des fruits de mer (166 M€/an en Europe)¹⁰ conduisirent les autorités à réglementer et contrôler leur présence dans les produits voués à la consommation.¹¹ Ainsi, les fruits de mer contaminés par les DSP sont jugés impropres à la consommation humaine en Europe s'ils ont accumulé plus de 160 µg d'acide okadaïque par kilo de chair.¹²

Cette problématique a poussé la communauté scientifique à développer de nombreuses méthodes de détection, tant biologiques qu'analytiques, des DSP dans les fruits de mer.¹³ Cependant, le récent changement de législation au niveau européen, interdisant l'utilisation à partir du 31 décembre 2014 de tests biologiques impliquant des animaux pour la

⁷ Dominguez H.J., Paz B., Daranas A.H., Norte M., Franco J.M., Fernández J.J. *Toxicon* **2010**, 56, 191.

⁸ Valdiglesias V., Prego-Faraldo M.V., Pásaro E., Méndez J., Laffon B. *Mar. Drugs* **2013**, 11, 4328.

⁹ Gerssen A., Pol-Hofstad I.E., Poelman M., Mulder P.P.J., van den Top H.J., de Boer J. *Toxins*, **2010**, 2, 878.

¹⁰ Morgan K.L., Larkin S.L., Adams C.M. *Harmful Algae* **2009**, 8, 212.

¹¹ Parades I., Rietjens I.M.C.M., Vieites J.M., Cabado A.G. *Toxicon*, **2011**, 58, 336.

¹² Botana L. in *Seafood and Freshwater Toxins : Pharmacology, Physiology and Detection*, **2014**, Third edition, CRC Press.

¹³ Pour une revue récente sur les méthodes utilisées, voir : Prego-Faraldo M.V., Valdiglesias V., Méndez J., Eirín-López J.M. *Mar. Drugs* **2013**, 11, 2829.

détection de ces biotoxines,¹⁴ se traduit par une recrudescence du développement de méthodes analytiques (ELISA,¹⁵ HPLC-MS,¹⁶ ...).

2. Bioactivité et applications

Alors que des études préliminaires avaient montré que l'acide okadaïque possédait un effet puissant sur la contraction des muscles lisses de l'intestin,¹⁷ Akira Takai et Corinna Bialojan s'attelèrent à la compréhension de ce mécanisme d'action. Ils étudièrent d'abord l'effet de cette toxine sur le mécanisme de régulation intracellulaire connu pour activer les contractions musculaires *via* la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine. Il en ressortit que ce polyéther **1** inhibait l'activité des phosphatases dont le rôle est de déphosphoryler les chaînes légères de la myosine. Par conséquent, puisque la contraction musculaire dépend de l'équilibre entre l'activité des kinases qui phosphorylent et des phosphatases qui déphosphorylent la myosine, la présence de la toxine résulte en une contraction musculaire.¹⁸

L'évaluation de l'activité de l'acide okadaïque (**1**) sur une large gamme de protéines phosphatases mit en avant l'inhibition puissante et sélective par ce polyéther de deux des quatre protéines phosphatases majeures des

¹⁴ Commission regulation (EU) No 15/2011, amending regulation (EC) No 2074/2005, *OJEU*, 11.1.2001, p. 3.

¹⁵ Stipić F., Pletikapić G., Jakšić Z., Frkanec L., Zgrablić G., Burić P., Lyons D.M. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 1259.

¹⁶ Rivetti C., Gómez-Canela C., Lacorte S., Barata C. *Anal. Bioanal. Chem.* **2015**, *407*, 1451.

¹⁷ Shibata S., Ishida Y., Kitano H., Ohizumi Y., Habon J., Tsukitani Y., Kikuchi H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1982**, *223*, 135.

¹⁸ (a) Takai A., Bialojan C., Troschka M., Rüeegg J.C. *FEBS Lett.* **1987**, *217*, 81. (b) Bialojan C., Rüeegg J.C., Takai A. *J. Physiol.* **1988**, *398*, 81.

cellules de mammifères : les protéines phosphatases à sérine/thréonine 1 et 2A (PP1 et PP2A) avec des IC₅₀ de respectivement 3,4 et 0,07 nM.¹⁹

A l'époque de cette découverte, les protéines phosphatases étaient difficiles à différencier à cause de leur très large spécificité de substrats *in vitro*. La découverte de l'acide okadaïque et son utilisation comme sonde moléculaire a permis de réaliser d'immenses progrès dans l'étude de processus biochimiques impliquant ces protéines.²⁰

Par ailleurs, diverses études des relations structure-activité autour de l'acide okadaïque et de ses dérivés furent réalisées, afin de mieux comprendre le mode d'action de ces derniers.²¹ De plus, les structures cristallines des complexes AO-PP1²² et AO-PP2A²³ ont pu être obtenues, donnant accès à la conformation de la molécule naturelle dans sa cavité enzymatique (Figure 2).

¹⁹ (a) Bialojan C., Takai A. *Biochem. J.* **1988**, 256, 283. (b) Haystead T.A.J., Sim A.T.R., Carling D., Honnor R.C., Tsukitani Y., Cohen P., Hardie D.G. *Nature* **1989**, 337, 78. (c) Suganuma M., Fujiki H., Okabe S., Nishiwaki S., Brautigan D., Ingebritsen T.S., Rosner M.R. *Toxicon* **1992**, 30, 873.

²⁰ (a) Cohen P., Holmes C.F.B., Tsukitani Y. *Trends Biochem. Sci.* **1990**, 15, 98. (b) Cohen P.T.W. *Biochem. J.* **2010**, 1.

²¹ (a) Takai A., Murata M., Torigoe K., Isobe M., Mieskes G., Yasumoto T. *Biochem. J.* **1992**, 284, 539. (b) Kita M., Kuramoto M., Chiba T., Yamada A., Yamada N., Ishida T., Haino T., Yamada K., Ijuin Y., Ohno O., Uemura D. *Heterocycles* **2008**, 76, 1033. (c) Hu W., Xu J., Sinkkonen J., Wu J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 51.

²² Maynes J.T., Bateman K.S., Cherney M.M., Das A.K., Luu H.A., Holmes C.F.B., James M.N.G. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 44078.

²³ Xing Y., Xu Y., Chen Y., Jeffrey P.D., Chao Y., Lin Z., Li Z., Strack S., Stock J.B., Shi Y. *Cell* **2006**, 127, 341.

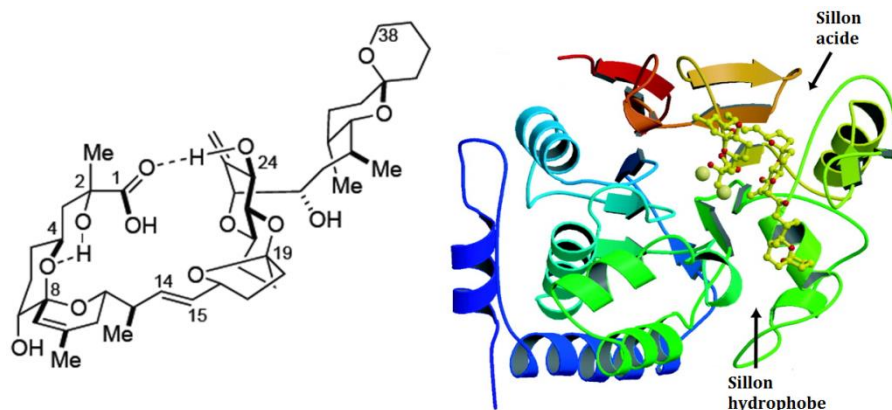


Figure 2 : Conformation de l'acide okadaïque et interaction avec PP1.²²

Ces travaux ont mis en évidence un pont hydrogène entre l'acide carboxylique en C1 et l'hydroxyle en C24, l'importance des quatre fonctions alcools, de l'acide carboxylique ainsi que du domaine terminal hydrophobe.

Enfin, Masami Suganuma et Hirota Fujiki identifièrent l'acide okadaïque (**1**) comme promoteur de tumeur.²⁴ Cette propriété fut utilisée par de nombreux groupes de recherche afin de comprendre les mécanismes moléculaires de la promotion de tumeurs et l'influence des protéines phosphatases 1 et 2A sur ces mécanismes.²⁵

²⁴ (a) Suganuma M., Fujiki H., Suguri H., Yoshizawa S., Hirota M., Nakayasu M., Ojika M., Wakamatsu K., Yamada K., Sugimura T. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 1768. (b) Fujiki H., Suganuma M., Suguri H., Yoshizawa S., Takagi K., Uda N., Wakamatsu K., Yamada K., Murata M., Yasumoto T., Sugimura T. *Japan J. Cancer Res.* **1988**, 79, 1089.

²⁵ Fujiki H., Suganuma M. *Carcinogenic Aspects of Protein Phosphatase 1 and 2A inhibitors*, in *Marine Toxins as Research Tools*, Fusetani N. and Kem W., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2009**.

3. Disponibilité et production

Que ce soit pour des raisons de santé publique, à travers le développement d'outils de détection et comme référence pour calibrer ceux-ci ou que ce soit dans le cadre de recherches fondamentales vers la compréhension de mécanismes cellulaires impliquant les protéines phosphatases 1 et 2A ; les scientifiques de tous horizons ont besoin de l'acide okadaïque (**1**) pour effectuer leurs recherches.

De nombreux fournisseurs proposent ce produit naturel **1** ainsi que différents sels du carboxylate correspondant. Cependant, les prix sont relativement élevés, de l'ordre de 1000 € pour 0,1 mg.²⁶ Le mode de production par culture de dinoflagellés, relativement difficile à mettre en œuvre et peu productif, explique ce prix, et ce malgré de récentes avancées sur le sujet.²⁷

Il existe par ailleurs divers autres produits naturels qui furent identifiés comme faisant partie des inhibiteurs de PP2A et PP1 du même type que l'acide okadaïque. Parmi ceux-ci, la calyculine A (**5**),²⁸ la fostriecine (**6**),²⁹ la tautomycine (**7**)³⁰ et la microcystine-LR (**8**),³¹ montrent toutes des propriétés similaires, bien que moins puissantes ou moins sélectives (Figure 3). De ce fait, l'acide okadaïque reste l'outil le plus utilisé de cette famille.^{20b}

²⁶ 1330 € pour 0,1 mg chez Sigma-Aldrich à la date du 09 mars 2015.

²⁷ Nishitani G., Nagai S., Sakiyama S. Kamiyama T. *Plankton Benthos Res.* **2008**, 3, 78.

²⁸ Ishihara H., Martin B. L., Brautigan D. L., Karaki H., Ozaki H., Kato Y., Fusetani N., Watabe S., Hashimoto K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, 159.

²⁹ Roberge M., Tudan C., Hung S. M. F., Harder K. W., Jirik F. R., Anderson H. *Cancer Res.* **1994**, 54, 6115.

³⁰ MacKintosh C., Klumpp S. *FEBS Lett.* **1990**, 277, 137.

³¹ MacKintosh C., Beattie K. A., Klumpp S., Cohen P., Codd G. A. *FEBS Lett.* **1990**, 264, 187.

Introduction

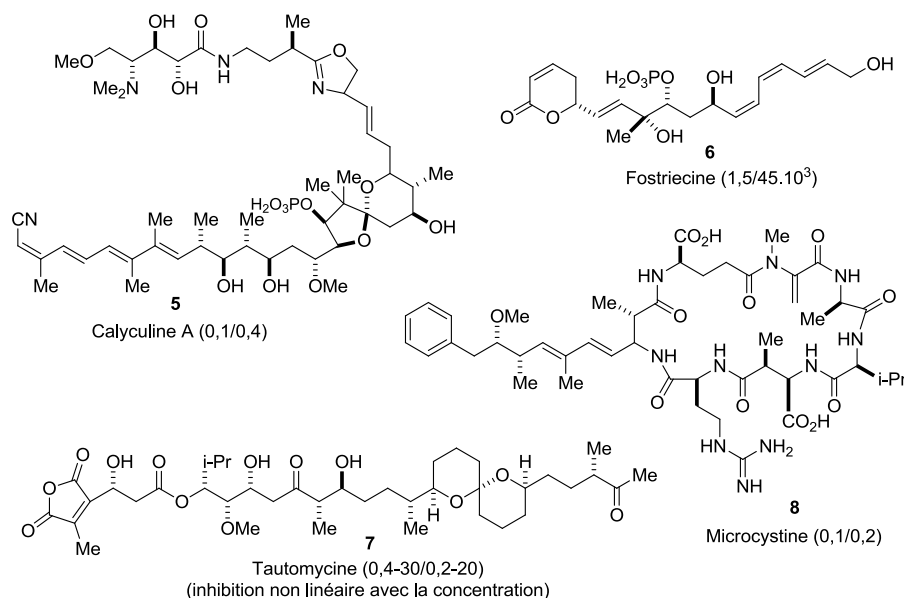


Figure 3 : Inhibiteurs de PP2A et PP1 (IC₅₀ (nM) : (PP2A/PP1))

4. Objectif de recherche

Dans ce contexte, notre groupe de recherche s'intéressa à la synthèse totale de l'acide okadaïque (**1**). Une voie synthétique optimisée permettrait en effet d'obtenir cet outil de recherche en grandes quantités et à moindre prix.

De plus, sa complexité structurale comprenant 17 centres chiraux, 3 oléfines et 3 sous-unités spirocétales représente un défi de premier ordre du point de vue synthétique, et donc, une belle opportunité pour expérimenter les outils méthodologiques existants et en développer de nouveaux pour faciliter la synthèse.

L'objectif de cette thèse de doctorat – la synthèse totale de l'acide okadaïque (**1**) – s'appuie sur une déconnection du polyéther en trois fragments distincts, de complexités similaires et selon une découpe C14–C15 et C27–C28. Diverses méthodologies, développées au sein de notre

laboratoire, seront utilisées pour construire ces différents fragments **9**, **10** et **11**, en particulier pour la formation des motifs spirocétaux présents sur chacun d'entre eux (Figure 4).

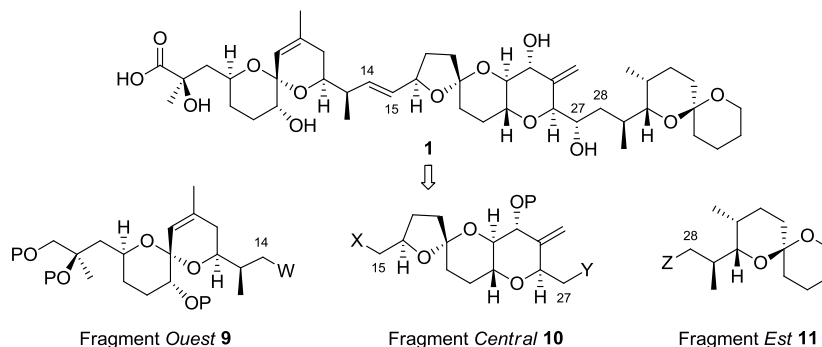


Figure 4 : Approche rétrosynthétique

Ce manuscrit s'articule autour de nos efforts vers la synthèse de ce produit naturel **1**. Le premier chapitre sera consacré à une revue de la littérature sur les diverses synthèses existantes ainsi qu'à leurs analyses critiques. Suivront trois chapitres qui décriront respectivement les résultats obtenus durant cette thèse pour la synthèse du fragment *Ouest 9*, *Central 10* et *Est 11*. Un chapitre de conclusions générales, permettant de mettre en contexte les résultats obtenus, et proposant des perspectives à envisager pour la suite de ce travail clôturera le corps de ce manuscrit. Enfin, la partie expérimentale où seront décrites procédures et analyses, fera l'objet du dernier chapitre de cette thèse.

En conclusion, nous avons pu voir qu'une fois de plus la nature a fourni à l'homme ce qui sembla de prime abord un cadeau empoisonné. Cependant, comme il le fit précédemment avec nombre de ses cadeaux, l'homme a réussi à apprivoiser cette toxine **1** pour en faire un outil particulièrement utile dans divers domaines de la recherche. Il ne reste plus à celui-ci qu'à trouver le moyen de produire lui-même efficacement ce que la nature lui a offert.

Chapitre 1

Synthèses totales de l'acide okadaïque

1. Considérations générales

L'acide okadaïque (**1**) est un polyéther naturel possédant un squelette constitué d'une chaîne continue de 38 atomes de carbone. Il comprend 17 centres chiraux, 3 oléfines et 7 hétérocycles répartis en trois domaines, chacun intégrant une unité spirocétal (Figure 5).

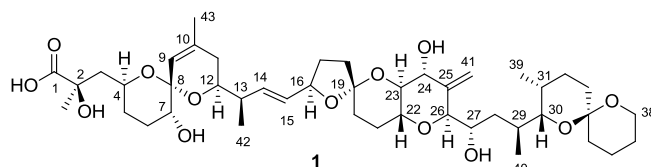


Figure 5 : Structure de l'acide okadaïque

La présence récurrente de ce motif dans la structure de la toxine **1** rend la chimie des spirocétals d'une importance particulière pour étudier sa synthèse, notamment la compréhension des effets stéréoélectroniques qui régissent leurs stéréochimies.

En effet, chaque unité spirocétale de l'acide okadaïque possède une configuration particulière, bénéficiant d'une stabilisation supplémentaire due à un double effet anomérique (Figure 6).

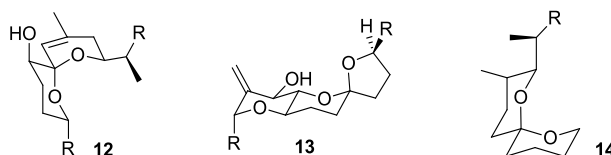


Figure 6 : Configuration des spirocétals de l'acide okadaïque

Cet effet stabilisant, communément accepté comme issu de l'hyperconjugaison de la paire d'électrons non liante d'un atome d'oxygène dans l'orbitale anti-liante σ^*_{C-O} adjacente, favorise la position axiale de la liaison C-O sur le tétrahydropyrane. L'arrangement antipériplanaire de ces partenaires maximise cette stabilisation à hauteur de 1,2 kcal/mol (Figure 7).³²

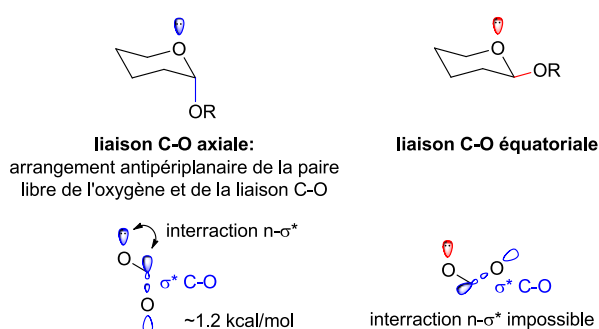


Figure 7 : Effet anomérique

Ainsi, dans le cas des spirocétals [5,5] ces structures peuvent se présenter sous forme de quatre stéréoisomères chaise-chaise (Figure 8). Un seul de ces stéréoisomères possède une configuration dans laquelle ses deux liaisons C-O sont axiales par rapport à l'autre cycle et additionne ainsi deux effets anomériques. Cette configuration sera celle préférée thermodynamiquement. Par ailleurs, ces effets sont aussi présents dans les bicycles [5,4] mais dans une moindre mesure, puisque les cycles à cinq chaînons ne présentent que des positions pseudo axiales et équatoriales.³³

³² (a) Deslongchamps P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press: New York, **1983**. (b) Kirby A.J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag: New York, **1983**. (c) *Anomeric Effect, Origin and Consequences*; Szarek W.A., Horton D., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, **1979**.

³³ Deslongchamps P., Rowan D.D., Pothier N., Sauve T., Saunders J.K. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 1105.

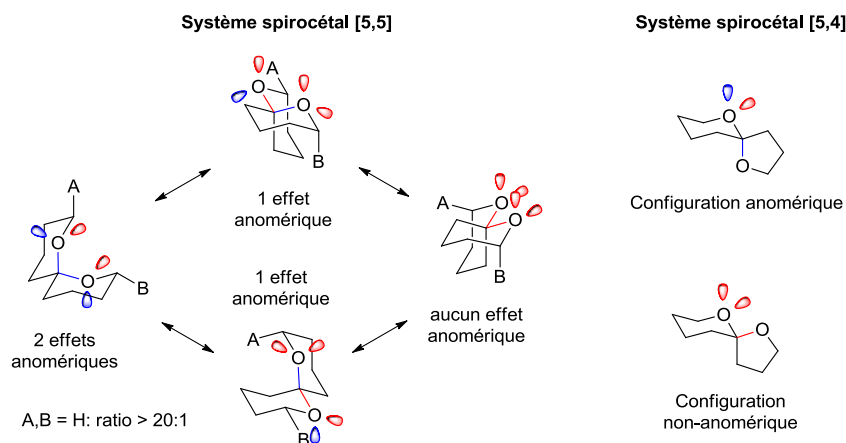


Figure 8 : Effets anomériques dans les spirocétals

Ces motifs spirocétals étant présents dans bon nombre de produits naturels, de nombreuses méthodes de synthèse furent développées pour les construire. La méthode la plus largement utilisée implique la double cyclisation intramoléculaire d'un précurseur céto-diol en conditions acides.³⁴ Cette méthode permet d'installer un équilibre entre les différents intermédiaires et mène au produit thermodynamiquement le plus stable et qui correspond, dans la majorité des cas, à la configuration du produit naturel.

À titre d'exemple, le céto-diol **15**, qui possède un centre asymétrique sur sa structure, peut mener sous conditions acides à deux motifs spirocétals **20** et **21** possédant le substituant méthyle en position équatoriale. Cependant, seul le produit **20**, qui maximise la stabilisation au travers des effets anomériques, est observé (Figure 9).^{33,34}

³⁴ Revues sur les spirocétals dans les produits naturels : (a) Perron F., Albizati K.F. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617. (b) Raju B.R., Saika A.K. *Molecules* **2008**, 13, 1942.

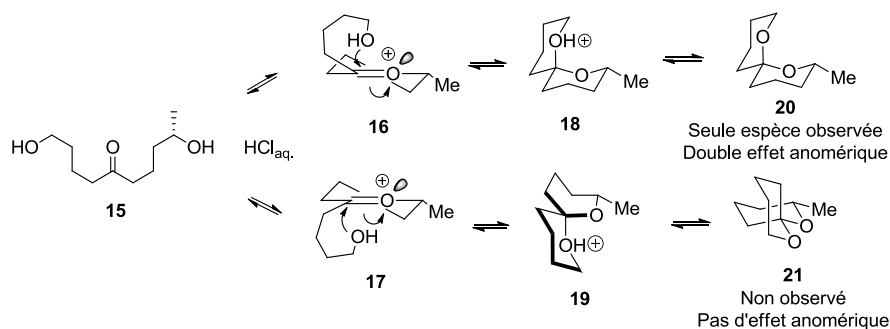


Figure 9 : Synthèse de spirocétals au départ de céto-diols

La configuration que prendront ces spirocétals après cyclisation dépend donc de la balance subtile entre les effets stériques, anomériques et éventuels ponts hydrogènes présents sur ces bicycles.³⁵ Cette caractéristique fût largement utilisée lors des différentes synthèses de l'acide okadaïque (**1**).

Ces synthèses de l'acide okadaïque, accompagnées des synthèses d'analogues et des travaux portant sur l'analyse de modèles et la synthèse de fragments, sont reprises dans la suite de ce chapitre. Elles sont présentées de manière chronologique afin de les remettre en contexte et de pouvoir mettre mieux en avant les différentes avancées que chaque étude a pût apporter au domaine.

³⁵ Pour une revue sur les produits naturels comprenant des spirocétals non-anomériques, voir : Aho J.E., Pihko P.M., Rissa T.K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406.

2. Synthèse de Minoru Isobe (1986)

2.1 Analyse rétrosynthétique

Minoru Isobe, de l'Université Nagoya au Japon, fût le premier à décrire la synthèse totale de l'acide okadaïque (**1**) en 1986.^{36,37} Il proposa une découpe du polyéther en trois fragments A **22**, B **23** et C **24**, tous préparés à partir de dérivés du D-glucose (Figure 10). Le couplage de ces fragments s'appuie principalement sur une stratégie impliquant l'addition de sulfonyl-carbanions comme étape clé. Par ailleurs, le développement d'une méthodologie d'addition hétéroconjugée a permis d'obtenir les centres chiraux extérieurs aux cycles en C13 et C29 avec une excellente stéréosélectivité.

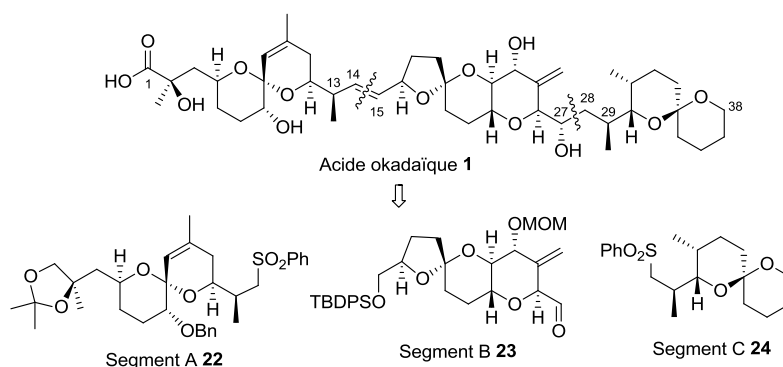


Figure 10 : Analyse rétrosynthétique

³⁶ (a) Isobe M., Ichikawa Y., Masaki H., Goto T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3607. (b) Ichikawa Y., Isobe M., Goto T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5049. (c) *ibid.*, 5199. (d) Isobe M., Ichikawa Y., Bai D.-L., Goto T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5203. (e) Isobe M., Ichikawa Y., Goto T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 963.

³⁷ Ces résultats sont résumés et accompagnés d'études sur les modèles et les états de transitions postulés dans une série de 4 communications : (a) Ichikawa Y., Isobe M., Bai D.-L., Goto T. *Tetrahedron* **1987**, 43, 4737. (b) Ichikawa Y., Isobe M., Goto T. *ibid.*, 4749. (c) Ichikawa Y., Isobe M., Masaki H., Kawai T., Goto T. *ibid.*, 4759. (d) Isobe M., Ichikawa Y., Bai D.-L., Masaki H., Goto T. *ibid.* 4767.

2.2 Synthèse du segment A

Le fragment A **22**, qui possède les carbones 1 à 14 du polyéther **1**, comprend un bicyclic spirocétale et 6 centres chiraux. Les deux stéréocentres présents sur les chaînes latérales ont été obtenus par induction au départ des tétrahydropyranes adjacents alors que les autres stéréocentres sont issus du *chiral pool* au départ d'un dérivé du D-glucose. Le motif spirocétal, quant à lui, a été construit au départ du céto-diol **25**, obtenus à partir des fragments alcyne **26** et lactone **27** (Figure 11).

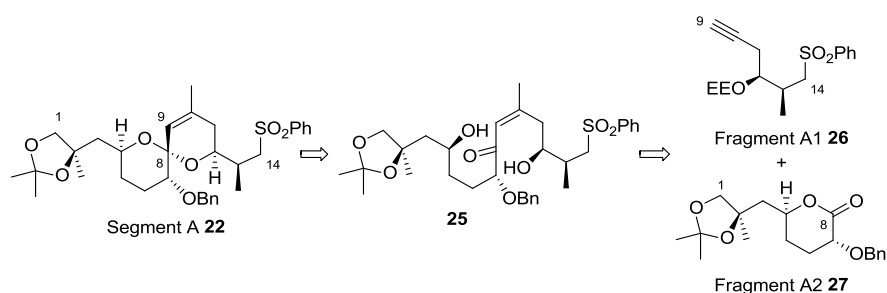


Figure 11 : Approche pour le segment A

2.2.1 Fragment A1

La synthèse du fragment A1 **26** commença au départ d'un dérivé du D-glucose **28** qui fût transformé en l'alcool primaire **29** après une série de modifications empruntées à la chimie des sucres (Figure 12). Cet alcool **29** fût ensuite converti en l'oléfine **30** via une séquence d'oxydation de Swern, oléfination de Peterson, oxydation du sulfure correspondant et déprotection de l'alcool en conditions acides.

La présence de cet alcool libre en position β permet la coordination de réactifs de Grignard et favorise l'une des faces d'attaque sur la vinyl sulfone **30**. Cette méthode a été développée par Minoru Isobe pour créer la relation *anti* entre les carbones C12 et C13 de l'acide okadaïque (**1**).³⁸ L'addition de MeMgBr sur l'alcool **30**, conduisant à l'espèce **31**, a donc permis l'addition du méthyle sur l'une des faces (face *Si*) de l'oléfine. Le

³⁸ Isobe M., Ichikawa Y., Funabashi Y., Mio S., Goto T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2863.

Chapitre 1

traitement subséquent par du fluorure de potassium conduisit à l'alcool **32** avec un rendement de 80 % et une diastéréosélectivité de 91 %.

Ensuite, l'acétylation de cet alcool **32**, suivie de l'hydrolyse de l'acétal en lactol et l'oxydation de ce dernier permit d'isoler la lactone conjuguée **33**. La réduction du composé **33**, à l'aide du couple cuivre-zinc, permit alors de former la lactone β,γ insaturée **34**. L'ozonolyse de la double liaison suivie de la réduction de l'ozonide par le borohydrure de sodium conduisit par après au diol **35**. Enfin, la tosylation de l'alcool primaire et son traitement subséquent par le *tert*-butanolate de potassium mena à l'époxyde **36**.

La séquence se termina par l'addition du triméthylsilylacétylène de lithium en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ qui donna **37**. Après désilylation et protection de l'alcool, le fragment A1 **26** nécessaire à la construction du segment A **22** de l'acide okadaïque fût finalement assemblé.

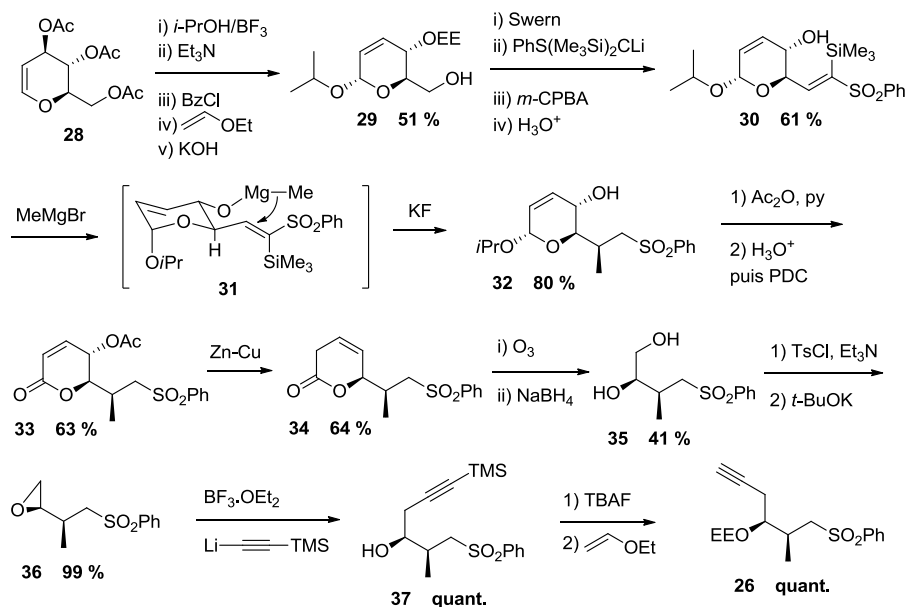


Figure 12 : Synthèse du fragment A1

2.2.2 Fragment A2

La synthèse du fragment A2 **27** commença elle aussi au départ d'un dérivé du D-glucose : le 2-acétoxy D-glucal triacétate (**38**) (Figure 13). Ce glucal **38** fût tout d'abord traité par de l'isopropanol et du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pour donner l'acétate d'énol **39**. Ensuite, l'addition d'hydruure de lithium aluminium conduisit à l'énone **40**, par génération de l'énolate dérivé de **39** et β -élimination de l'acétate en C4. L'énone **40** fût alors réduite *in situ* en alcool allylique **41** avec une très bonne stéréosélectivité due à la répulsion stérique provenant de l'isopropoxyde voisin. Après hydrogénolyse de la double liaison du diol **41**, une séquence de protection des alcools primaire puis secondaire fût réalisée, suivie de la déprotection sélective de l'alcool primaire, ce qui mena au produit **43**.

Les auteurs transformèrent alors cet alcool **43** en ester α,β insaturé **44** par oxydation de Swern et oléfination de Wittig. La trans-acétalisation par du 2-chloroéthanol, qui permettra plus tard la déprotection de cet acétal en condition non-acide, fût enfin effectuée en présence de CSA pour fournir l'adduit **45**.

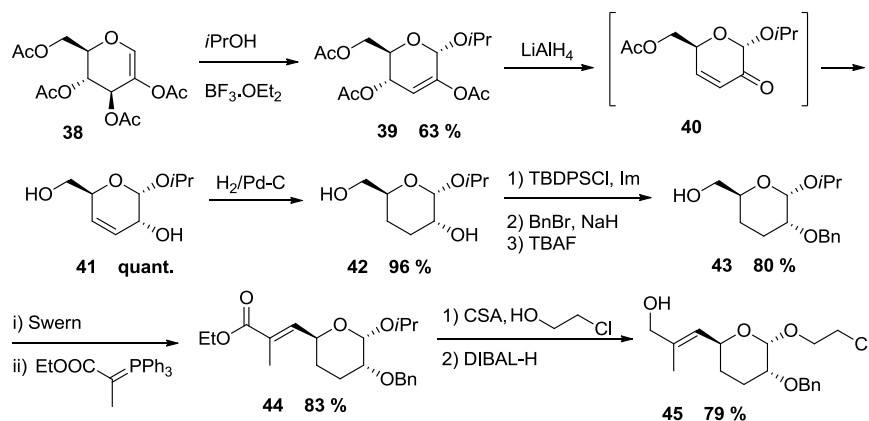


Figure 13 : Synthèse du fragment A2

L'oxymercuration de cette oléfine **45** suivie de l'addition de NaBH_4 permet d'isoler le diol **47** avec un rendement de 91 % (Figure 14). La sélectivité de cette transformation peut s'expliquer à l'aide de l'intermédiaire **46**. La

complexation du cation mercurium par l'oxygène endocyclique permet de sélectionner la face de l'oléfine sur laquelle le mercure vient se fixer et influence ainsi la direction d'approche de la molécule d'eau.

Enfin, la protection de ce diol **47** sous forme de l'acétonide **48**, suivie du clivage du chloroéthylglycoside à l'aide de sulfinate de sodium conduit au lactol **49** qui fût oxydé en la lactone **27** correspondante, fragment A2 de cette synthèse.

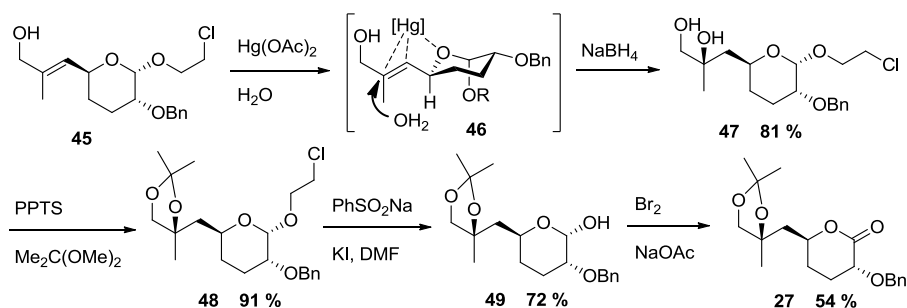


Figure 14 : Synthèse du fragment A2

2.2.3 Couplage des fragments A1 et A2

Pour finir, le couplage des segments A1 **26** et A2 **27** fût effectué en traitant tout d'abord l'alcyne **26** par du *n*Buli pour obtenir l'acétylénure **50** (Figure 15). Ce dernier fût additionné à la lactone **27** afin de préparer la cétone correspondante **51**.

L'équilibre réactionnel en faveur de la forme céto-alcool **51** plutôt que du lactol correspondant permet l'addition de nucléophiles sur la triple liaison de cette ynone. Ainsi, il fût possible d'introduire un groupe méthyle par addition de méthylcuprate sur le produit **51**, tout en contrôlant la stéréochimie *Z* de l'oléfine trisubstituée **52** grâce à la *trans*-protonation durant le work-up de l'intermédiaire allényl-énolate.

Enfin, le traitement de l'adduit **52** par du PPTS permet la formation du spirocétal **22**, segment A de l'acide okadaïque (**1**) dont la stéréochimie du centre spiro a été confirmée par RMN du ^{13}C à l'aide des travaux de Pierre Deslongchamps.³³

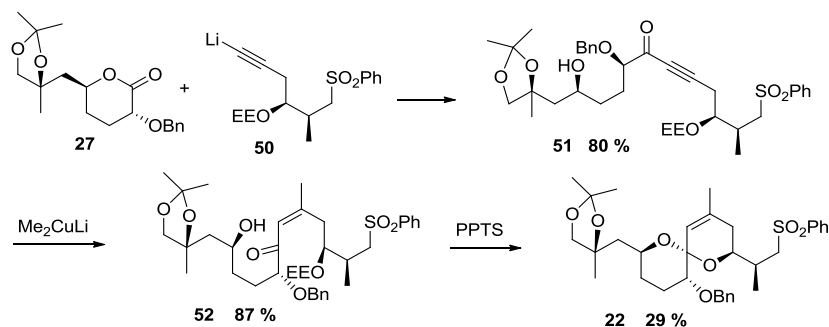


Figure 15 : Synthèse du segment A

En conclusion, le segment A **22** fût construit au départ des deux fragments A1 **26** et A2 **27**, obtenus au départ de dérivés du glucose en respectivement 19 et 14 étapes avec des rendements de 4 et 9 %. Ils furent ensuite couplés en 3 étapes avec un rendement de 20 %.

36 étapes furent donc nécessaires à la synthèse du spirocétal **22**, en ce compris une séquence linéaire de 22 étapes montrant un rendement global de 0,8 %.

2.3 Synthèse du segment B

Le segment B **23**, comprenant les carbones C15 à C27 de l'acide okadaïque (**1**), consiste en un tricycle oxygéné comprenant une décaline *trans* et un spirocétal [4,5] (Figure 16). Le point de départ de la synthèse de ce segment est un sucre dont seul deux des cinq centres chiraux correspondent à ceux nécessaires à la synthèse de ce fragment. Cependant, la conformation particulière que prennent les systèmes cycliques à 6 chaînons permet de contrôler la formation des autres centres présents sur le cycle. En particulier, le contrôle thermodynamique du centre spiro C19 au départ du céto-diol **54** en conditions équilibrantes permet la construction du tricycle **53** avec une excellente sélectivité.

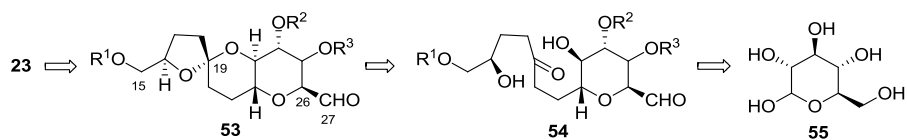


Figure 16 : Rétrosynthèse du segment B

2.3.1 Synthèse du fragment principal C19 à C27

La synthèse du segment B **23** fût entamée au départ du tri-*O*-acétyl-D-glucal **56**, un dérivé du D-glucose (**55**), dont la stéréochimie au niveau C5 correspond à celle de C26 dans l'acide okadaïque (Figure 17). Une réaction de Hosomi-Sakurai³⁹ fût tout d'abord effectuée afin d'introduire les carbones C19 à C21 sur le composé **56** avec une sélectivité α/β de 16 pour 1. La saponification des acétates, suivie de la conversion du diol correspondant en benzylidène, permit d'obtenir le produit **58** dont l'oléfine terminale fût ensuite transformée en alcool terminal **59** par une séquence hydroboration/oxydation. Ce dernier a alors été protégé sous forme d'un benzoate et le benzylidène déprotégé à l'aide de Dowex 50W pour mener au diol **60**. L'alcool libre en position allylique de cet adduit permet de discriminer la face d'attaque du *m*CPBA afin de transformer l'oléfine **60** en époxyde avec une excellente diastéréosélectivité.⁴⁰

Ensuite, le benzylidène fût reformé et le benzoate hydrolysé pour mener à l'alcool **61** qui fût oxydé en aldéhyde et protégé sous forme du diméthyl acétal **62**. Le benzylidène, qui jusque-là avait surtout aidé à rendre les produits cristallin, servit ici à fixer la conformation du cycle pyranosyle, et ainsi facilita l'ouverture stéréosélective de l'époxyde **62** par le benzylate de sodium. Enfin, l'alcool résultant **63**, possédant la stéréochimie désirée au niveau des quatre centres chiraux du premier cycle pyranique du segment B **23**, fût protégé sous forme d'un méthoxyméthyl éther. L'aldéhyde **64** a quant à lui été régénéré par l'action d'HCl aqueux.

³⁹ Hosomi A., Sakurai H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1295.

⁴⁰ Henbest H.B., Wilson R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1958.

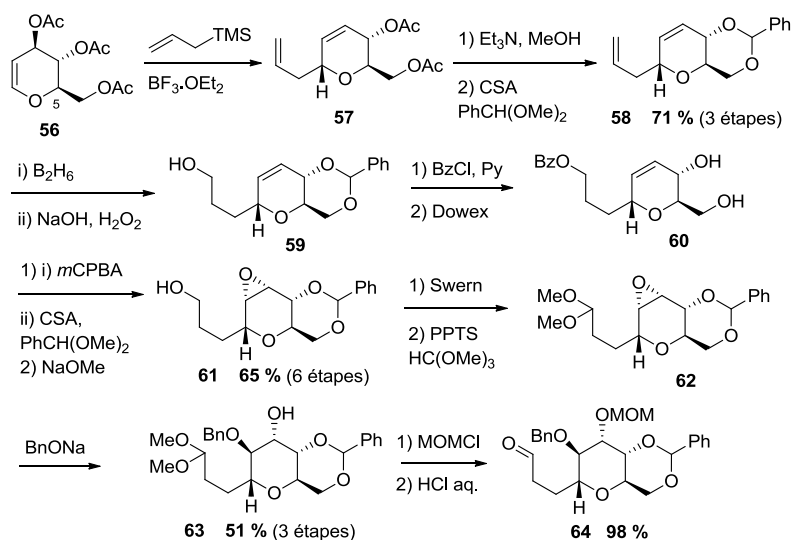


Figure 17 : Synthèse du fragment C19-C27

2.3.2 Synthèse de la portion C15 à C18

Pour la synthèse de la portion C15-C18 **70**, précurseur du tétrahydrofurane du segment B, Minoru Isobe et son équipe utilisèrent le diol **67**, dont la préparation a été décrite par Barry Sharpless et Saturo Masamune (Figure 18).⁴¹ La tosylation sélective de l'alcool primaire **67** suivie de l'attaque du thiophénolate de sodium et de l'oxydation du sulfure en sulfone a fourni l'adduit **68**. Le changement de groupe protecteur de l'alcool primaire, suivi de la protection de l'alcool secondaire, permet d'obtenir la sulfone protégée **70** nécessaire à la construction du segment B **23**.

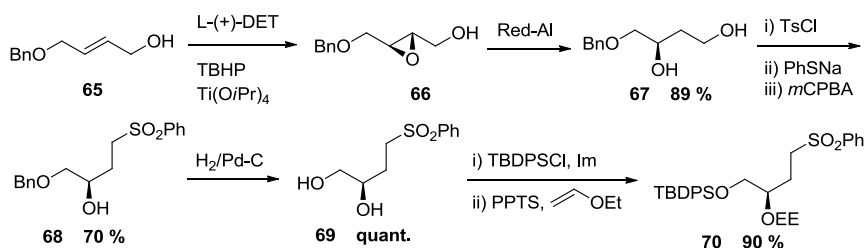


Figure 18 : Synthèse de la portion C15-C18

⁴¹ Katsuki T., Lee A.W.M., Ma P., Martin V.S., Masamune S., Sharpless K.B., Tuddenham D., Walker F.J. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1378.

2.3.3 Synthèse du segment B

Pour finir la synthèse du segment B, la sulfone **70** fût convertie en carbanion lithium qui fût additionné sur l'aldéhyde **64** (Figure 19). L'alcool résultant de ce couplage fût ensuite oxydé en cétone, ce qui permit d'éjecter la sulfone en conditions réductrices, grâce à un amalgame Al-Hg dans le THF, et ainsi fournir le produit **71**. La déprotection simultanée des groupes benzylidène et éthoxyéthyle en milieu acide conduisit ensuite à l'isolation du triol **72**.

Par la suite, l'hydrogénolyse de l'éther benzylique de l'adduit **72** induisit la formation du tricycle du segment B. Dans ces conditions thermodynamiques, la stéréochimie du carbone spirannique est totalement contrôlée et correspond à celle observée dans le produit naturel. La tritylation de l'alcool primaire restant fût alors effectuée afin d'obtenir le spirocétal **73** avec un rendement de 79 %. La protection de l'alcool secondaire, la déprotection de l'alcool primaire adjacent et son oxydation en aldéhyde **75**, qui servit à joindre les segments B et C, complétèrent cette séquence.

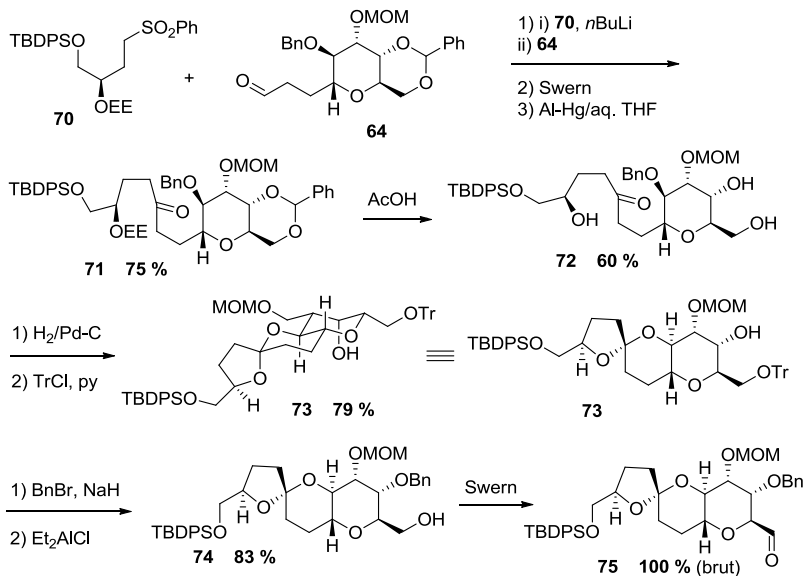


Figure 19 : Synthèse du segment B

En conclusion, le segment B a été construit en 31 étapes au départ du D-glucal tri-acétate et de butyne-diol pour fournir un tricycle oxygéné complexe avec une excellente sélectivité. La séquence linéaire la plus longue, comprenant 23 étapes, procéda avec un rendement de 6,8 %.

2.4 Segment C

Pour ce dernier segment de la synthèse, Minoru Isobe se basa sur les mêmes principes que pour les deux segments précédents. Il débuta son approche au départ d'un dérivé du D-glucose pour installer les centres asymétriques situés sur la partie cyclique grâce au stéréocontrôle issu de la conformation préférentielle des cycles à six chaînons, en particulier pour le centre spiro. Par ailleurs, il utilisa la méthodologie d'addition hétéroconjuguée développée dans son laboratoire pour fixer le centre situé sur la partie acyclique.

Le dérivé du D-glucose **38** est initialement transformé en isopropyl-glycoside **39**, comme ce fût le cas pour le fragment A2 (Figure 20). Si différents glycosides furent préparés au départ du composé **38**, c'est le dérivé isopropyle **39** qui a fourni la meilleure diastéréosélectivité lors de l'addition conjuguée du méthyle sur l'énone **40**. Par ailleurs, l'utilisation d'iodure de cuivre (I) et de méthyllithium permit d'obtenir la cétone correspondante **76**. Cependant, les rendements se montrèrent variables avec cette procédure. Alternativement, le cyanure de cuivre (I) conduisit à de meilleurs rendements et à l'observation d'un seul diastéréoisomère du produit **76**.

Le groupe de Minoru Isobe dût alors développer une variante de la méthodologie de Wolff-Kishner pour supprimer le carbonyle de l'adduit **76** puisque ce dernier se dégradait dans les conditions classiques. L'élimination réductrice de l'hydrazone **79** par l'anion dimsyle fût facilitée par l'élimination de l'isopropoxyde voisin et mena à l'énol **80**. La protection de l'alcool **80** suivie de l'oxydation de l'énol en lactone **81** fût ensuite effectuée, ce qui permit l'addition subséquente de l'anion de la sulfone **82** et la formation de la céto-sulfone **83**. Cette dernière fût ensuite réduite par

Chapitre 1

un amalgame d'aluminium-mercure puis traitée en conditions acides pour permettre la déprotection du THP et ainsi mener à la formation du spirocétal **84**.

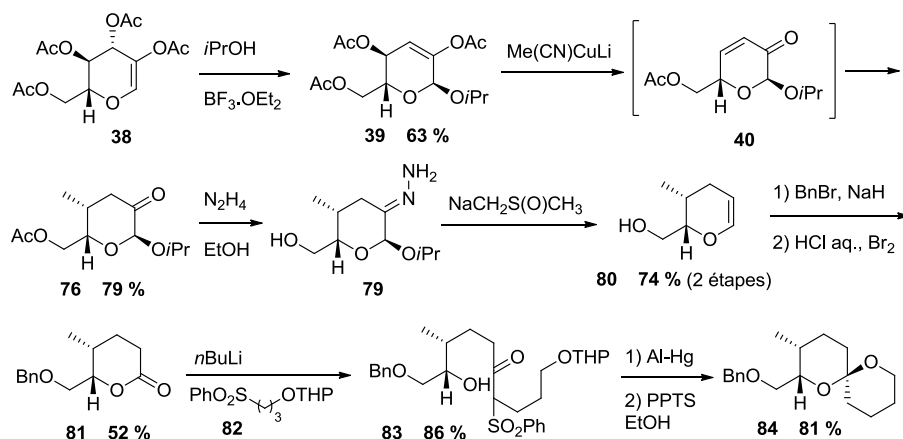


Figure 20 : Synthèse du segment C, première partie

Enfin, la déprotection de l'éther benzylique **84**, son oxydation en aldéhyde **85** correspondant et l'oléfination de ce dernier selon la méthode de Peterson a fourni l'oléfine **86** après oxydation par du *m*CPBA (Figure 21). L'addition hétéroconjugée de méthyllithium sur cette oléfine suivie d'un traitement par du fluorure de potassium donna, grâce au contrôle par chélation illustré par la structure **87**, le segment C **24** de l'acide okadaïque.

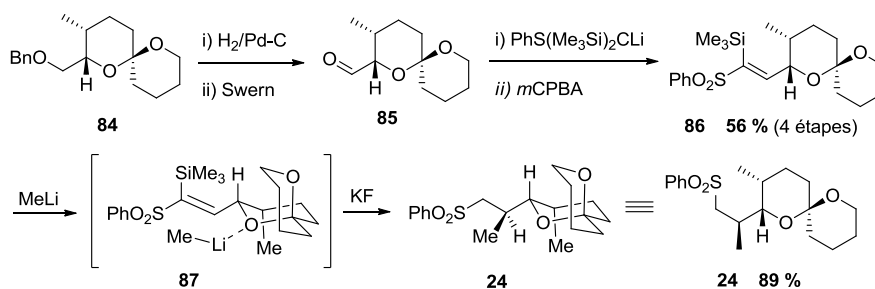


Figure 21 : Synthèse du segment C, deuxième partie

En conclusion, le segment C fût obtenu en 15 étapes et 6,6 % de rendement au départ d'un dérivé de sucre. Cette approche a permis d'exemplifier la

méthodologie d'addition hétéroconjugée développée au sein de leur laboratoire.

2.5 Couplage des Segments

2.5.1 Couplage des segments B et C

Afin de compléter la synthèse totale de l'acide okadaïque (**1**), le groupe de Minoru Isobe réalisa d'abord le couplage entre les segments B et C comme prévu lors de leur analyse rétrosynthétique. Cependant, l'addition du carbanion de la sulfone C **24** sur l'aldéhyde du segment B **75** s'avéra particulièrement ardue (Figure 22). En effet, alors que cet assemblage donnait de bons rendements lors de la réaction entre la sous-unité C et un tétrahydropyrane modèle du fragment B, un très faible rendement fût obtenu avec les espèces **24** et **75** dans les mêmes conditions.

Ce manque de réactivité fût attribué à la possible agrégation dans le THF de l'anion du segment C **24** avec la structure poly-oxygénée **75**. Lorsque ce couplage fût effectué dans un mélange de solvants moins polaires (Et₂O/hexane 3:2), le produit d'addition **88** fût obtenu avec un excellent rendement de 92 % sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. L'adduit **88** fût alors oxydé en céto-sulfone puis réduit en cétone à l'aide d'un amalgame d'aluminium. La réduction de la cétone par le NaBH₄ produisit l'alcool **89** avec une sélectivité totale grâce au contrôle stéréo-électronique requis lors de l'attaque de l'hydrure.

Ensuite, la protection de l'alcool **89** suivie de l'hydrogénolyse de l'éther benzylique à l'aide du catalyseur de Pearlman mena à l'alcool secondaire **90** qui fût alors transformé en exométhylène **91** par oxydation et oléfination de Wittig. Les groupes protecteurs des alcools en C24 et C27 furent alors remplacés par des éthers benzyliques pour permettre leur déprotection en toute dernière étape de synthèse.

Enfin, l'alcool silylé en C15 fût déprotégé et oxydé en aldéhyde **93** pour permettre le couplage avec le fragment A du polyéther.

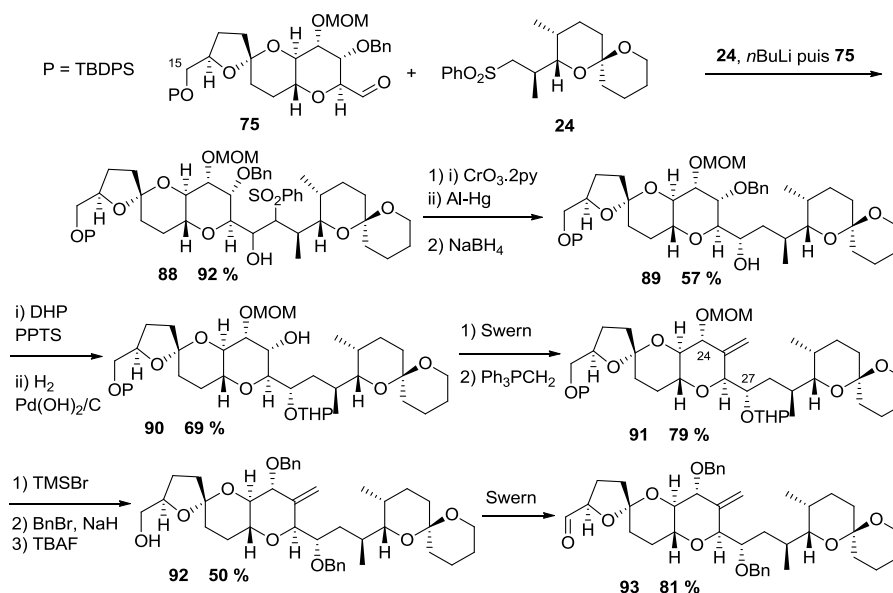


Figure 22 : Couplage des segments B et C

2.5.2 Couplage avec le segment A, synthèse totale

La dernière partie de cette synthèse implique le couplage entre le fragment A **22** et le nouveau segment B/C **93**, la création d'une double liaison, l'oxydation de l'alcool terminal en acide carboxylique et enfin la déprotection des groupements benzyles.

La génération de l'anion au pied de la sulfone de la sous-unité A **22** se révéla problématique à cause de la relative instabilité de celle-ci. Ainsi, seul l'addition de $s\text{BuLi}$ à **22** dans un mélange THF/hexane 1:1, permit aux auteurs de générer proprement ce carbanion. L'addition subséquente de deux équivalents du fragment B/C **93** fournit le produit d'addition qui fût dès lors transformé en oléfine *E* **94** par acétylation et réduction par un amalgame de sodium (Figure 23).

Ensuite, l'acétonide protégeant le glycol C1-C2 fût hydrolysé et l'alcool terminal oxydé en acide carboxylique en deux temps. Sur un modèle, tous les essais pour réaliser l'oxydation directe de l'alcool terminal en acide carboxylique résultèrent en une suroxydation du glycol accompagnée de

l'élimination du carbone C1. L'oxydation sélective de l'alcool primaire en aldéhyde, à l'aide des conditions de Parikh-Doering,⁴² suivie de la transformation de cet aldéhyde en acide carboxylique grâce au protocole de Pinnick-Lindgren⁴³ permet à l'équipe de Minoru Isobe d'obtenir le produit désiré avec 66 % de rendement sur deux étapes.

Enfin, la débenzylation du polyéther à l'aide de lithium métallique dans l'ammoniaque liquide et l'éthanol conduit à l'acide okadaïque (**1**) avec 87 % de rendement, terminant ainsi cette première synthèse totale de **1**.

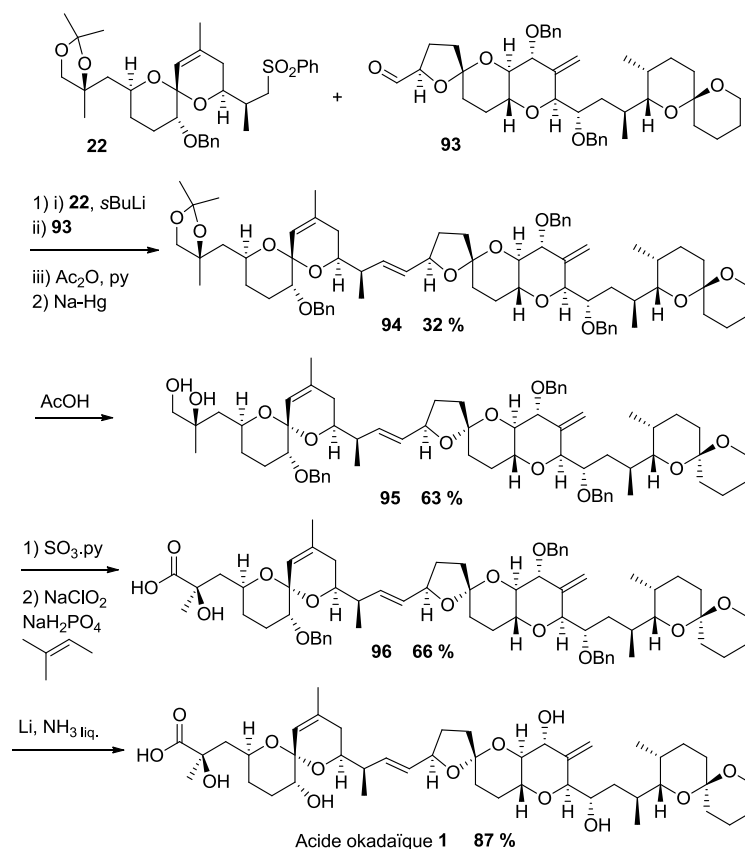


Figure 23 : Couplage segment A et synthèse totale

⁴² Parikh J.R., Doering W. von E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.

⁴³ (a) Bal B.S., Childers W.E., H.W. Pinnick *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091. (b) Lindgren B.O., Nilsson T. *Acta Chemica Scandinavica* **1973**, *27*, 888.

2.6 Conclusions

L'acide okadaïque a été synthétisé avec succès au départ de D-glucal tri-acétate et de D-glucal tétra-acétate, deux dérivés du D-glucose, *via* le couplage de trois segments A, B et C.

Le fragment A fût préparé en 36 étapes tandis que les sous-unités B et C nécessitèrent respectivement 31 et 15 étapes au départ des dérivés de sucres. Par ailleurs, 19 étapes furent nécessaires au couplage de ces segments et à la complétion de la synthèse totale. Il fallut donc 101 étapes pour réaliser cette synthèse dont la séquence linéaire la plus longue, 50 étapes, montre un rendement global de l'ordre de 0,01 %.

Par ailleurs, à part pour les carbones C2, C13 et C22 dont les stéréosélectivités sont respectivement de 91, 91 et 96 %, tous les autres centres chiraux sont stéréocontrôlés à plus de 99 %.

Cette synthèse, bien que très longue, possède de nombreux avantages. L'utilisation de dérivés de sucres comme produits de départ, l'emploi de réactifs simples et peu onéreux, tout comme l'usage de réaction diastéréosélectives pour induire la chiralité de la quasi-totalité des stéréocentres de ce polyéther, rend cette synthèse applicable sur grande échelle.

De plus, elle a pu montrer toute l'importance du développement de la méthodologie d'addition hétéroconjugée permettant d'obtenir les centres chiraux sur les chaînes latérales flexibles de l'acide okadaïque.

Enfin, puisqu'elle fût la première à avoir été réalisée, cette synthèse permet de poser les bases des routes futures. Elle a également révélé les problèmes synthétiques que les chimistes devront dès lors résoudre.

3. Efforts synthétiques d'István Markó (1997)

3.1 Approche rétrosynthétique

L'équipe d'István E. Markó, de l'Université catholique de Louvain en Belgique, développa en 1997 un modèle pour deux fragments de l'acide okadaïque (**1**), basé sur les mêmes disconnections que Minoru Isobe. L'utilisation de méthodologies courtes et convergentes permet d'obtenir des modèles racémiques des fragments *Est* **98**⁴⁴ et *Central* **97** (Figure 24).⁴⁵

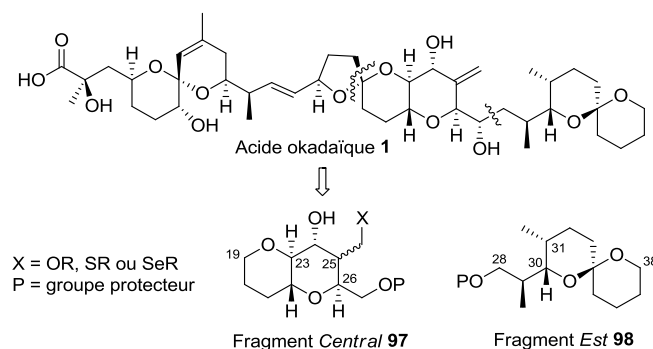


Figure 24 : Approche rétrosynthétique

3.2 Fragment *Est*

Afin d'obtenir le fragment *Est* **98**, le tétrahydropyrane **99** fût identifié comme intermédiaire clé (Figure 25). La construction de ce tétrahydropyrane fût envisagée en une seule opération *via* une version modifiée de la méthodologie de Maurizio Taddei et Alfredo Ricci.

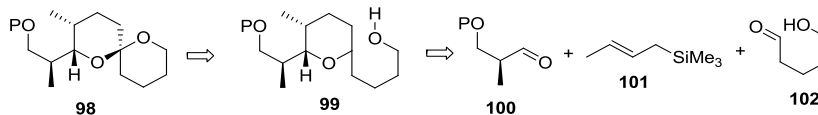


Figure 25 : Rétrosynthèse du fragment *Est*

⁴⁴ Markó I.E., Chellé F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2895.

⁴⁵ Markó I.E., Dobbs A.P., Scheirman V., Chellé F., Bayston D.J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2899.

Cette méthodologie, qui implique la condensation de l'allyltriméthylsilane **104** avec deux équivalents d'aldéhydes **103** et **106** en présence d'un acide de Lewis puissant tel que AlCl_3 ou AlBr_3 , produit les tétrahydropyranes halogénés **107** correspondants (Figure 26).⁴⁶

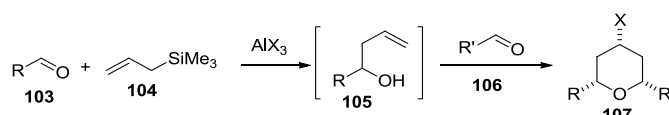


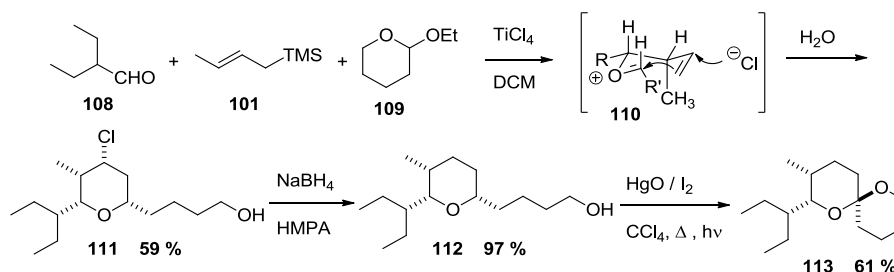
Figure 26 : Protocole de Taddei-Ricci

Les travaux d'István Markó étendirent cette méthodologie aux acétals cycliques ainsi qu'au crotyltriméthylsilane. Il fût également démontré que l'utilisation de TiCl_4 fournissait de meilleurs rendements dans le cas des acétals cycliques ainsi que des bruts réactionnels plus propres.

La condensation des trois partenaires **108**, **101** et **109** dans ces conditions produisit le tétrahydropyran **111** avec un bon rendement de 59 %, compte tenu du nombre de liaisons formées (Figure 27). La stéréochimie relative de tous les centres de **111** fût établie de manière non ambiguë à l'aide des données spectroscopiques et est rationalisée par l'intermédiaire **110**. La déchloration réductrice de cet adduit à l'aide de NaBH_4 dans l'HMPA au reflux mena au produit **112**, modèle de l'intermédiaire clé **98** de la synthèse du fragment *Est*. Enfin, la cyclisation oxydante à l'aide d'oxyde de mercure⁴⁷ conduisit au spirocétal **113** désiré et clôtura la synthèse de ce modèle.

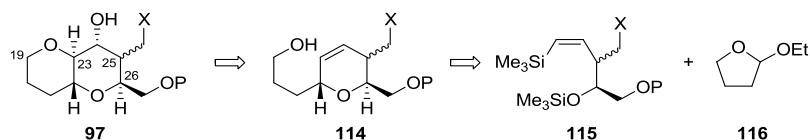
⁴⁶ (a) Coppi L., Ricci A., Taddei M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 973. (b) Coppi L., Ricci A., Taddei M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 911.

⁴⁷ (a) Mihailovic M.L., Cekovic Z., Stankovic J. *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 981. (b) Danishefsky S.J., Amistead D.M., Wincott F.E., Selnick H.G., Hungate R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2967. (c) Martin A., Salazar J.A., Suárez E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4489.


 Figure 27 : Synthèse du modèle du fragment *Est*

3.3 Fragment *Central*

Pour le fragment *Central* de l'acide okadaïque (**1**), la stratégie d'István Markó impliqua la construction de la *trans*-décane **97** par ouverture intramoléculaire de l'époxyde dérivé du dihydropyrane **114** (Figure 28). La réaction intramoléculaire de Sakurai modifiée au silicium (ISMS pour *Intramolecular Silyl-Modified Sakurai*), développée au sein de son laboratoire sert d'étape clé pour la construction de cet intermédiaire au départ du vinylsilane **115** et de l'acétal cyclique **116**.⁴⁸


 Figure 28 : Rétrosynthèse du fragment *Central*

La préparation du *Z*-vinylsilane **119** s'effectua en trois étapes au départ de l'époxyde **117** (Figure 29). L'ouverture de ce dernier par un dérivé aluminique de l'anion du triméthylsilylacétylène, suivie de la réduction de l'alcyne **118** en vinylsilane *Z* à l'aide de DIBAL-H, et enfin de la silylation de l'alcool permet d'obtenir l'agent annelant **119**. Ce dernier, en présence d'une quantité catalytique de TMSOTf et de l'acétal **116**, donna le produit de condensation **120** sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un bon rendement de 70 %. Ce dihydropyrane **120** fût ensuite transformé en *trans*-décane *via* l'époxydation non sélective de son oléfine, menant à une

⁴⁸ Markó I.E., Bayston D.J. *Synthesis* **1996**, 297.

quantité équimolaire des diastéréoisomères α et β . La cyclisation intramoléculaire de l'alcool **119** sur l'époxyde α en conditions acides conduisit au bicycle **121** avec 38 % de rendement au départ du dihydropyrane **120**.

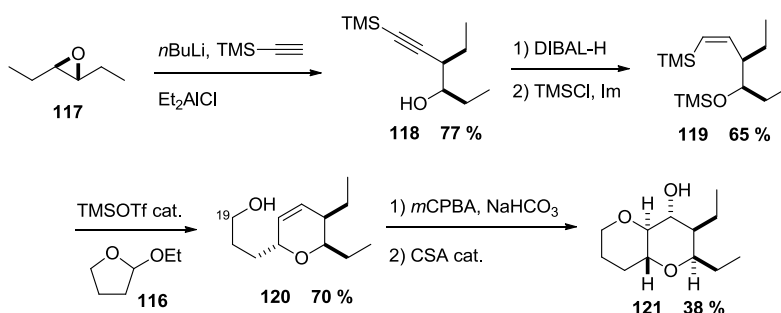


Figure 29 : Synthèse du fragment *Central* modèle

La diastéréosélectivité de la condensation ISMS des produits **119** et **116** proviendrait de la stéréochimie relative pré-existante entre les différents substituants de l'agent annelant **119**. En effet, la relation *anti* entre les substituants éthyles du produit **119** ainsi que la géométrie *Z* de son oléfine forceraient le système à privilégier l'état de transition **123a** par rapport à **123b** (Figure 30). Cet état de transition mènerait au produit **122** qui possède la relation *trans* entre les carbones 2 et 6 du dihydropyrane, relation présente aussi dans le fragment *Central* **97** de l'acide okadaïque (**1**).

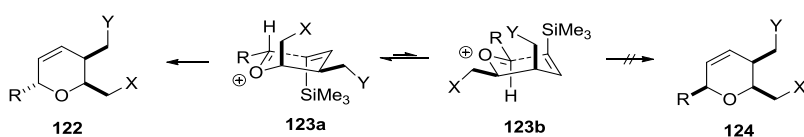


Figure 30 : Diastéréosélectivité de la réaction ISMS

3.4 Conclusion

En conclusion, bien qu'il ne s'agisse que de modèles racémiques, le groupe d'István Markó a développé des voies de synthèses pour deux fragments de l'acide okadaïque (**1**). Ces routes synthétiques sont particulièrement courtes, efficaces et permettent aisément la préparation d'analogues, utiles pour des études de relations structure-activité ultérieures.

L'utilisation de blocs de construction non-naturels permet une grande flexibilité de ces synthèses mais résulte cependant en une hausse des coûts des produits de départ par rapport à l'utilisation du *chiral pool*.

De plus, l'emploi de réactifs sensibles et/ou toxiques tels que l'oxyde de mercure ou l'HMPA rendent ces synthèses inappropriées pour une application à grande échelle. Il existe cependant de nombreuses variantes à ces réactifs qui pourraient aider à la validation de ces routes synthétiques.

4. Synthèse totale de Craig Forsyth (1997)

4.1 Analyse rétrosynthétique

Lorsque Craig J. Forsyth, de l'Université du Minnesota aux USA, décida de s'atteler à la synthèse de l'acide okadaïque (**1**), il fût probablement guidé par les circonstances particulières de son parcours académique. En effet, bien que n'ayant jamais travaillé auparavant sur ce polyéther, il avait réalisé sa thèse de doctorat et son séjour post-doctoral dans des groupes de recherches fortement liés à cette toxine.

En effet, il fût d'abord diplômé de l'Université Cornell où il travailla dans le groupe de Jon Clardy, l'un des co-auteurs de la découverte de l'acide okadaïque.³ Il collabora ensuite à Harvard avec Yoshito Kishi, un élève de Toshio Goto qui élaborait la première synthèse totale de ce polyéther avec Minoru Isobe.³⁶

Peu après son arrivée à l'Université du Minnesota aux USA, son groupe de recherche réalisa en 1997 la deuxième synthèse totale de l'acide okadaïque (**1**).⁴⁹ Pour ce faire, ils découpèrent le produit naturel en trois fragments **125**, **129** et **130** selon une découpe similaire à celle utilisée pour la synthèse de Minoru Isobe (Figure 31). Cependant, afin de minimiser le nombre d'étapes après le couplage de ces derniers, ils envisagèrent de préparer ces fragments avec tous les groupements fonctionnels possibles déjà en place.

Le couplage C14-C15 entre l'aldéhyde **125** et le phosphonate **126** par oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons fût réalisé pour obtenir l'alcène *E* dans des conditions douces permettant la présence de l'ester en C1.

D'autre part, le couplage des fragments **129** et **130** fût envisagée par attaque d'un carbanion non-stabilisé dérivé du bromure C28 du fragment **130** sur l'aldéhyde β,γ insaturé **129**. Bien que présentant un risque certain

⁴⁹ (a) Forsyth C.J., Sabes S.F., Urbanek R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8381. (b) Urbanek R.A., Sabes S.F., Forsyth C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2523. (c) Urbanek R.A., Sabes S.F., Forsyth C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2534.

d'isomérisation en aldéhyde α,β insaturé en condition basique, l'obtention du carbinol en C27 procura un net gain d'efficacité lors de la synthèse du polyéther **1**.

Enfin, concernant le fragment **125**, la partie C1-C2 fût greffée au segment C3/C14 **128** via l'alkylation diastéréosélective du lactate **127** développée par Dieter Seebach.⁵⁰

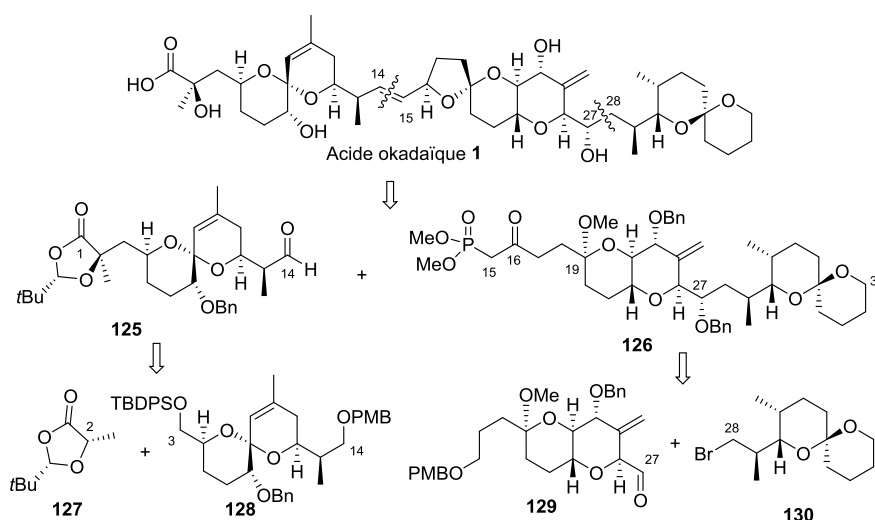


Figure 31 : Approche rétrosynthétique

4.2 Synthèse du domaine C15-C27

L'analyse des centres chiraux du bicyclic **129** poussa les auteurs à choisir un dérivé de sucre comme bloc de construction de ce dernier. Alors que le D-altrose **131** possède les configurations absolues nécessaires pour les carbones C23, C24 et C26, ce choix fût écarté car son coût élevé rendrait cette synthèse peu viable. Au contraire, le D-glucose, dont le dérivé commercial et peu onéreux **132** peut être transformé en deux étapes⁵¹ en un mélange séparable du glucopyrannoside **134** mineur et de

⁵⁰ Seebach D., Naef R., Calderari G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313.

⁵¹ (a) Evans M.E. *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 473. (b) Hicks D.R., Fraser-Reid B. *Synthesis* **1974**, 203.

l'altropyranoside **135** majoritaire s'avéra un excellent choix pour débiter cette synthèse (Figure 32).

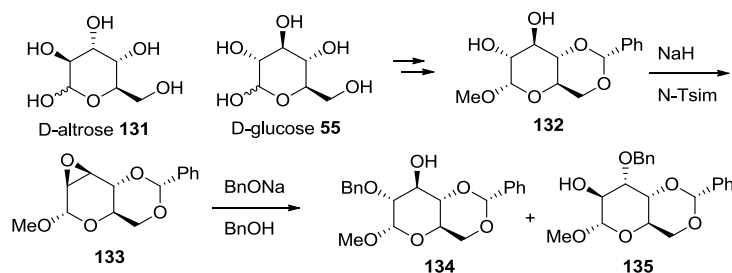


Figure 32 : Synthèse de l'altropyranoside de départ

Ensuite, après déprotection de l'acétal **135**, le triol **136** fût transformé en allyl-glucoside **137** *via* une procédure *one-pot* développée par Gary Gray pour les méthoxy-glucosides.⁵² La conversion directe en anisylidène **138** permet d'obtenir l'acétal avec un rendement de 65 % au départ du triol **136**. Enfin, la protection de l'alcool restant suivie de l'hydroboration de l'oléfine mena à l'alcool **139**, qui fût alors oxydé en aldéhyde **140** *via* le protocole de Swern (Figure 33).

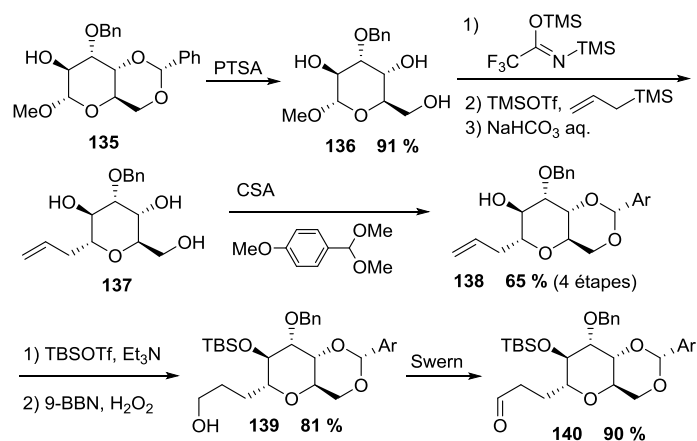


Figure 33 : Synthèse du fragment C19-C27

Par après, l'insertion des trois carbones manquant à la chaîne latérale fût réalisée *via* l'attaque de l'organolithien **141**, dérivé de son équivalent

⁵² Bennek J.A., Gray G.R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 892.

bromé, sur l'aldéhyde **140** (Figure 34). L'oxydation de l'alcool résultant en cétone par le periodinane de Dess-Martin (DMP) et l'acétalisation subséquente à l'aide d'APTS dans le méthanol permet d'obtenir la *trans*-décalone **144** désirée.

Ensuite, l'alcool primaire fût protégé en éther silylé **145** et la transformation de l'alcool secondaire en exométhylène fût effectuée *via* une oxydation au DMP et une méthylation de Wittig. Cet adduit **146** en main, la déprotection et l'oxydation de l'alcool résultant mena à l'aldéhyde **129**, fragment C16-C27 de la synthèse de Craig Forsyth.

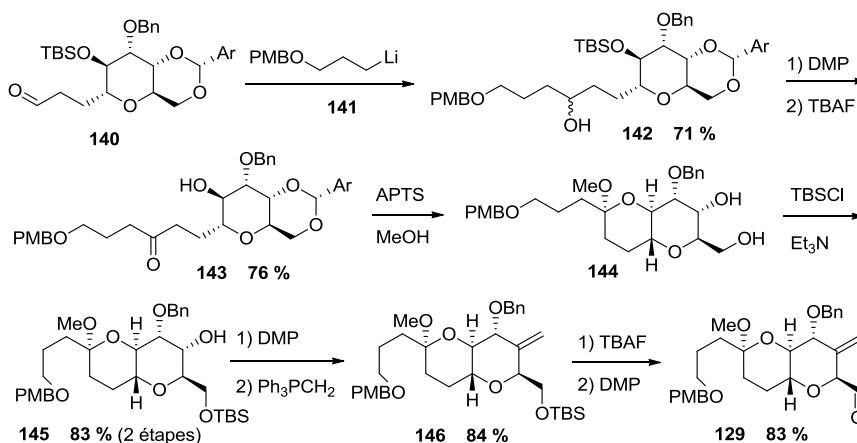


Figure 34 : Synthèse du fragment C16-C27

En conclusion, ce fragment **129** fût obtenu en 17 étapes au départ de l'altropyranoside **135** avec un rendement global de 15 %.

Il est par ailleurs important de noter à ce stade de la synthèse que l'aldéhyde **129** se montra particulièrement sensible à l'isomérisation. En effet, en vertu de la position axiale de cette fonction, induite par la conformation bloquée de la *trans*-décalone, son énoylation peut conduire à deux types de problèmes : soit l'isomérisation de ce centre stéréogénique vers la position équatoriale, soit la migration endocyclique pour former un système conjugué. C'est ce deuxième cas qui fut observé par les auteurs lors du traitement de **129** en conditions acides et basiques (Figure 35).

L'étape de couplage avec le domaine C28-C38 requerra de ce fait de grandes précautions.

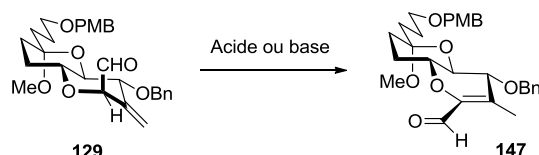


Figure 35 : Instabilité de l'aldéhyde 129

4.3 Synthèse du domaine C28-C38

Le fragment **130** de cette découpe, comprenant les carbones C28 à C38, une unité spirocétal et une stéréotriade contiguë de C29 à C31 fût obtenu par l'équipe de Craig Forsyth au travers d'une synthèse courte et efficace.

La séquence commença par la protection de l'ester de Roche (*S*) (**148**) en éther silylé et sa réduction en aldéhyde **149** (Figure 36). Ce dernier fût alors crotylé à l'aide de crotylstannane en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ selon une procédure décrite par Gary Keck⁵³ pour ensuite subir la déprotection de l'éther silylé et mener au diol **150** avec de très bons rendements. Cet adduit possédant la triade de centres chiraux fût ensuite transformée en dibenzyléther **151** avant d'être soumise aux conditions d'ozonolyse pour former l'aldéhyde **152**.

Ce dernier fût alors couplé au phosphonate **153** dans les conditions de Masamune-Roush et conduisit à l'énone **154** sans observer d'épimérisation du centre stéréogénique en α de l'aldéhyde **152**.⁵⁴

L'hydrogénation conjuguée des groupements benzyles et de la double liaison, sous atmosphère d'hydrogène, à l'aide du catalyseur de Pearlman conduisit à la spirocétalisation directe du céto-triol correspondant en bicyclic **155** avec un contrôle thermodynamique du centre spiro. Deux étapes supplémentaires furent requises pour obtenir le dérivé bromé **130**.

⁵³ Keck G.E., Abbot D.E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1883.

⁵⁴ Blanchette M.A., Choy W., Davis J.T., Essinfeld A.P., Masamune S., Roush W.R., Sakai T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.

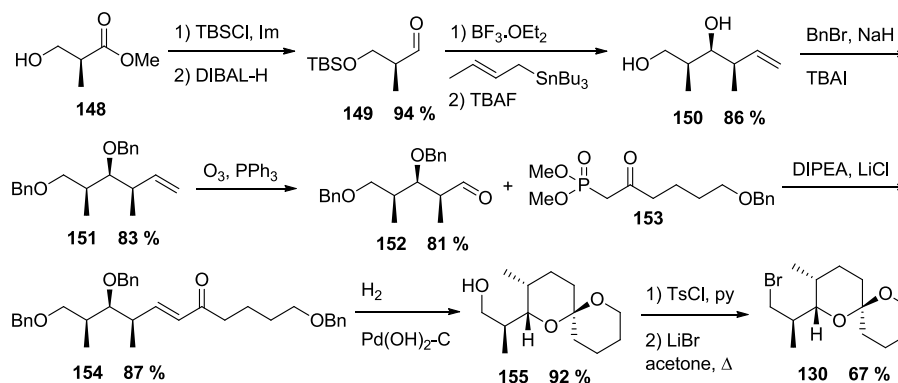


Figure 36 : Synthèse du fragment C28-C38

Dix étapes ont donc été nécessaires à la construction de ce fragment **130** au départ de l'ester de Roche (*S*) (**148**) pour un rendement global de 30 %.

4.4 Couplage des fragments C16-C27 et C28-C38

Alors que les auteurs s'attendaient à la formation préférentielle de l'alcool 27(*S*) suite à l'addition d'espèces organométalliques à l'aldéhyde **129** *via* la chélation intramoléculaire du métal (Figure 37), aucunes conditions réactionnelles ne permirent d'obtenir à la fois un bon rendement et une bonne sélectivité pour ce couplage. De plus, les essais de trans-métallations de l'organolithien dérivé du composé bromé **130** par MgBr_2 , $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}$, CuCN ou CrCl_3 aboutirent à de faibles rendements, de mauvaises sélectivités et à l'apparition de sous-produits.

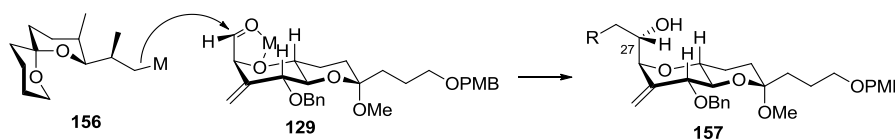


Figure 37 : Sélectivité faciale pour la formation du lien C27-C28

La formation de l'organocérien, par échange lithium-halogène de **130** suivi de l'addition de CeCl_3 , permet d'obtenir le carbinol **157** avec un rendement respectable de 53 % (Figure 38). La stéréosélectivité de 2,5 pour 1 en faveur de l'alcool β observée pour cette transformation ne posa pas de problème majeur. En effet, à l'instar de Minoru Isobe, l'équipe de Craig Forsyth

inversa cet alcool en deux étapes *via* son oxydation en cétone suivie de l'addition de NaBH₄ pour former l'alcool α avec une sélectivité de 9 pour 1 et un rendement de 60 % sur les deux étapes.

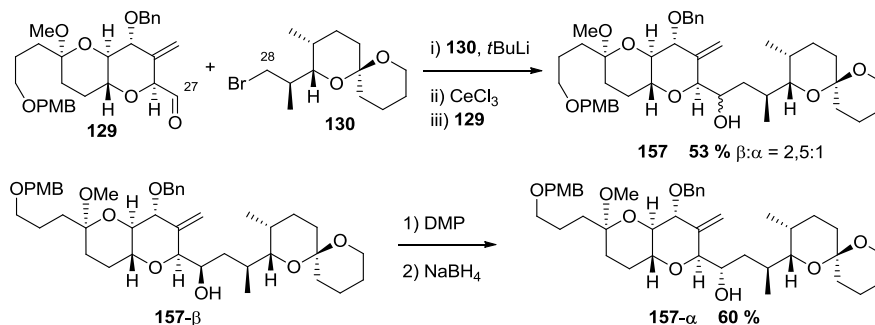


Figure 38 : Formation du lien C27-C28

Par la suite, l'extension de la chaîne latérale et sa transformation en β céto-phosphonate **126**, nécessaire pour le couplage avec le dernier fragment de la synthèse, fût réalisée en 4 étapes après protection du carbinol **157** (Figure 39).

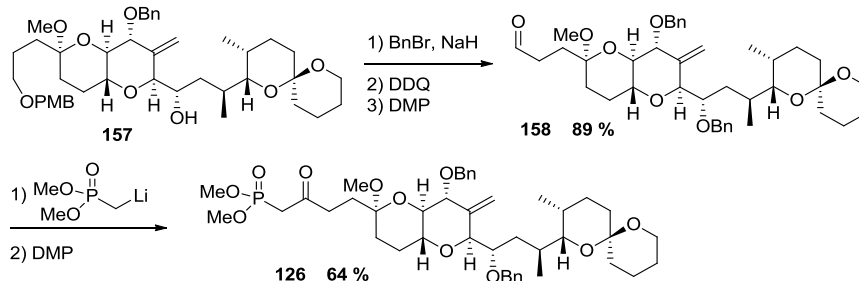


Figure 39 : Synthèse du fragment C15-C38

Le couplage de ces deux fragments et les modifications subséquentes pour former l'adduit **126** furent donc réalisées en 6 étapes avec un rendement de 26 %.

4.5 Synthèse du domaine C1 – C14

La synthèse de cette sous-unité s'appuya sur le couplage entre la lactone **160** comprenant les carbones C3 à C8 et un alcyne **165** possédant la chaîne C9 à C14. La lactone **160** fût assemblée *via* l'intermédiaire glucoside **159**, obtenu à l'aide de la séquence développée par Minoru Isobe au départ du composé **38** (Figure 40).^{37a} La trans-glycosilation de **159** par le thiophénol, le clivage oxydatif du O,S-acétal ainsi généré et l'oxydation du lactol résultant conduisirent à la lactone **160**.

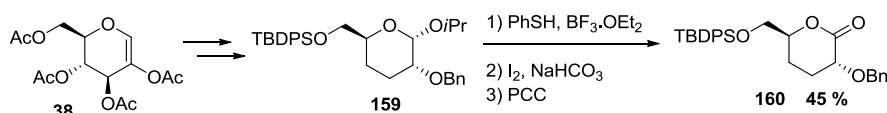


Figure 40 : Synthèse de la lactone **160**

Les carbones C11 à C14 furent, quant à eux, dérivés du triol protégé **161** obtenu au départ d'acide malique (*R*).⁵⁵ La synthèse en trois étapes de l'époxyde **163**, suivie par l'ouverture de ce dernier par le triméthylsilylacétylénure de lithium en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, permit d'isoler l'alcool **164** avec de très bons rendements (Figure 41). Ensuite, la désilylation de l'alcyne-silane, suivie de la protection de l'alcool résultant, mena à l'adduit de couplage **165**.

L'alcyne **165** put alors être déprotoné et additionné sur la lactone **160** afin de générer l'ynone **167** après silylation de l'alcool secondaire. Cet adduit fût enfin transformé en spirocétal **128** *via* un protocole similaire à celui développé par Minoru Isobe pour le fragment A.^{37a} L'addition conjuguée de méthyle cuprate, suivie de la déprotection des éthers silylés en conditions acides, mena à un céto-diol qui cyclisa en spirocétal **128** avec contrôle thermodynamique du centre spiro, stabilisé par double effet anomérique.

⁵⁵ Guindon Y., Yoakim C., Gorys V., Ogilvie W.W., Delorme D., Renaud J., Robinson G., Lavalée J.-F., Slassi A. Jung G., Rancourt J., Durkin K., Liotta D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166.

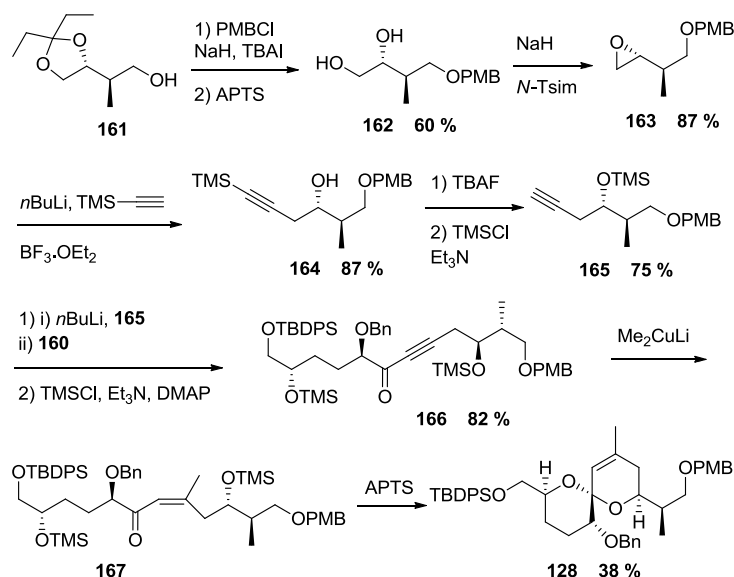


Figure 41 : Synthèse du spirocétal C3-C14

L'insertion du segment C1-C2 α -hydroxyl- α -méthyl carboxylate fût alors investiguée. L'éther silylé en C3 fût remplacé par divers groupes partants (Br, I, TsO, MsO, TfO) avant d'être mis en présence de l'anion dérivé du lactate **127**. Cependant, tous ces essais se révélèrent infructueux. L'aldéhyde **168** fût alors préparé et soumis aux conditions de couplage avec **127** pour obtenir le produit d'addition désiré **169** (Figure 42). Bien qu'obtenus avec d'excellents rendements, la stéréosélectivité de 2,2 pour 1 entre les produits C2 (*R*) et (*S*) de l'adduit **169** fût bien moins élevée que celle espérée par les auteurs.

Cependant, Craig Forsyth et son équipe complétèrent cette synthèse du domaine C1-C14 **125** *via* la désoxygénation de Barton de l'isomère C2(*R*) de l'adduit **169** suivie de la déprotection et l'oxydation de l'alcool C14.

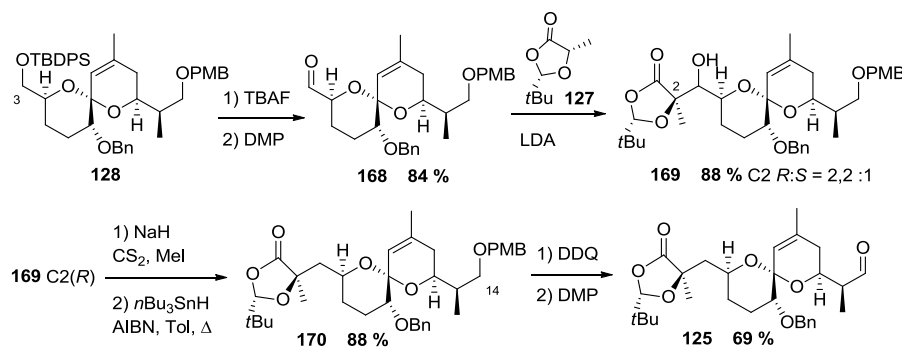


Figure 42 : Insertion du fragment C1-C2

Ce fragment fût donc préparé en 11 étapes au départ de la lactone **160** et de l'alcyne **165**, chacun d'eux obtenus en 8 étapes au départ respectivement du glycoside **38** et de l'acide malique (*R*). La plus longue séquence linéaire débuta avec cet acide et mena à l'aldéhyde **125** en 19 étapes avec un rendement global de l'ordre de 1 %.

Fait intéressant, l'équipe de chercheurs remarqua que l'alcool **171**, obtenu après déprotection de l'éther benzylique **170**, cyclisait rapidement en tricycle **172** en conditions acides (Figure 43). L'oxydation de cet alcool en conditions neutres permet de pallier ce problème.

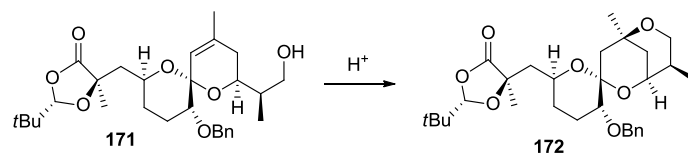


Figure 43 : Stabilité de l'alcool 171

4.6 Couplage final et synthèse totale

Afin de compléter l'assemblage du squelette de l'acide okadaïque (**1**), l'aldéhyde **125** et le céto-phosphonate **126** furent couplés dans les conditions de Masamune-Roush (Figure 44).⁵⁴ L'adduit **173**, possédant la géométrie *E* désirée au niveau de l'oléfine C14-C15, fut isolé avec un excellent rendement.

Ensuite, afin d'obtenir le tricycle central de l'acide okadaïque, la réduction régio- et stéréosélective de l'énone **173** fût réalisée grâce aux oxazaborolidines de Corey-Bakshi-Shibata.⁵⁶ Le produit de réduction de l'énone par le couple BH₃/(*S*)-CBS conduisit à la spirocétalisation partielle de l'alcool allylique ainsi obtenu, l'addition d'APTS au brut réactionnel permit d'isoler le spirocétal **174** avec 81 % de rendement.

Enfin, la saponification du pivalidène en C1-C2, dans des conditions basiques douces, suivie de la déprotection des éthers benzyliques par du di-*tert*-butylbiphényl lithium (LIDBB)⁵⁷ permirent de compléter la synthèse du polyéther naturel **1**. Cette dernière étape de débenzylation, dont le protocole différa de l'hydrogénolyse précédemment décrite,³⁶ conféra une meilleure reproductibilité à cette transformation, tout en évitant les problèmes de surréduction observés lors de la synthèse précédente.

Les 5 étapes nécessaires à la complétion de cette synthèse furent réalisées avec 48 % de rendement.

⁵⁶ Corey E.J., Bakshi R.K., Shibata S., Chen C.-P., Singh V.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925.

⁵⁷ Freeman P.K., Hutchinson L.L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.

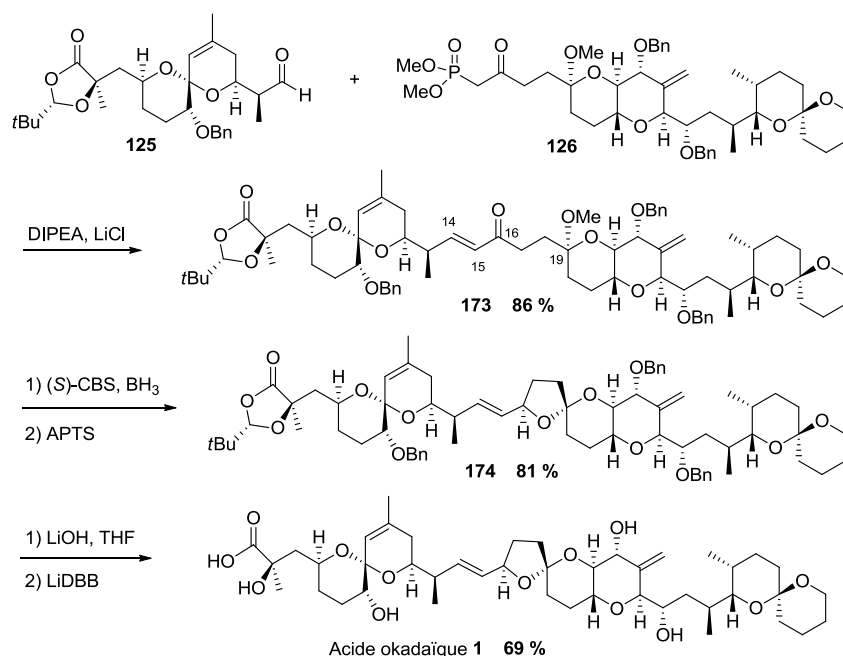


Figure 44 : Couplage final et synthèse totale

4.7 Conclusions

Le groupe de Craig Forsyth a réalisé la synthèse totale de l'acide okadaïque *via* la construction et l'assemblage de trois fragments distincts. Ils construisirent le segment C1-C14 en 19 étapes au départ d'acide malique et d'un dérivé du glucose avec un rendement de l'ordre de 1 %. Par ailleurs, ils préparèrent la sous-unité C15-C27 au départ d'un dérivé du glucose en 17 étapes, avec un rendement global de 15 %. Enfin, le fragment C28-C38 fût assemblé en 10 étapes avec 30 % de rendement au départ de l'ester de Roche (S).

Le couplage de ces trois unités, ainsi que les modifications nécessaires à la complétion de la synthèse totale, furent réalisés en seulement 11 étapes et avec un rendement global de 12,5 %. La plus longue séquence linéaire impliqua donc 28 étapes et procéda avec un rendement de 0,15 %.

Cette nouvelle synthèse permet de raccourcir quasiment de moitié le nombre d'étapes nécessaires à l'obtention de ce polyéther, tout en améliorant le rendement global d'un facteur 10. Ceci fût possible grâce à un choix judicieux des produits de départ parmi ceux disponibles dans le *chiral pool*. En effet, tandis que la plupart des centres chiraux situés sur les cycles furent fixés au départ de sucres, les stéréocentres présents sur les parties acycliques furent directement issus des blocs de constructions utilisés.

De plus, le haut taux de fonctionnalisation des différents fragments permet l'assemblage de ces derniers en un minimum d'étapes, rendant ainsi cette synthèse convergente et efficace.

Malheureusement, la création de certains centres chiraux resta problématique. En effet, les faibles sélectivités observées lors de la construction des centres carbonés C2 et C27 font de ces transformations des étapes à améliorer ou modifier ultérieurement.

Par ailleurs, le nombre élevé d'étapes de protection et déprotection des divers groupes fonctionnels durant la synthèse des différents fragments donne à cette approche un caractère linéaire qu'il serait intéressant de contourner par des alternatives plus convergentes.

Cependant, cette stratégie permet un grand nombre de modifications mineures à la structure de l'acide okadaïque et permettrait ainsi la création d'analogues synthétiques pour réaliser des études de relations structure-activité avec les protéines phosphatases PP1 et PP2A.

5. Efforts synthétique de Richard Schlessinger (1998)

5.1 Analyse rétrosynthétique

A la fin de sa carrière à l'Université de Rochester aux Etats Unis, Richard H. Schlessinger étudia la possibilité de construire l'acide okadaïque (**1**) à l'aide de procédures utilisant des vinylogues d'uréthanes (VU) ainsi que des vinylogues de lactone-uréthanes (VUL). Ces méthodologies, développées dans son groupe de recherche,⁵⁸ lui permirent de synthétiser 4 fragments nécessaires à la construction de la toxine **1** (Figure 45).⁵⁹ Malheureusement, son décès en décembre 1997 entraîna l'abandon de ses projets de recherches. Ainsi, les fragments **175** à **180**, qui montrent une découpe originale au regard de ses prédécesseurs, bien que synthétisés avec succès, ne furent jamais couplés.

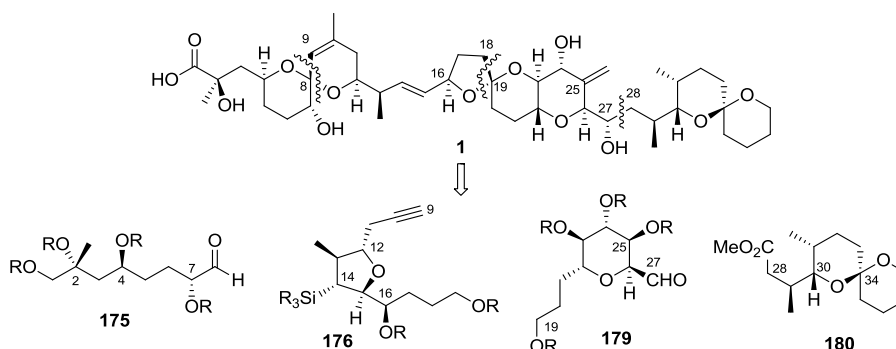


Figure 45 : Analyse rétrosynthétique

5.2 Synthèse du fragment C1-C8

La construction de l'aldéhyde **175**, correspondant aux carbones C1-C8 de l'acide okadaïque impliqua l'installation de trois stéréocentres dont un

- ⁵⁸ (a) Schlessinger R.H., Iwanowicz E.J., Springer J.P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3070.
 (b) Schlessinger R.H., Iwanowicz E.J., Springer J.P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1489.
⁵⁹ (a) Dankwardt S.M., Dankwardt J.W., Schlessinger R.H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4971. (b) *ibid.*, 4975. (c) *ibid.*, 4979. (d) *ibid.*, 4983.

centre quaternaire en C2. Chacun de ceux-ci fut fixé par l'alkylation énantiosélective initiale de l'énolate d'un vinylogue de lactone-uréthane (VUL). Cette alkylation de VUL avec du bromure de méthallyle conduisit au produit **182** avec à la fois un excellent rendement et un excellent excès énantiomérique (Figure 46). Par après, la réduction de cet adduit conduisit à la β -amino lactone qui mena à la lactone α,β insaturée **183** après un processus d'élimination de Cope. La réduction en deux étapes, afin d'éviter la surréduction de l'oléfine C1-C2, et la protection subséquente de l'alcool primaire permit de produire l'alcool homoallylique **185**.

La formation du *tert*-butylcarbonate dérivé de cet alcool suivi de son traitement par de l'iode permit ensuite d'obtenir le *cis*-carbonate **186** en deux étapes avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité.^{60,61}

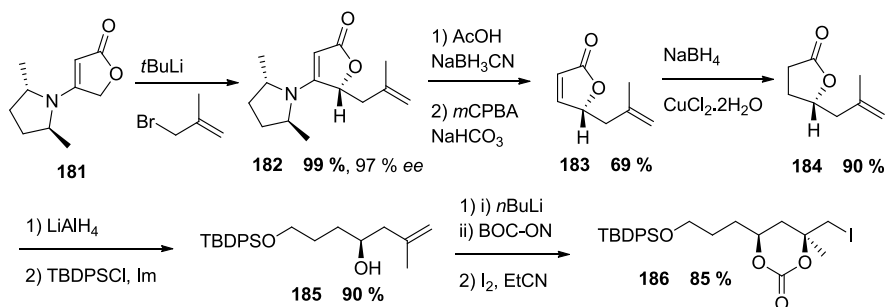


Figure 46 : Synthèse du fragment C1-C8, première partie

⁶⁰ (a) Johnson W.S., Chan M.F. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2598. (b) Bongini A., Cardillo G., Orena M., Porzi G., Sandri S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4626.

⁶¹ Bien qu'aucune valeur de diastéréosélectivité ne soit communiquée par les auteurs, les travaux sur lesquels est basée cette transformation décrivent des ratios diastéréoisomériques supérieurs à 9:1.

Les auteurs utilisèrent alors une méthode décrite pour inverser l'alcool tertiaire en C2 de ce genre d'iodocarbonate **186**.⁶² La formation du β -hydroxy-époxyde **187**, suivie de la protection de l'alcool résultant sous forme de l'éther allylique, fût tout d'abord nécessaire (Figure 47). Ensuite, la transformation de l'époxyde en diol avec une quantité catalytique d'acide dans un mélange d'eau et d'acétone fût directement conduite pour mener à l'acétonide correspondant **188**.

L'éther silylé terminal fût alors déprotégé et transformé en di-benzyl acétal **189** par oxydation de Swern et acétalisation. La formation de cet acétal permit d'incorporer le dernier stéréocentre en C7 à l'aide d'une procédure décrite par Gary Molander pour l'induction asymétrique 1,4 de ce genre de système.⁶³ En effet, le traitement de l'acétal **189** avec du TMSCN en présence d'une quantité catalytique de TMSOTf permit au groupe de Richard Schlessinger d'obtenir le produit **193** avec un bon rendement et un rapport diastéréoisomérique de l'ordre de 7 pour 1. La formation d'intermédiaires oxonium cycliques **191** et **192** fût postulée pour expliquer les diastéréosélectivités observées. Par ailleurs, la présence de substituants volumineux au niveau de l'acétal permettrait de minimiser l'équilibre au niveau du centre anomérique de ces intermédiaires et ainsi augmenter le rapport diastéréoisomérique.

La cyanohydrine **193** ainsi obtenue put être transformée à l'aide de DIBAL-H en aldéhyde **194**, fragment C1-C8 de l'acide okadaïque (**1**).

⁶² (a) Nakanishi K., Schooley D.A., Koreeda M., Dillon J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1235. (b) Hanson R.M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3783. (c) Van Hijfte L., Kolb M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3783.

⁶³ Molander G.A., Haar J.P. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3608.

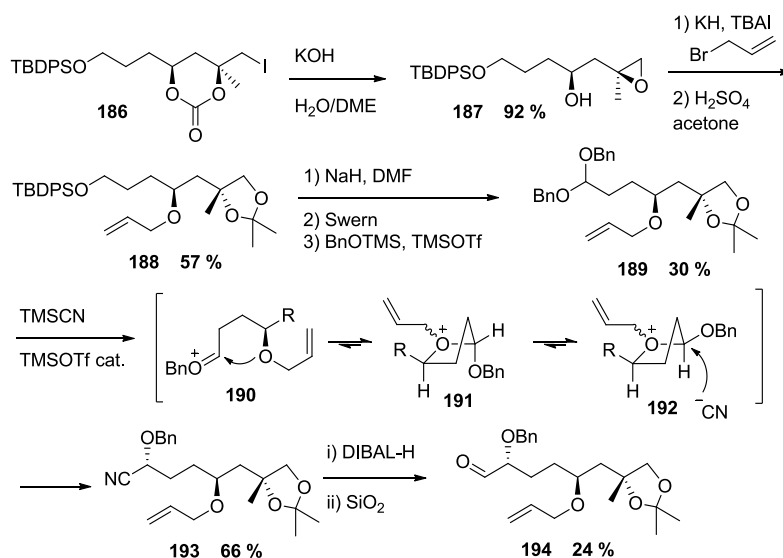


Figure 47 : Synthèse du fragment C1-C8, deuxième partie

En conclusion, l'aldéhyde **194** fût préparé en 16 étapes au départ du vinylogue de lactone-uréthane **181** avec un rendement global de 1,2 %.

5.3 Synthèse du fragment C9-C18

Pour synthétiser le fragment C9-C18 de l'acide okadaïque, le groupe de Richard Schlessinger employa l'énantiomère **195** du VUL **181** utilisé pour la partie C1-C8 précédente. L'acylation énantiosélective suivie de la réduction de la cétone par $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, permet d'obtenir l'alcool **196** qui fût ensuite protégé en éther silylé **197** (Figure 48). L'utilisation d'une base encombrée pour cette dernière étape permet d'éviter la β -élimination. Par ailleurs, la diastéréosélectivité observée pour la formation du produit **196** peut s'expliquer par le modèle de Felkin-Ahn.

L'adduit **197** fût ensuite débarrassé de sa copule chirale en deux étapes pour mener à la lactone α,β insaturée **198**. L'addition conjuguée d'un silyl cuprate à cette dernière, suivie de son alkylation avec de l'iodure de méthyle, mena à la β -silyl lactone **199** possédant une relation *trans* entre tous les substituants.

L'oléfine terminale fût enfin transformée en éther silylé **200** par ozonolyse, réduction et protection sous forme du triéthylsilyl éther.

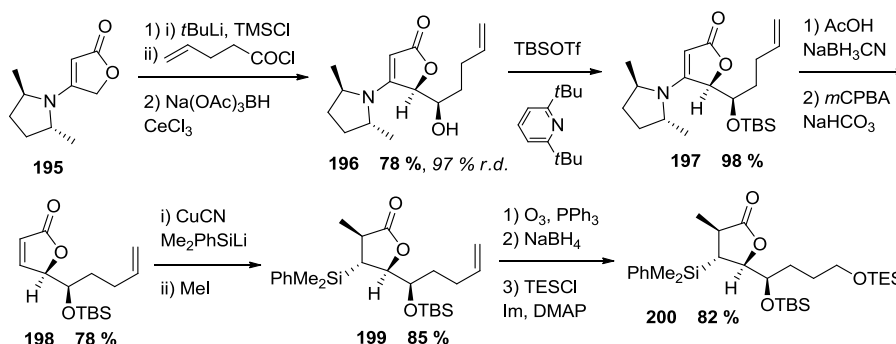


Figure 48 : Synthèse du fragment C9-C18, première partie

L'incorporation de l'unité propargylique sur le carbone C12 de ce fragment, correspondant au carbonyle de la lactone **200** nécessita tout d'abord la réduction de la lactone en lactol puis l'acétylation de ce dernier pour fournir le produit **201** (Figure 49). La formation d'un oxonium cyclique à l'aide de ZnCl_2 suivie de l'addition d'une espèce propargyl-aluminium conduisit au tétrahydrofurane **202** sous forme d'un seul diastéréoisomère.

Cette étape clôtura la synthèse du fragment C9-C18 **202** de cette approche en 12 étapes avec un rendement global de 15 %.

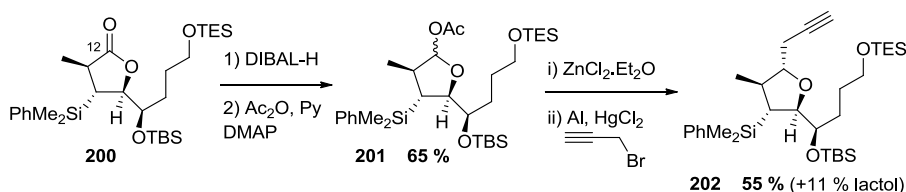


Figure 49 : Synthèse du fragment C9-C18, deuxième partie

De plus, les auteurs s'intéressèrent à l'ouverture de ce tétrahydrofurane **202** pour produire le diol **203** et ainsi poursuivre la synthèse vers le couplage des fragments (Figure 49). Parmi les divers réactifs utilisés, seul le bromure de diméthylbore permit d'obtenir le produit désiré et mena à l'oléfine C14-C15 grâce à une oléfination de type Peterson sous catalyse acide.

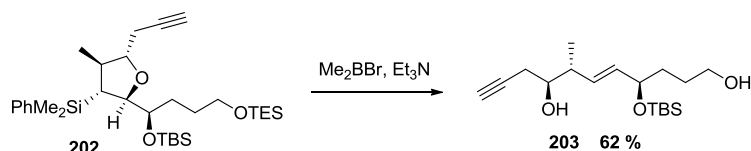


Figure 50 : Ouverture du tétrahydrofurane **202**, fragment C9-C18

5.4 Synthèse du fragment C19-C27

Pour construire le fragment C19-C27, le groupe de Richard Schlessinger utilisa, une fois de plus, un vinylogue de lactone-uréthane.

Le couplage du VUL **195** avec le 3-méthyl-2-buténal **204** fournit les produits **205** et **206** désirés avec une diastéréosélectivité de 8,4 pour 1 en faveur de l'adduit *anti* **206** (Figure 51). Cette diastéréosélectivité put être rationalisée par une approche synclinale de la face *Re* de l'aldéhyde sur la face *Si* plus accessible de l'énolate du VUL. Par ailleurs, une seule étape fût nécessaire pour obtenir ce produit *anti* **206** alors qu'une séquence d'acylation/réduction avait été nécessaire lors de la synthèse du fragment C9-C18 pour obtenir le produit *syn* **196** préférentiellement.

La protection de l'alcool **206** suivie de la réduction de la double liaison de la lactone α,β -insaturée conduisit à l'élimination de la copule chirale, sans recourir à l'oxydation de l'amine comme ce fût nécessaire lors des synthèses précédentes. Cette lactone insaturée **207** fût ensuite réduite par un borohydrure de cobalt formé *in situ* et l'oléfine restante fût ozonolysée pour obtenir l'aldéhyde **208**.

Ensuite, le reste de la structure carbonée de ce fragment C19-C27 fût installé grâce à la condensation de cet aldéhyde **208** avec le γ -siloxystannane **209** dans les conditions décrites par Gary Keck.⁶⁴ La formation de cet adduit *syn*, *syn* peut être rationalisé par un modèle de chélation α .⁶⁵ L'approche de l'allylstannane sur la face la moins encombrée du chélate de magnésium à 5 chaînons explique la première relation *syn*.

⁶⁴ Keck G.E., Abbott D.E., Wiley M.R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 139.

⁶⁵ Reetz M.T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 556.

L'état de transition acyclique antipériplanaire proposé par Yoshinori Yamamoto explique quant à lui la seconde relation *syn*.⁶⁶

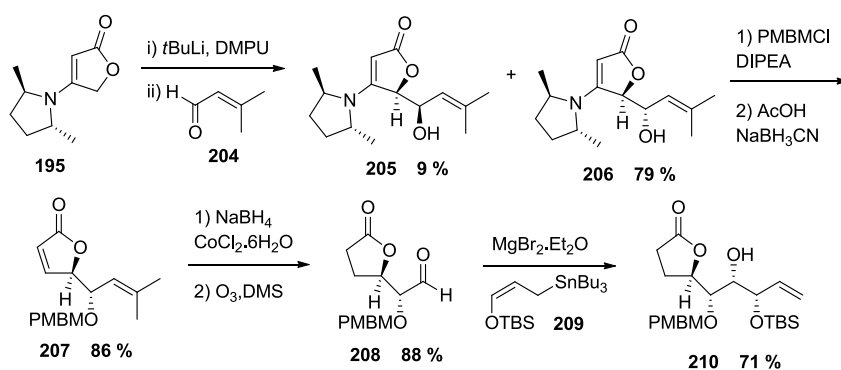


Figure 51 : Synthèse du fragment C19-C27, première partie

Par la suite, l'alcool **210** fût protégé sous forme d'éther **211** et la lactone fût réduite en diol avant de transformer l'alcool primaire en pivalate **210** (Figure 52). Cet adduit fût transformé en tétrahydropyrane par oxymercuration comme décrite par Pierre Sinaÿ.⁶⁷

En effet, l'oxymercuration de l'oléfine **212** en présence d'acétate de mercure suivie de l'échange de ligand avec du chlorure de potassium a permis aux auteurs d'isoler l'organomercurien **213** sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un excellent rendement. La conversion de ce dernier en l'alcool et son oxydation subséquente en aldéhyde permirent de compléter la synthèse de ce fragment C19-C27 **214**.

⁶⁶ Yamamoto Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243.

⁶⁷ Pougny J.R., Nassr M.A.M., Sinaÿ P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 375.

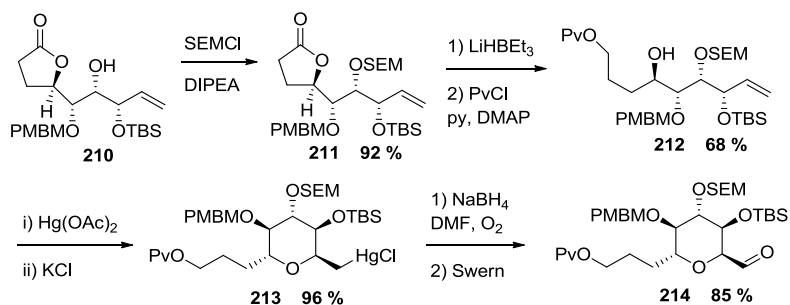


Figure 52 : Synthèse du fragment C19-C27, deuxième partie

En conclusion, le segment tétrahydropyrane **214** fût assemblé en 12 étapes au départ d'un vinylogue de lactone-uréthane avec un rendement global de 26 %. Tous les centres chiraux de ce fragment furent obtenus au travers de transformations diastéréosélectives à partir des deux premiers centres chiraux obtenus énantiosélectivement grâce à la méthodologie des énoates de VUL chiraux.

5.5 Synthèse du fragment C28-C38

Pour ce dernier fragment, l'équipe de Richard Schlessinger utilisa une méthodologie analogue à celle mise en œuvre pour les fragments précédents, développée elle aussi au sein de leur groupe. Les énoates de vinylogues d'uréthane (VU) furent utilisés comme réactifs de condensations aldols *syn* sélectives.⁶⁸

Ainsi, la condensation de l'énoate du vinylogue d'uréthane **215**, préparé à l'aide de LDA, et de la méthacroléine mena à la formation du VUL **216** avec un très bon rendement ainsi que d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités (Figure 53). La triade présente dans ce segment de l'acide okadaïque (**1**) fût ensuite obtenue grâce à l'hydroboration de l'oléfine terminale **216**. La sélectivité de 8,3 pour 1 obtenue pour cette

⁶⁸ (a) Schlessinger R.H., Li Y.-J., Von Langen D.J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3226. (b) Schlessinger R.H., Li Y.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3301. (c) Schlessinger R.H., Iwanowicz E.J., Springer J.P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3070

transformation peut être rationalisée à l'aide de la conformation de ce VUL **216**,⁶⁹ favorisant la face d'attaque β pour le borohydrure.

L'alcool **217** ainsi obtenu fût alors protégé sous forme d'éther silylé et la copule chirale éliminée en deux étapes pour fournir la lactone insaturée **218**. L'attaque de cette dernière par l'acétylénure de lithium **219** permet de finir la construction du squelette du fragment C28-C38 *via* l'obtention de la cétone **220**.

L'unité spirocétal **155** de ce fragment fût obtenue par hydrogénolyse de l'adduit **220** suivie du traitement de **221** par de l'acide fluorhydrique qui déprotègea les éthers silylés et permit ainsi la cyclisation du céto-triol correspondant. Enfin, la transformation de l'alcool en sulfone fût effectuée en deux étapes et clôtura la synthèse de ce fragment spirocétal C28-C38 **24** en 10 étapes avec un rendement global de 33 %.

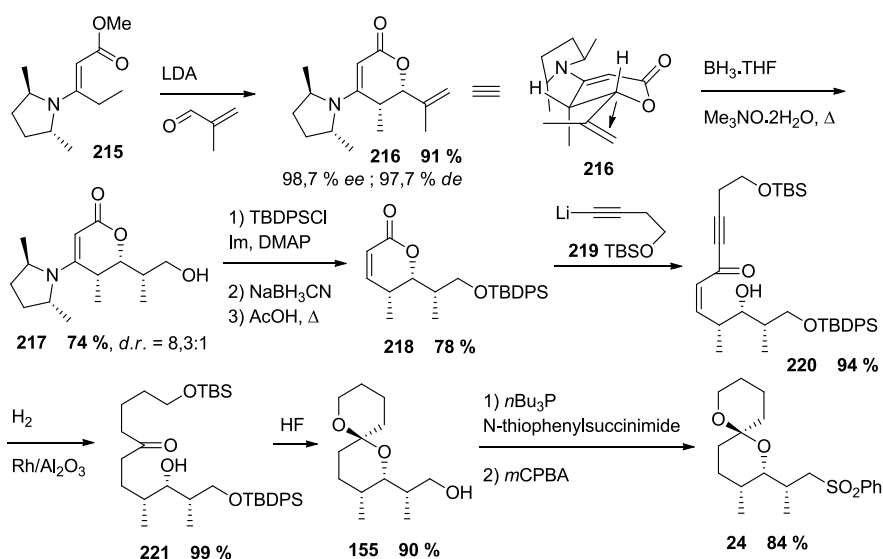


Figure 53 : Synthèse du fragment C28-C38

⁶⁹ Cette conformation est basée sur l'analyse par diffraction des rayons X du dérivé alcoxy (au niveau de méthyl terminal) du VUL **216**.

5.6 Conclusions

Les quatre fragments proposés par Richard Schlessinger furent préparés avec de bons rendements et permirent de construire l'ensemble du squelette de l'acide okadaïque de manière efficace, bien que ces fragments ne fussent pas assemblés.

Malheureusement, les synthèses de toutes ces sous-unités furent effectuées de manière linéaire. Toutefois, le fait de découper le polyéther en quatre fragments au lieu des trois présents dans les synthèses précédentes pourrait rendre cette approche compétitive au niveau du nombre d'étapes de la séquence linéaire la plus courte.

Les premiers centres chiraux, tous obtenus au départ des vinylogues d'uréthanes VU ou VUL, furent obtenus avec d'excellents excès énantiomériques. Cette méthodologie, qui fût appliquée à chaque fragment de l'acide okadaïque (**1**), put donc être validée par les auteurs tant pour son efficacité en termes de rendement et de sélectivité que pour sa versatilité. Les autres centres chiraux, obtenus par induction à l'aide de méthodes diastéréosélectives furent eux aussi obtenus avec de bon à excellents excès et montrèrent la pertinence des routes synthétiques choisies.

Si le fait de ne pas utiliser de dérivé de sucres comme bloc de construction montre l'avantage de raccourcir le nombre d'étapes et d'augmenter la flexibilité de ces synthèses, le coût plus élevé et la pureté optique diminuée sont deux inconvénients qui leur sont délétables.

Enfin, l'utilisation de réactifs sensibles, chers et/ou toxiques, qui sont à éviter pour toute synthèse à plus grande échelle, présente un dernier inconvénient à cette approche néanmoins très intéressante.

6. Synthèse totale de Steven Ley (1998)

6.1 Approche rétrosynthétique

Steven V. Ley et son équipe de l'Université de Cambridge au Royaume Uni réalisèrent la troisième synthèse totale de l'acide okadaïque (**1**) en 1998.⁷⁰ Cette synthèse s'appuya sur une découpe en trois fragments **222**, **223** et **224** similaires à ceux proposés dans les synthèses précédentes, bien que la découpe entre les carbones C26 et C27 présente une nouveauté (Figure 50).

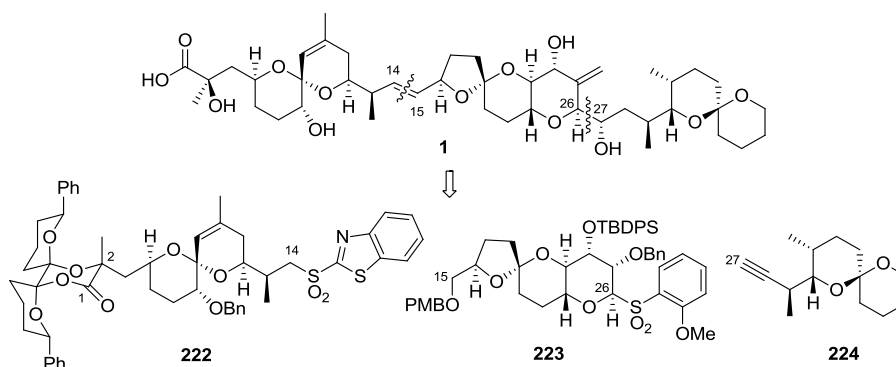


Figure 54 : Analyse rétrosynthétique

Ces fragments furent unis par une réaction de Julia dans le cas de l'oléfine *E* C14-C15 et par un couplage entre un 2-phénylsulfonyl éther et un acétylénure d'aluminium pour le lien C26-C27. Certaines méthodologies issues de leur laboratoire furent par ailleurs utilisées pour la construction du polyéther **1**, notamment pour la construction du centre quaternaire C2.

6.2 Synthèse du fragment Ouest

Ce premier fragment **222** de l'acide okadaïque (**1**), qui comprend les carbones C1 à C14 débuta avec la formation du centre quaternaire C2. Pour ce faire, Steven Ley et son équipe utilisèrent une méthodologie spécialement développée pour la formation d' α -hydroxy acides au départ

⁷⁰ Ley S.V., Humphries A.C, Eick H., Downham R., Ross A.R., Boyce R.J., Pavey J.B.J., Pietruszka J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3907.

de dispirocétals.⁷¹ En effet, la mise en présence de l'acide glycolique, du (*S,S*)-diphényl-bis(dihydropyrane) **225** et de l'hydrobromure de triphénylphosphine conduisit au dispirocétal **226** sous forme d'un seul diastéréoisomère (Figure 55). Cette sélectivité, provenant de la préférence équatoriale des substituants phényles et du double effet anomérique sur chaque centre spiro, permet d'obtenir le produit de double alkylation **227** avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité.⁷²

La dihydroxylation asymétrique de Sharpless de ce dérivé permit ensuite d'isoler le diol **228** avec un excès diastéréoisomérique de 87 %. Ce dernier fût alors transformé en époxyde terminal **229** *via* le protocole de Sharpless-Kolb et isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère.⁷³ Enfin, l'ouverture par un vinylcuprate et l'hydroboration subséquente de l'oléfine ainsi obtenue conduisit à un diol qui fût oxydé en lactone **230** à l'aide du couple TPAP/NMO.⁷⁴ Cette lactone **230** correspond au segment C1-C7 de l'acide okadaïque.

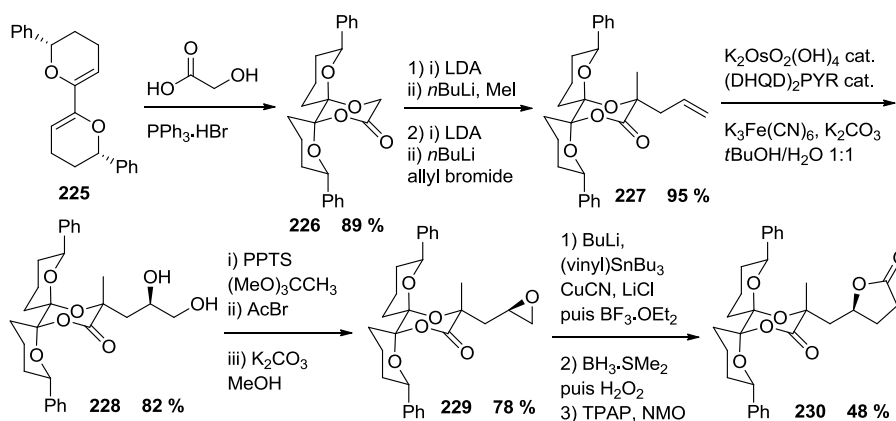


Figure 55 : Synthèse du fragment *Ouest*, première partie

⁷¹ (a) Downham R., Kim K.S., Ley S.V., Woods M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 769.
(b) Boons G.-J., Downham R., Kim K.S., Ley S.V., Woods M. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 7157.

⁷² Bien qu'aucune diastéréosélectivité ne soit mentionnée par les auteurs, les travaux sur lesquels se basent ces transformations présentent tous des rapports supérieurs à 96:4.

⁷³ Kolb H.C., Sharpless K.B. *Tetrahedron* **1992**, 48, 10515.

⁷⁴ Ley S.V., Norman J., Griffith W.P., Marsden S.P. *Synthesis*, **1994**, 7, 639.

La synthèse du segment C8-C14 débuta, quant à elle, de la pyranone **233**, préparée à l'aide du protocole de Samuel Danishefsky (Figure 56).⁷⁵ L'addition de méthyllithium en présence de LiBr, majoritairement sur la face la moins encombrée de la pyranone, mena à un mélange 20 pour 1 des deux diastéréoisomères de l'alcool correspondant. L'O-alkylation de cet alcool grâce à une méthodologie développée par leur groupe pour la synthèse de la Milbémycine β 1,⁷⁶ conduisit au dihydropyrane **234**.

Ensuite, le segment **234** fût couplé à la lactone **230** par déprotonation du dihydropyrane par la base de Schlosser suivie du traitement de l'anion résultant par du chlorure de tributylstannane. La transmétallation à l'aide de méthyllithium suivie de l'addition de la lactone **230** mena au produit de couplage **235**.

Des conditions acides douces permirent alors de transformer l'éther d'énol **235** en spirocétal et la réduction de la cétone en α du centre spiro conduisit à l'alcool C7 de l'acide okadaïque avec la bonne stéréochimie. Cet alcool fût protégé sous forme de son éther benzylique et permit donc à l'équipe de Steven Ley d'isoler le bicyclic **236** avec 66 % de rendement sur trois étapes.

Enfin, trois étapes supplémentaires furent nécessaires à la transformation de l'éther silylé C14 **236** en la sulfone **222**, partenaire de couplage avec le fragment *Central* par réaction de Julia.⁷⁷

⁷⁵ Danishefsky S.J., Pearson W.H., Harvey D.F., Maring C.J., Spinger J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1256. (b) Danishefsky S.J., Pearson W.H., Harvey D.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2456.

⁷⁶ Ley S.V., Anthony N.J., Amstrong A., Brasca M.G., Clarke, Culshaw D., Greck C., Grice P., Jones A.B., Lygo B., Madin A., Sheppard R.N., Slawin A.M.Z., Williams D.J. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7161.

⁷⁷ (a) Bellingham R., Jarowicki K., Kociensky P.J., Martin V. *Synthesis* **1996**, 285. (b) Smith N.D., Kociensky P.J., Street S.D.A. *Synthesis* **1996**, 652.

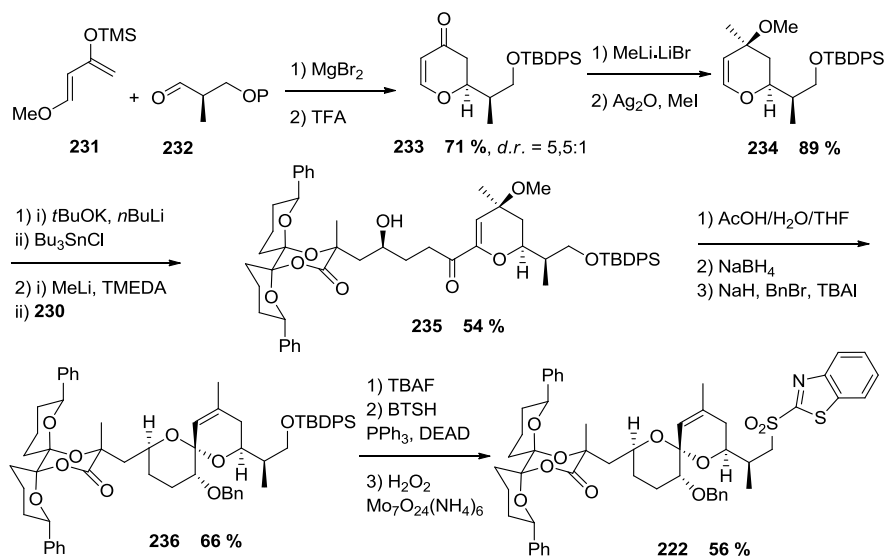


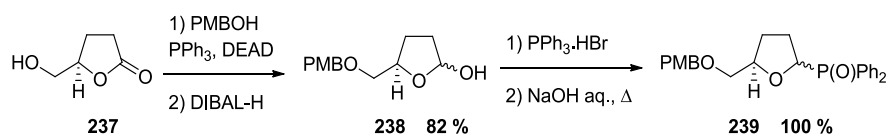
Figure 56 : Synthèse du fragment *Ouest*, deuxième partie

Une vingtaine d'étapes, dont une séquence linéaire de 16 étapes, furent donc nécessaires à la préparation du fragment *Ouest* **222** avec un rendement de 5,2 % au départ du (*S,S*)-diphényl-bis(dihydropyrane) **225**.

6.3 Synthèse du fragment *Central*

La synthèse du fragment *Central* **223**, qui comprend les carbones C15 à C26, est divisée en deux segments, préparés au départ d'un dérivé de sucre et d'un dérivé de l'hydroxylactone commerciale **237**. Cette lactone, dont l'hydroxyle fût tout d'abord protégé sous forme de son paraméthoxybenzyl éther et réduit en lactol **238**, fût convertie en oxyde de phosphine **239** en deux étapes (Figure 57).⁷⁸ L'addition d'hydrobromure de triphénylphosphine au lactol **238** suivit de l'hydrolyse alcaline du sel de phosphonium ainsi obtenu a permis d'isoler l'adduit **239** avec d'excellents rendements.

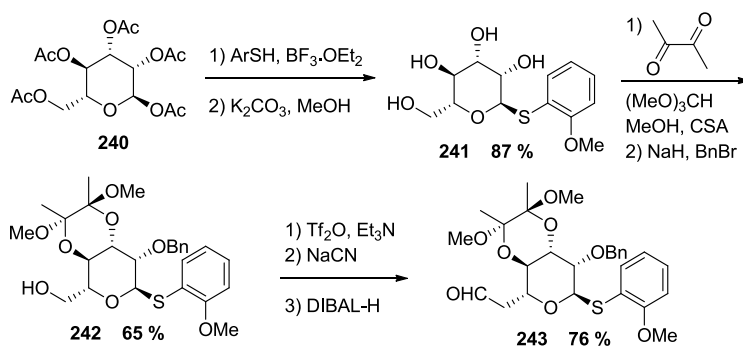
⁷⁸ Ley S.V., Lygo B., Organ H.M., Wonnacott A. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3825.


 Figure 57 : Synthèse de la partie C15-C19 du fragment *Central*

Parallèlement, un dérivé de l' α -D-mannose sert d'unité de base pour construire le reste du noyau central. En effet, ce sucre possède la majorité des stéréocentres requis pour ce segment de l'acide okadaïque.

La trans-acétalysation de l' α -D-mannose pentaacétate **240** par du 2-méthoxythiophénol suivie du clivage de tous les acétates mena tout d'abord au tétraol **241** avec un bon rendement. L'insertion du sulfure à ce stade de la synthèse fût réalisée pour permettre l'activation ultérieure de la position anomérique lors du couplage avec le fragment *Est*.

Les alcools en position équatoriale de l'adduit **241** furent ensuite protégés sélectivement sous forme de leur dérivé butane 2,3-diacétal⁷⁹ et la monobenzylation dans les conditions standard conduisit à la protection de l'alcool secondaire pour mener à l'alcool **242**. Cet alcool fût alors transformé en aldéhyde **243** par triflation, déplacement au cyanure et réduction au DIBAL-H (Figure 58).


 Figure 58 : Synthèse de la partie C20-C26 du fragment *Central*

⁷⁹ Douglas N.L., Ley S.V., Osborn H.M.I., Owen D.R., Priepke H.W.M., Warriner S.L. *Synlett* **1996**, 793.

L'aldéhyde **243** put alors être couplé au segment C15-C19 **239** précédemment synthétisé afin de former le tricycle du fragment *Central* en utilisant une méthodologie développée au sein de leur laboratoire (Figure 59).⁷⁸ L'oxyde de diphenylphosphine **239** fût d'abord déprotoné à l'aide de LDA pour ensuite être additionné à l'aldéhyde **243**. L'addition de *tert*-butanolate de potassium promut l'élimination et mena alors à l'éther d'énol **244** qui, sans purification, fût soumis à des conditions acides et conduisit au spirocétal **245** avec un bon rendement. La protection de l'alcool secondaire et l'oxydation du sulfure en sulfone clôtura la synthèse de ce fragment **223**.

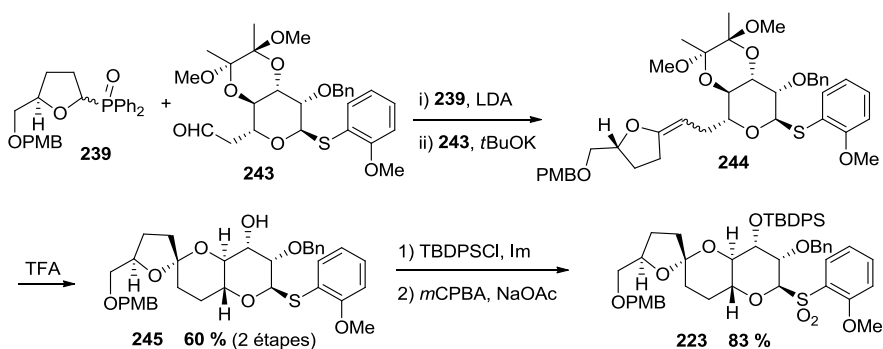


Figure 59 : Synthèse du fragment *Central*

Partant d'un dérivé de sucre **240** et d'une lactone commerciale **237**, le fragment *Central* **223** fût synthétisé en 14 étapes avec une séquence linéaire de 10 étapes montrant un rendement global de 21,4 %.

6.4 Synthèse du fragment *Est*

La préparation du dernier fragment de cette synthèse s'effectua au départ de l'alcool **246** obtenu avec 67 % *via* le protocole d'Herbert Brown appliqué à l'ester de Roche (*S*).⁸⁰ L'hydroboration de cette oléfine suivie de la protection du diol sous forme d'acétal mena au produit cyclique **247** (Figure 60). L'éther benzylique primaire fût alors déprotégé et traité en conditions acides faibles, ce qui induisit la migration de l'acétal vers le cycle thermodynamique à 6 chaînons **248**. L'alcool résultant fût ensuite

⁸⁰ Brown H.C., Bhat K.S., Randad R.S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570.

transformé en groupe partant pour permettre l'insertion de l'anion dérivé de la sulfone **250**. Le traitement acide de ce produit de couplage mena au noyau spirocétal **155** du fragment *Est*. Cette méthode, développée par leur laboratoire,⁸¹ permet d'isoler ce bicyclic avec un excellent rendement.

Enfin, l'oxydation de l'alcool primaire **155** en aldéhyde et sa transformation en acétylène selon la procédure de Corey-Fuchs permet de compléter la synthèse de ce fragment **224**.⁸²

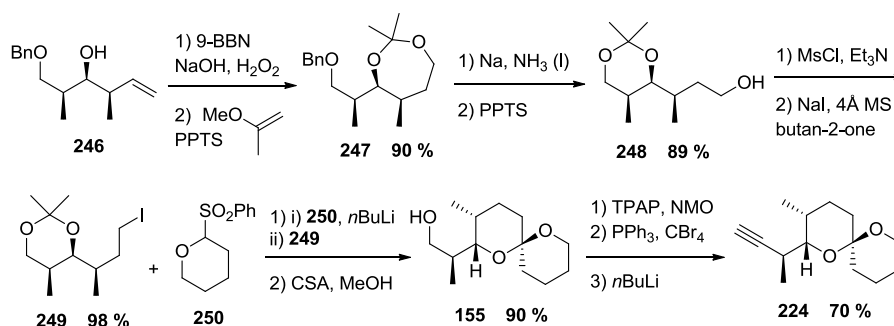


Figure 60 : Synthèse du fragment *Est*

Une séquence linéaire de 14 étapes au départ de l'ester de Roche (*S*) conduisit donc à la formation du fragment *Est* **224**, qui possède un spirocétal et quatre centres chiraux, avec un rendement global de 33,1 %.

6.5 Couplage des fragments et synthèse totale

Afin de compléter la synthèse totale du produit naturel, les auteurs commencèrent par réaliser l'union du fragment *Central* **223** et du fragment *Est* **224**. La déprotonation de ce dernier suivie d'une transméallation à l'aide de chlorure de diméthylaluminium puis de l'addition de la sulfone **223** mena au produit de couplage désiré **251** avec un bon rendement de 70 % (Figure 61). La présence du groupe *ortho*-méthoxy sur le partenaire sulfone **223** aida la chélation de l'organoaluminium sur ce dernier et augmenta

⁸¹ Ley S.V., Lygo B., Sternfield F., Wonnacott A. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4333.

⁸² Corey E.J., Fuchs P.L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 2769.

donc la réactivité de la sulfone,⁸³ menant à un meilleur déplacement nucléophile vers le produit de couplage.

Ensuite, l'hydratation régiosélective de l'éther propargylique **251** à l'aide de 9-BBN conduisit à la cétone C27. Cette dernière fût ensuite réduite diastéréosélectivement à l'aide de NaBH₄, comme ce fût le cas lors des synthèses précédentes, et l'alcool résultant protégé sous forme d'un éther silylé **252**.

L'installation de l'exométhylène C25 fût alors réalisée en trois étapes, comprenant déprotection, oxydation et méthylénation à l'aide du réactif de Petasis pour former l'adduit **253** avec d'excellents rendements. Puis, l'aldéhyde **254** fût préparé en deux étapes grâce à la déprotection sélective de l'éther PMB suivie d'une oxydation de Swern.

Le couplage de cet aldéhyde **254** avec le fragment *Ouest* **222** fût réalisé à l'aide d'une oléfinatation de Julia à l'aide de conditions développées par André Charette.⁸⁴ De fait, l'alcène *E* **255** fût majoritairement obtenu avec un bon rendement après formation de l'anion stabilisé du fragment *Ouest* **222** par NaHMDS et l'addition de l'aldéhyde **254** dans le DMF.

Enfin, le clivage des éthers silylés fût effectué à l'aide de TBAF avec un très bon rendement de 90 %. Malheureusement, la déprotection subséquente des éthers benzyliques sur le carbone C7 et sur le diphényldispirocétal C1-C2 à l'aide de calcium métallique au reflux de l'ammoniaque ne mena à l'acide okadaïque (**1**) qu'avec un rendement de 30 %. Ces deux étapes ont cependant permis de clôturer la synthèse du produit naturel.

⁸³ Brown D.S., Ley S.V., Vile S., Thompson M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 1329.

⁸⁴ Charette A.B., Lebel H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10327.

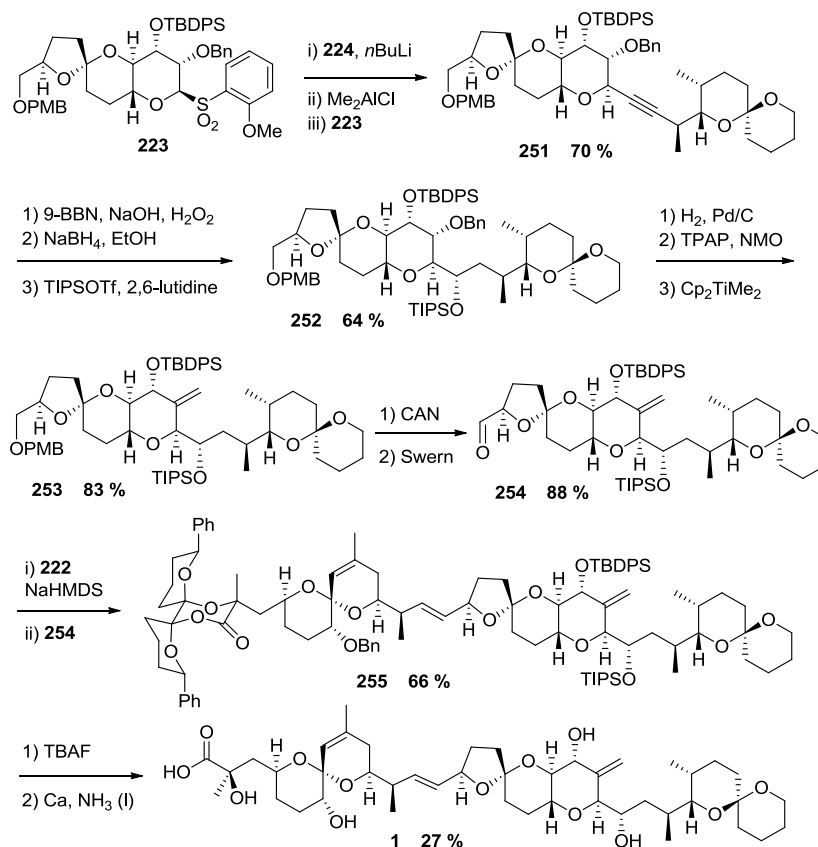


Figure 61 : Couplage des fragments et synthèse totale

En conclusion, 12 étapes accompagnées d'un rendement global de 5,8 % permirent de transformer les trois fragments *Ouest* **222**, *Central* **223** et *Est* **224** en acide okadaïque (**1**).

6.6 Conclusions

Steven Ley et son équipe réalisèrent la troisième synthèse totale de l'acide okadaïque (**1**) à l'aide d'une découpe en trois fragments similaire à celles proposées précédemment.

Le fragment C1-C14 fût tout d'abord obtenu de manière convergente en 20 étapes au départ d'un bis-dihydropyrane chiral et d'une pyranone dérivée

d'un α -méthylester chiral par la méthode de Danishefsky. La séquence linéaire la plus longue représente un total de 16 étapes et fût effectuée avec 5,2 % de rendement.

Ensuite, le fragment *Central* C15-C26, lui aussi obtenu de manière convergente, fût synthétisé au départ d'un dérivé de sucre et d'une lactone issue du *chiral pool* en 14 étapes. Cette approche procéda *via* une séquence linéaire de 10 étapes montrant un rendement de 21,4 %.

Enfin, le fragment C27-C38 fût obtenu au départ de l'ester de Roche (*S*) incluant le stéréocentre C29. Ce centre permit d'induire tous les autres centres asymétriques de ce fragment par induction à l'aide d'une séquence linéaire de 14 étapes avec un rendement de 33,1 %.

Par ailleurs, le couplage de ces fragments ainsi que les modifications nécessaires à la synthèse totale de l'acide okadaïque furent réalisés en 12 étapes pour un rendement de 5,8 %.

En conclusion, la cible finale fût synthétisée en un nombre total de 60 étapes. La séquence linéaire la plus longue débuta avec du (*S,S*)-diphénylbis(dihydropyrane) **221** et aboutit au polyéther naturel **1** en 28 étapes avec un rendement global de l'ordre de 0,3 %. Cette approche, bien que légèrement supérieure, est donc comparable en termes de nombre d'étapes et de rendement à celle proposée quelques mois plus tôt par Craig Forsyth.

Cependant, l'utilisation de méthodologies adéquates pour la synthèse des différents fragments permit un meilleur contrôle de la stéréochimie de la majorité des centres chiraux, en particulier du centre quaternaire C2.

La découpe particulière entre les carbones C26-C27 proposée par Steven Ley amena également des améliorations à la synthèse de l'acide okadaïque. D'une part, elle permit de former l'alcool C27 avec la stéréochimie désirée plutôt que de devoir l'inverser par un processus d'oxydation/réduction. D'autre part, elle permit d'utiliser un saccharide naturel et peu onéreux possédant la configuration désirée sur l'entièreté de son squelette, et donc

d'éviter une série d'étapes de manipulation structurales comme ce fût le cas pour les synthèses précédentes.

Enfin, la présence d'éthers silylés sur les derniers intermédiaires de synthèse ainsi que leur clivage efficace permet d'envisager ces groupes protecteurs comme alternative aux éthers benzyliques proposés dans les autres approches.

Malheureusement, certains éléments de cette synthèse totale restent à améliorer pour la rendre optimale. Premièrement, la formation de l'exométhylène C25 au niveau du fragment C15-C26 **243** ou de l'intermédiaire C20-C26 **223** permettrait de rendre cette approche plus convergente. Ensuite, l'uniformisation des groupes protecteurs au niveau des derniers intermédiaires de la synthèse totale permettrait de gagner une étape. Par ailleurs, la dernière étape d'hydrogénolyse des éthers benzyliques gagnerait à être optimisée. Enfin, la synthèse du fragment C1-C14 reste relativement longue et peu efficace par rapport au reste de la synthèse et mériterait une optimisation ultérieure, mise à part l'étape de spirocétalisation qui opère avec un rendement de loin supérieur à ses prédécesseurs.

7. Synthèse totale de l'acide 7-déoxy-okadaïque par Craig Forsyth (1999)

7.1 Relation structure activité

Deux ans après avoir réalisé la synthèse totale de l'acide okadaïque (**1**), Craig Forsyth et son équipe proposèrent une voie de synthèse alternative pour le fragment C3-C14,⁸⁵ accompagné de la synthèse totale du dérivé naturel **256** (Figure 62).⁸⁶

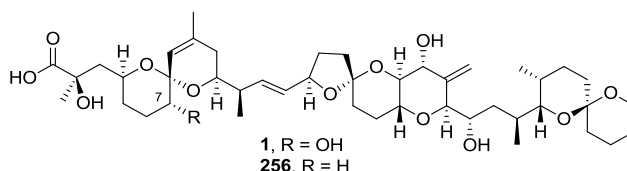


Figure 62 : Structures de l'acide okadaïque et de son dérivé 7-déoxy

Ce polyéther **256**, extrait du dinoflagellé *Prorocentrum Lima* en infime quantité, possède des affinités pour les protéines phosphatase 1 et 2A comparables à celles de l'acide okadaïque.⁸⁷ Cette observation corrobore les études de relations structure-activité menées pour cette toxine et ses dérivés avec les sites enzymatiques de PP1 et PP2A et qui montrent que le groupe hydroxyle en C7 ne participe pas aux interactions entre la toxine et sa cible.⁸⁸

Ainsi, la synthèse de cet analogue naturel permettrait d'accéder à une sonde mécanistique presque aussi efficace que l'acide okadaïque, tout en simplifiant sa synthèse. Cette observation poussa le groupe de Craig Forsyth

⁸⁵ Forsyth C.J., Dounay A.B. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 451.

⁸⁶ Dounay A.B., Urbanek R.A., Sabes S.F., Forsyth C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2258.

⁸⁷ Pour PP2A : K_i (**1**) = 30 pM, K_i (**256**) = 69 pM ; pour PP1 : K_i (**1**) = 145 pM, K_i (**256**) = 215 pM ; K_i (PP1/PP2A) = 4800, K_i (PP1/PP2A) = 3100.

⁸⁸ (a) Nishiwaki S., Fujiki H., Suganuma M., Furuya-Suguri H., Matsushima R., Iida Y., Ojika M., Yamada K., Uemura D., Yasumoto T., Schmitz F.J., Sugimura T. *Carcinogenesis* **1990**, *11*, 1837. (b) Takai A., Murata M., Torigoe K., Isobe M., Mieskes G., Yasumoto T. *Biochem. J.* **1992**, *284*, 539.

à réévaluer son approche de l'acide okadaïque (**1**) afin de permettre la synthèse de cet analogue **256**, tout en gardant la même découpe que précédemment (Figure 31).

7.2 Synthèse du fragment C3-C14

L'approche globale pour le segment C3-C14 **259** du polyéther resta identique à celle proposée lors de la synthèse précédente. Une lactone **257** fût couplée à un acétylène **165** qui, après insertion du méthyl C43, cyclisa pour donner le spirocétal **259** et conduire au polyéther final **1** ou **256** (Figure 63).

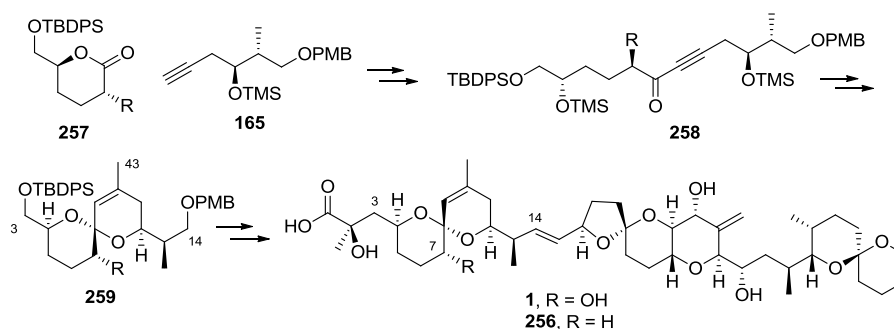


Figure 63 : Plan de synthèse

7.2.1 Préparation de la lactone C3-C8

Alors que la synthèse précédente employait un dérivé de sucre pour aboutir à la lactone **160** en 8 étapes (Figure 40),⁴⁹ cette nouvelle approche débuta du benzylpropargyl éther **260** et du glycidol silylé **261**. L'ouverture de l'époxyde **261** par l'anion de l'alcyne **260** mena au produit **262** (Figure 64). L'hydrogénation de ce composé, suivie de l'oxydation du diol correspondant à l'aide de PCC, permet alors d'obtenir la lactone **264**.

L'α-hydroxylation diastéréosélective de cette lactone **264** à l'aide de l'oxaziridine **265** développée par Franklin Davis conduisit à l'alcool désiré qui fût ensuite protégé sous forme d'éther silylé **267**.⁸⁹

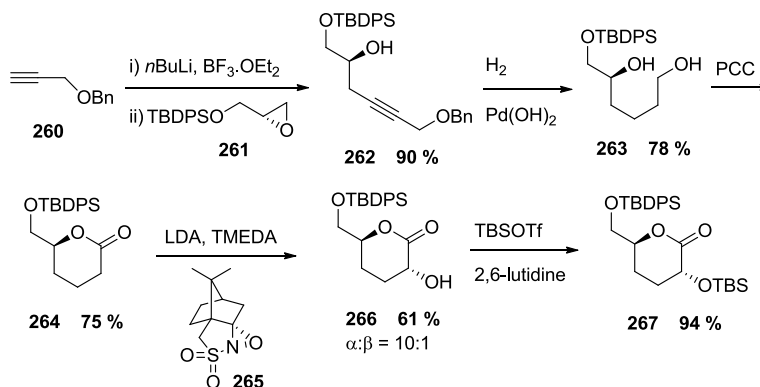


Figure 64 : Synthèse de la lactone C3-C8

Cette lactone **267** fût donc obtenue en cinq étapes avec un rendement global de 30 % au lieu des huit étapes et 22 % précédents. Par ailleurs, la lactone **264**, préparée pour la synthèse de l'acide 7-déoxyokadaïque, fût construite en seulement trois étapes avec 53 % de rendement.

7.2.2 Synthèse de l'acétylène C9-C14

La version abrégée de la synthèse de l'acétylène **165** débuta quant à elle du chlorure propargylique **268** et du vinylstannane **269**. Le couplage de ces deux partenaires catalysé au palladium permit d'obtenir l'alcool allylique **270** avec un rendement modeste (Figure 65). L'époxydation asymétrique de Sharpless de cet adduit et l'ouverture de l'époxyde **271** résultant par un méthylcuprate mena au diol **272** qui possède les deux stéréocentres du segment **165** désiré. Quatre étapes de protection et déprotection furent enfin nécessaires à l'élaboration du produit final **165**.

⁸⁹ Davis F.A., Kumar A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3337.

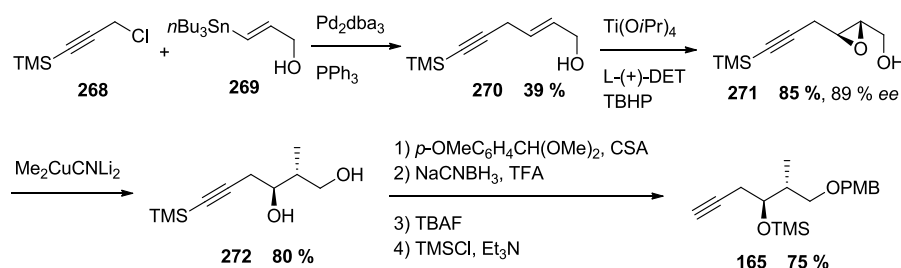


Figure 65 : Synthèse du segment C9-C14

L'acétylène **165** fût donc synthétisé en 7 étapes avec 20 % de rendement, ce qui présenta une légère amélioration par rapport aux 13 % de rendement sur 8 étapes obtenus auparavant (Figure 41).⁴⁹

7.2.3 Couplage et synthèse du fragment C3-C14

Pour le couplage des deux partenaires nécessaires à la construction du fragment C3-C14, les étapes furent les mêmes que celle décrites précédemment (Figure 41). L'attaque de l'acétylénure dérivé de l'adduit **165** sur la lactone **264** conduisit à l'ynone **273**, après protection de l'alcool en éther silylé (Figure 66). L'insertion du méthyl C43 par addition conjuguée de méthyl cuprate sur l'ynone **273** fût ensuite réalisée, suivie de la fermeture en conditions acides de l'intermédiaire céto-diol. Cette séquence de deux étapes conduisit au spirocétal **274** du fragment C3-C14 avec un très bon rendement de 75 %.

En effet, comparé au rendement de 38 % observé pour la fermeture de l'équivalent céto-diol 7-benzyloxy de la synthèse de l'acide okadaïque (**1**), il s'agit d'une nette amélioration. Par ailleurs, Minoru Isobe qui utilisa un précurseur de spirocétal proche de celui de Craig Forsyth décrit lui aussi un faible rendement de 29 % pour cette transformation (Figure 15).³⁶ La présence d'un substituant stériquement encombrant en α de la cétone à cycliser expliquerait les faibles rendements obtenus pour ces transformations vers la toxine **1**.

Enfin, la déprotection et l'oxydation de l'alcool C3 produisirent l'aldéhyde **275** et permirent de clôturer la synthèse de ce fragment.

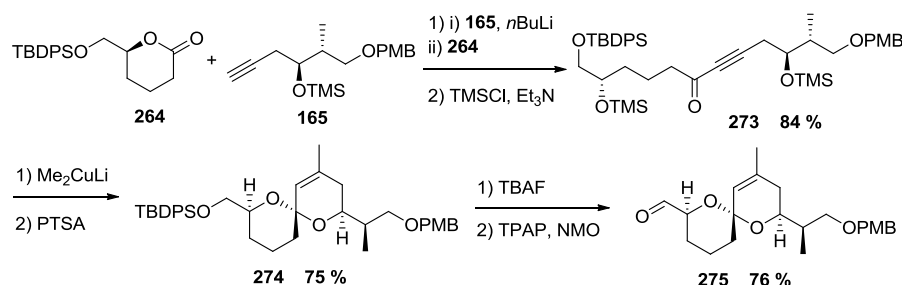


Figure 66 : Synthèse du fragment *Ouest*

En conclusion, cette nouvelle route vers la synthèse du fragment **271** de l'acide 7-déoxy-okadaïque (**256**) procéda en 13 étapes dans sa séquence linéaire la plus longue, avec un rendement global de 10 %.

7.3 Assemblage des fragments et synthèse totale

La suite de la synthèse suivit le même chemin que celui décrit deux ans plus tôt.⁴⁹ L'insertion des carbones C1-C2 procéda par l'attaque de l'anion dérivé du lactate **127** sur l'aldéhyde **275** avec une sélectivité pour le stéréocentre C2 du produit **276** de 2 pour 1 (Figure 67). La désoxygénation de Barton-McCombie suivie d'une séquence de déprotection-oxydation au niveau du carbone C14 mena au produit de couplage C1-C14 **278**.

Ce dernier fût joint au phosphonate **126** possédant le reste du squelette de l'acide okadaïque dans les conditions de Masamune-Roush et conduisit à l'énone *E* **279** avec un bon rendement. La réduction de **279** par l'oxazaborolidine Corey-Bakshi-Shibata, suivie d'un traitement acide permit d'isoler le spirocétal **280** avec un rendement modeste.

Enfin, la saponification du lactate C1-C2 et le clivage des éthers benzyliques par du LiDBB complétèrent la synthèse du polyéther naturel **256** avec succès.

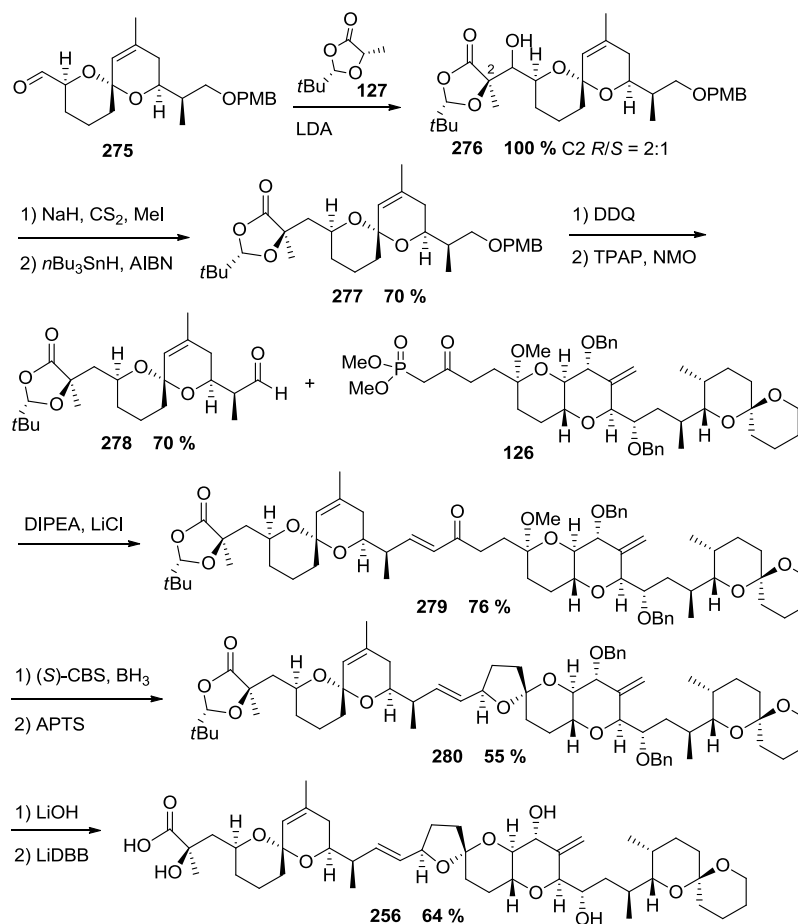


Figure 67 : Couplage des fragments et synthèse totale

Le couplage de ces sous-unités nécessita 10 étapes au départ du fragment C3-C14 **275** et s'est effectué avec un rendement global de 8,6 %.

7.4 Conclusions

La synthèse de l'acide 7-déoxy-okadaïque (**256**) a été réalisée avec succès par l'équipe de Craig Forsyth en suivant le protocole développé dans leur groupe de recherche pour son proche parent : l'acide okadaïque (**1**). Bien que ne diminuant pas le nombre d'étapes de la séquence linéaire la plus courte, ni n'augmentant son rendement, cette nouvelle voie permet de ramener le nombre d'étapes totales de 65 à 54 (et hypothétiquement de 65 à 56 pour l'acide okadaïque).

Par ailleurs, cette nouvelle approche s'appuie d'avantage sur l'utilisation de petits blocs de construction simples et de méthodes énantiosélectives pour la génèse des centres chiraux. A l'inverse, la route précédemment suivie était centrée sur l'utilisation du *chiral pool* et de l'induction diastéréosélective. Il s'agit donc d'une synthèse plus courte et plus efficace, mais plus chère tant au niveau des produits de départ que des réactifs.

Cependant, la construction de cette nouvelle sonde mécanistique est un atout, tant pour son utilisation en biochimie que pour les études de relations structure-activité de cette famille d'inhibiteurs envers les protéines phosphatases.

8. Synthèse du fragment C28-C38 par métathèse cyclisante de Jacques Eustache (2001)

8.1 Approche rétrosynthétique

Jacques Eustache et son équipe de l'Université de Haute-Alsace à Mulhouse (France) étudièrent l'assemblage du fragment C28-C38 de l'acide okadaïque à l'aide d'une métathèse cyclisante (RCM) comme étape clé.⁹⁰

En effet, les spirocétals **281** et leurs précurseurs céto-diols **282** pourraient être obtenus au départ d'alcoxysilanes cycliques **283**. La construction de ces derniers par métathèse cyclisante fournirait une route alternative intéressante vers divers spirocétals au départ de simples alcools ω -insaturés **285** et **286** (Figure 68).

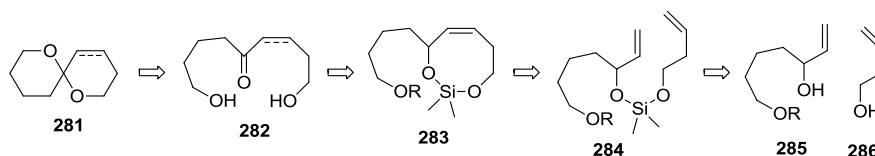


Figure 68 : Approche rétrosynthétique de spirocétals par métathèse

Bien que la formation de ce type de dialcoxysilanes cycliques par RCM fût décrite précédemment pour les cycles à 7, 10 et 11 chaînons,⁹¹ le groupe de Jacques Eustache fût le premier à proposer la synthèse des cycles à 8 chaînons et leur transformation vers les spirocétals.

⁹⁰ Boiteau J.-G., Van de Weghe P., Eustache J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 239.

⁹¹ (a) Evans P.A., Murthy V.S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6768. (b) Hoya T.H., Promo M.A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1429. (c) Lobbel M., Köll P. *Tetrahedron : Asymetry* **2000**, 11, 393. (d) Briot A., Bujard M., Gouverneur V., Nolan S.P. Mioskowski C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1517.

8.2 Synthèse du fragment C28-C38

La synthèse du fragment C28-C38 débuta avec l'alcool homoallylique **287**, qui possède la triade de centres chiraux présente sur ce fragment de l'acide okadaïque, et qui fût par ailleurs utilisée lors des synthèses de ce fragment par Craig Forsyth⁴⁹ et Steven Ley.⁷⁰

Dans un premier temps, il fallut former le dialcoxysilane **290** à l'aide de dichlorodiméthylsilane et des deux alcools **287** et **289** (Figure 69). Cette séquence permis d'obtenir le diène **290** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, avec un excellent rendement sur deux étapes.

Ensuite, la fermeture de ce diène **290** à l'aide du catalyseur de Grubbs de première génération ne conduisit qu'à la formation d'un seul des diastéréoisomères. L'utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération, quant à elle, mena au produit cyclisé issu de chaque diastéréoisomère et permit d'isoler le diol **292** après traitement acide avec un bon rendement de 65 %.⁹²

L'oxydation chémosélective de l'alcool allylique à l'aide de dioxyde de manganèse fût ensuite réalisée sur l'adduit **292**, suivie de l'hydrogénation de l'énone correspondante. Le mélange du céto-alcool **293** et de l'hémiacétal correspondant fût alors désilylé à l'aide de TBAF. Le traitement post-opératoire par de l'acide trifluoroacétique mena au spirocétal **155** sans nécessiter l'isolation d'aucun des intermédiaires à partir du diol **292**. Ces transformations efficaces permirent de clôturer la synthèse de ce fragment **155** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 60 % sur quatre étapes.

⁹² Scholl M., Ding S. Lee C.W., Grubbs R.H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

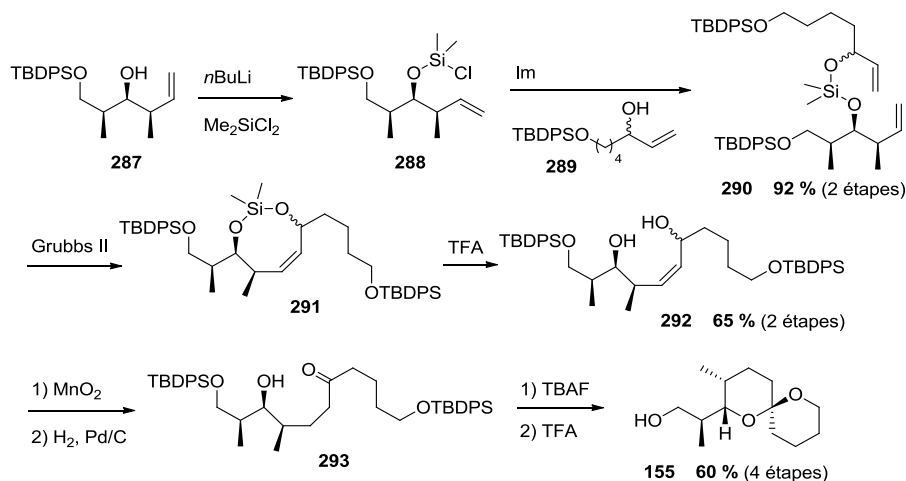


Figure 69 : Synthèse du fragment C28-C38

En conclusion, le spirocétal **155**, fragment C28-C38 de l'acide okadaïque (**1**) fût obtenu en 8 étapes avec 36 % de rendement à partir de l'alcool homoallylique **287**.

8.3 Conclusions

L'approche efficace proposée par Jacques Eustache pour la synthèse de ce fragment offre une alternative intéressante aux synthèses de cet intermédiaire décrites par les groupes précédents.

Cependant, à part l'approche de Minoru Isobe, cette route ne présente ni un meilleur rendement, ni un nombre d'étapes plus faible.

Par contre, un meilleur choix des groupe protecteurs permettrait peut être d'optimiser cette séquence. En effet, la présence de benzyloxy éther sur les alcools de départ **287** et **289** conduirait à la déprotection de ces groupements lors de la réduction de l'énone générée au départ de **292**. De plus, l'utilisation du catalyseur de Pearlman pour cette réduction mènerait à la spirocétalisation spontanée de **293**, comme cela fût déjà montré auparavant pour cet intermédiaire (Figure 36).⁴⁹

9. Nouvelle route synthétique pour le domaine C1-C27 par Craig Forsyth (2001)

9.1 Vers de nouveaux analogues du domaine lipophile terminal

Les études de relation structure-activité menées sur l'acide okadaïque (**1**) et divers analogues semi-synthétiques révélèrent l'importance du carboxylate C1, des alcools C2, C24 et C27 ainsi que du domaine lipophile terminal pour leurs activités envers PP1 et PP2A.^{88,93}

Cependant, alors que les variations pour ces alcools ainsi que pour l'acide carboxylique sont bien documentées, le manque d'analogues faisant fluctuer la structure de la chaîne lipophile terminale limite les investigations SAR sur cette partie à des études computationnelles.⁹⁴

Afin d'obtenir des informations sur l'importance de cette partie de l'acide okadaïque dans l'activité du produit naturel, l'équipe de Craig Forsyth décida de réévaluer sa route synthétique vers ces polyéthers.⁹⁵ En effet, les récentes améliorations apportées au domaine 7-déoxy-C3-C14^{85,86} ainsi qu'une refonte de l'ordre de couplage des différents fragments permettrait d'obtenir une large gamme d'analogues synthétiques **294** au départ d'un même précurseur C1-C27 **295** (Figure 70).

⁹³ (a) Yanagi T., Murata M., Torigoe K. Yasumoto T. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53, 525. (b) Takai A., Mieskes G. *Biochem. J.* **1991**, 275, 233.

⁹⁴ (a) Gauss C.M., Sheppeck J.E., II., Nairn A.C., Chamberlin R. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 1751. (b) Bagu J.R., Sykes B.D., Craig M.M., Holmes C.F.B. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 5087. (c) Linvall M.K., Pihko P.M., Koskinen A.M.P. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 23312.

⁹⁵ Dounay A.B., Urbanek R.A., Frydrychowski V.A., Forsyth C.J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 925.

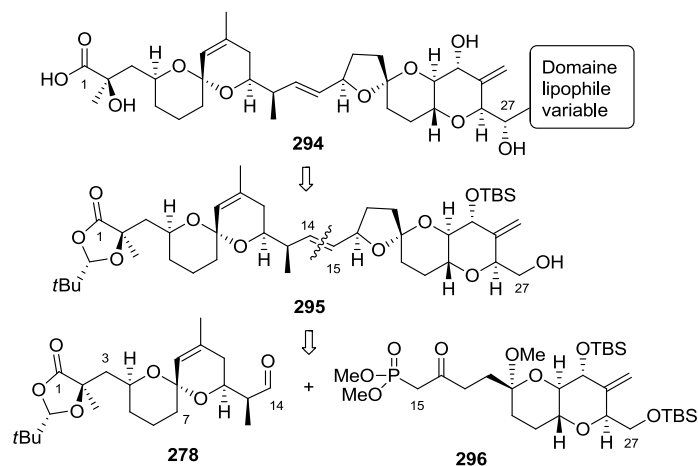


Figure 70 : Analyse rétrosynthétique

9.2 Synthèse du domaine C1-C14

La synthèse utilisée par les auteurs pour le fragment C1-C14 **278** est identique à celle décrite précédemment⁸⁶ et implique le couplage de l'alcyne **165** et de la lactone **264** (Figure 71).

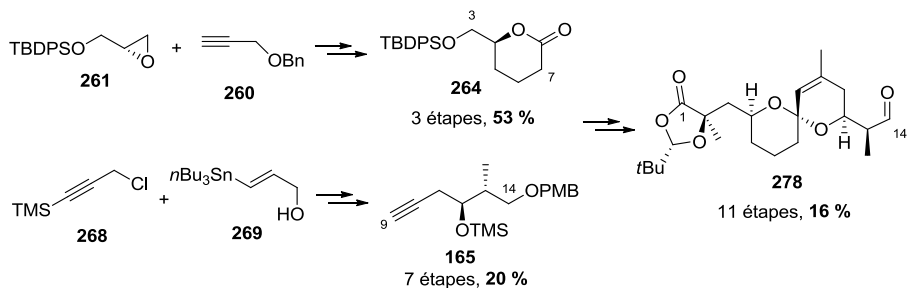


Figure 71 : Synthèse du domaine C1-C14

Cependant, le faible rendement obtenu lors du couplage des produits **268** et **269**, ajouté à la toxicité du vinylstannane **269**, conduisit les auteurs à proposer une voie alternative pour le bloc de construction C9-C14 **165**.

Pour ce faire, l'aldéhyde **297**⁴⁹ fût mis en présence de bromure de propargyle et de zinc pour mener à l'alcool **298** sous forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères (Figure 72).

L'addition d'APTS et du diméthylacétal de l'anisaldéhyde permet ensuite de déprotéger l'éther silylé de cet adduit **298** et de former l'anisylidène **299**. Ce dernier, dont les diastéréoisomères sont séparables par chromatographie, conduit à l'alcyne **165** par réduction régiosélective de l'acétal **300** et silylation de l'alcool correspondant.

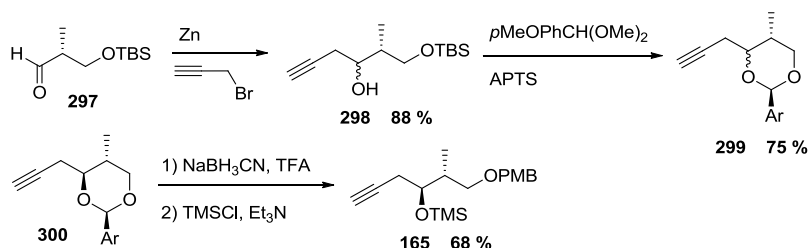


Figure 72 : Synthèse du fragment C9-C14

Par ailleurs, l'obtention de ce produit **165** au départ de l'autre diastéréoisomère de l'acétal **300** par réduction régiosélective suivie de l'inversion de configuration de l'alcool correspondant par réaction de Mitsunobu fût tentée, mais se solda par un échec.

En conclusion, cette nouvelle voie vers le segment C9-C14 **165** de l'acide okadaïque procède en 6 étapes avec un rendement de 21 %. L'inversion de la configuration de l'alcool du diastéréoisomère non désiré ou la propargylation diastéréosélective⁹⁶ de **297** permettrait cependant possiblement d'augmenter ces rendements.

9.3 Synthèse du domaine C15-C27

Lors de leurs travaux menant à la synthèse du fragment *Central* de l'acide okadaïque, Craig Forsyth et son groupe observèrent la spirocétalisation prématurée des intermédiaires **143** (Figure 73) et **302** (Figure 74).

⁹⁶ (a) Ikeda N., Arai I., Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483. (b) Marshall J.A., Wang X. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1242. (c) Marshall J.A., Grant C.M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 696.

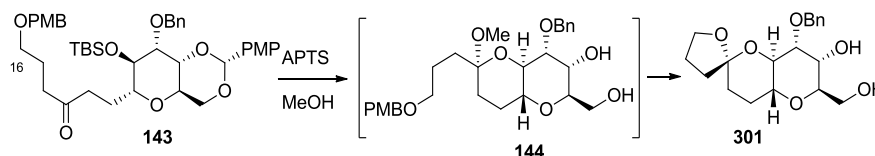


Figure 73 : Spirocétalisation prématurée de l'intermédiaire 143

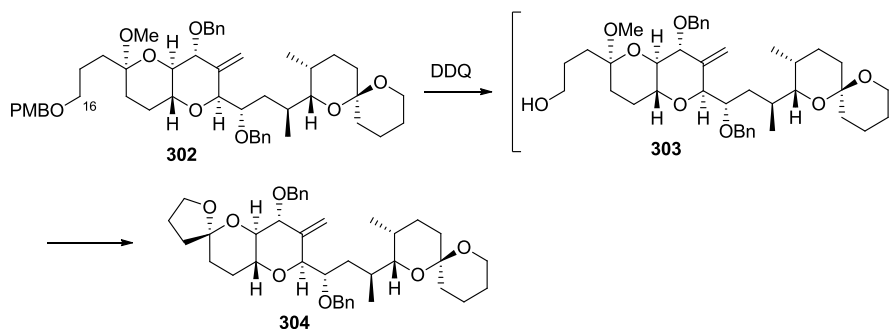


Figure 74 : Spirocétalisation prématurée de l'intermédiaire 302

Bien que des conditions furent trouvées pour éviter ce genre de réaction parasite, les auteurs décidèrent de troquer l'éther benzylique C16 pour une oléfine terminale. De plus, l'étape de déprotection finale des éthers benzyliques C7, C24 et C27 s'étant avérée problématique lors de chacune des trois synthèses totales, ces derniers furent remplacés par des éthers silylés.

La synthèse modifiée du fragment C15-C27 démarra donc de l'aldéhyde **140** obtenu en 8 étapes, avec un rendement de 43 %, au départ d'un dérivé de l'altropyranoside **135** (Figure 33). L'addition du réactif de Grignard dérivé du 1-bromo-3-butène mena à un mélange diastéréoisomérique d'alcools qui furent ensuite oxydés *via* le protocole de Swern pour donner la cétone **305** (Figure 75).

La formation du second cycle de ce fragment en conditions acides permit le clivage *in situ* de l'anisylidène et conduisit à un diol dont l'alcool primaire fût protégé pour donner l'adduit **306**. L'alcool restant fût alors transformé

en deux étapes en exométhylène **307** grâce au protocole de Omura-Sharma-Swern⁹⁷ et d'une oléfination de Wittig.

Ensuite, l'éther benzylique fût remplacé en deux étapes par un groupement TBS avec un rendement modéré observé lors de l'étape de déprotection. Ce rendement, qui est comparable à ceux obtenus lors de la dernière étape des synthèses totales précédentes, eut cependant un impact moindre sur l'efficacité de la synthèse puisqu'il apparut avant le couplage des différents fragments.

Enfin, la fonctionnalisation de l'oléfine terminale en β -cétophosphonate **296** fût réalisée en trois étapes avec un rendement modeste. Le clivage oxydatif de l'oléfine terminale C16 en présence de l'exométhylène C25, conduisit à un aldéhyde sur lequel fût additionné l'anion lithié du méthyl diméthyl phosphonate. Une oxydation de Dess-Martin permit de clôturer la synthèse de ce fragment **296**.

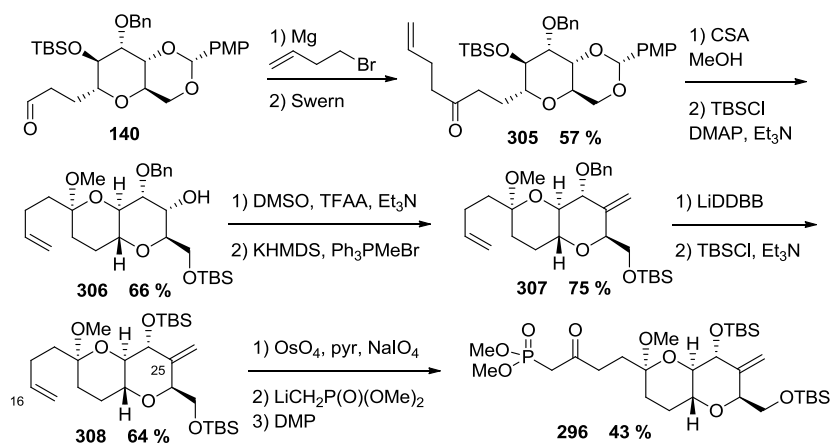


Figure 75 : Synthèse modifiée du fragment C16-C27

19 étapes furent donc nécessaires à la construction du squelette C15-C27 de l'acide okadaïque avec un rendement de 3,3 %.

⁹⁷ (a) Omura K., Sharma A.K., Swern D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957. (b) Mancuso A.J., Swern D. *Synthesis* **1981**, 165.

9.4 Couplage des fragments

La formation de la portion C1-C27 ne nécessita que quelques étapes supplémentaires. Tout d'abord, le couplage des deux fragments dans les conditions de Masamune-Roush permet d'obtenir l'oléfine *E* **309** avec 59 % rendement (Figure 76).

La réduction stéréosélective de cette énone **309** à l'aide d'oxazaborolidine et de catéchol borane mena à un mélange 9:1 des alcools C16 (*R*) et (*S*). L'alcool C16 (*R*) fût traité en conditions acides et conduisit à la formation du spirocétal **310** avec un bon rendement sur deux étapes.

Enfin, l'éther silylé primaire C27 fût déprotégé sélectivement en présence de l'éther silylé C24, à l'aide de TBAF, et procura le segment C1-C27 **295** désiré.

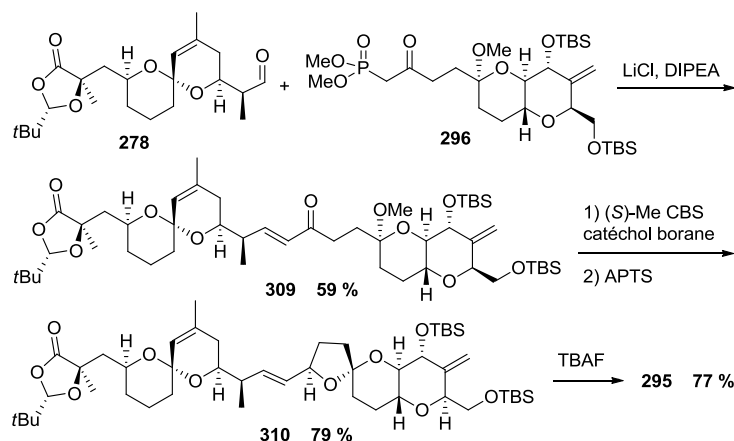


Figure 76 : Couplage des fragments

Le couplage de ces deux fragments et les modifications ultérieures pour mener au produit **295** procédèrent avec 36 % de rendement sur quatre étapes.

9.5 Conclusions

La synthèse du fragment C1-C27 de l'acide 7-déoxyokadaïque (**256**) a été réalisée avec succès, grâce à une route synthétique modifiée.

Cette nouvelle voie, bien que n'améliorant pas significativement l'efficacité de la synthèse, proposa des alternatives intéressantes pour les étapes problématiques des synthèses des différents fragments. De plus, elle démontra la grande adaptabilité de la synthèse totale de Craig Forsyth dans laquelle les diverses sous-unités peuvent être couplées sans ordre prédéfini.

Par ailleurs, ce segment C1-C27 pourrait donner naissance à une large gamme d'analogues non-naturels de l'acide okadaïque. Ces derniers pourraient alors être utilisés dans une étude plus poussée des relations structure-activité du domaine lipophile terminal avec les protéines phosphatases 1 et 2A.

Malheureusement, le couplage avec la partie C28-C38 et ses analogues synthétiques ne fût jamais réalisée. Il est donc difficile de tirer d'avantage de conclusions sur l'impact de ce travail, tant au niveau de la synthèse totale que de celui des SAR.

10. Synthèses originales de fragments de l'acide okadaïque par Craig Forsyth (2009, 2010)

10.1 Introduction

Alors installé à l'Université d'état de l'Ohio à Columbus aux Etats Unis, le groupe de Craig Forsyth continua d'apporter des améliorations à son approche pour la synthèse totale de l'acide okadaïque et de ses analogues.

Dans ce contexte, ils proposèrent en 2009 et 2010 de nouvelles constructions pour chacun des fragments issus des découpes C14-C15 et C27-C28 utilisées lors des synthèses précédentes.^{98, 99}

10.2 Synthèse versatile du fragment C3-C14 de l'acide 7-déoxy okadaïque

10.2.1 Approche rétrosynthétique

La synthèse du segment spirocétal C1-C14 **311** de l'acide 7-déoxyokadaïque (**256**) fût dès lors envisagée *via* une double addition d'hétéro-Michael intramoléculaire (DIHMA) de l'ynone **312** (Figure 77). Cette méthodologie fût développée dans leur laboratoire pour la synthèse des unités spirocétals de divers produits naturels.¹⁰⁰

L'ynone **312** fût obtenue par addition de l'anion dérivé de l'alcyne **313** sur l'aldéhyde **314**, suivie de l'oxydation de l'alcool intermédiaire.⁹⁸

⁹⁸ Trygstad T.M., Pang Y., Forsyth C.J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 910.

⁹⁹ Fang C., Pang Y., Forsyth C.J. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4528.

¹⁰⁰ (a) Wang C., Forsyth C.J., *Org. Lett.* **2006**, 8, 2997. (b) Geisler L.K., Nguyen S., Forsyth C.J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4159. (c) Hao J., Forsyth C.J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1. (d) Aiguade J., Hao J., Forsyth C.J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 979.

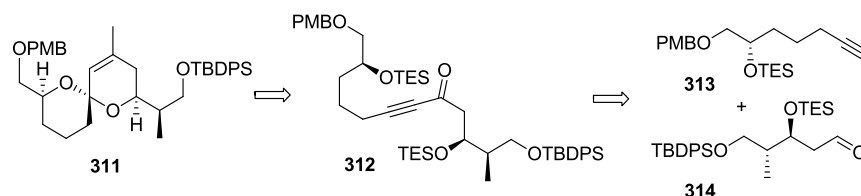


Figure 77 : Approche rétrosynthétique

10.2.2 Synthèse du fragment C3-C14

La synthèse du fragment **311** débuta de l'époxyde racémique **315**. La résolution cinétique hydrolytique (HKR) développée par Eric Jacobsen et utilisant un complexe de cobalt chiral permit de préparer l'époxyde (*S*) **317** au départ du mélange racémique **315** (Figure 78).¹⁰¹

L'attaque de l'anion lithié dérivé du butyne (**318**) sur l'époxyde **317** conduisit alors à l'alcool **319** avec un excellent rendement. L'isomérisation vers l'alcyne terminale **320** fût effectuée dans les conditions de Brown et fournit, après protection de l'alcool **320**, le fragment désiré **313**.¹⁰²

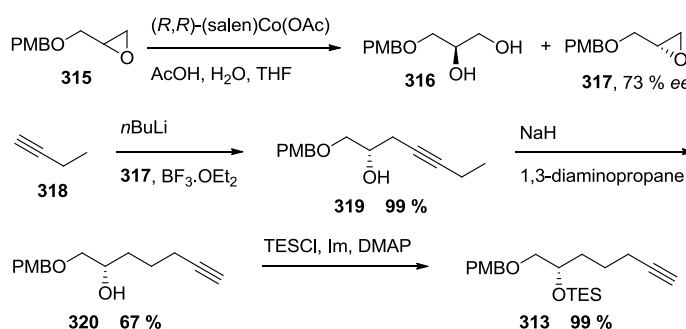


Figure 78 : Synthèse du fragment C3-C9

Le fragment **314** fût, quant à lui, assemblé au départ de l'aldéhyde **321**, dérivé de l'ester de Roche (*R*).¹⁰³ L'allylation de Keck de ce dernier permit d'installer le stéréocentre C12 avec une diastérosélectivité de 15 pour 1 (Figure 79).

¹⁰¹ Furrow M.E., Schauss S.E., Jacobsen E.N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776.

¹⁰² Brown C.A., Yamashita A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891.

¹⁰³ Organ M.G., Wang J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5568.

L'alcool secondaire fut alors transformé en éther silylé pour permettre un échange de groupe protecteur au niveau de l'alcool primaire. Ce changement fut nécessaire puisqu'il fallut plus tard pouvoir différencier les deux alcools primaires dans le produit final **316** issu du couplage de **313** et de **314**. La présence du PMB dans l'aldéhyde **321** est importante car ce dernier est chélaté par le SnCl_4 lors de l'allylation de l'aldéhyde **321**. Cette chélation est responsable de la bonne sélectivité observée et expliquée par le modèle Cram-chélate.

Par la suite, l'ozonolyse de l'oléfine terminale conduisit à l'aldéhyde **314** avec un bon rendement, comme ce fût le cas tout au long de cette séquence.

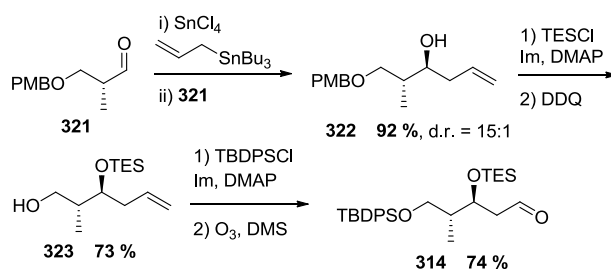


Figure 79 : Synthèse du fragment C10-C14

Ensuite, le couplage de ces deux fragments *via* l'attaque du dérivé lithié de l'alcyne **313** sur l'aldéhyde **314** donna accès à l'alcool propargylique **324** sous la forme de deux diastéréoisomères (Figure 80). L'oxydation de cet alcool à l'aide du periodinane de Dess-Martin mena à l'ynone **312** correspondante.

Les conditions développées pour la double addition d'hétéro-Michael intramoléculaire (DIHMA)¹⁰⁰ furent alors appliquées à ce produit et fournirent le spirocétal **325** sous forme d'un seul diastéréoisomère avec 87 % de rendement.

Enfin, la méthylénation de la cétone **325**, suivie de l'isomérisation de l'exométhylène ainsi obtenue en oléfine endocylique **311**, mena à un

mélange contenant 41 % du produit **311** désiré et 40 % du substrat de départ **326**.

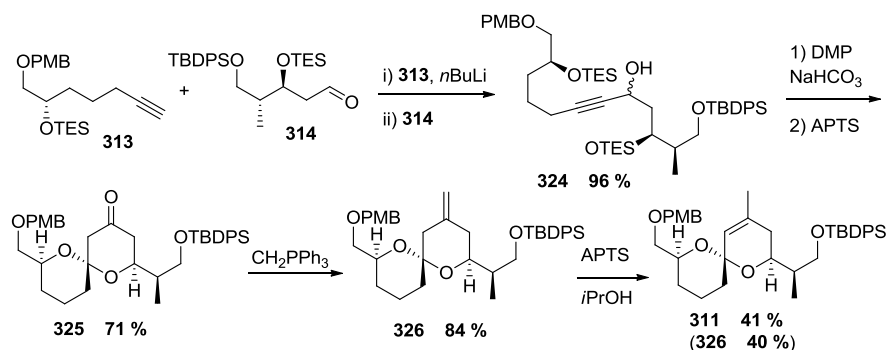


Figure 80 : Synthèse du fragment C1-C14

En conclusion, le fragment C3-C14 fût obtenu grâce au couplage de l'alcyne **313** et de l'aldéhyde **314**. Ces derniers furent préparés respectivement en 4 étapes, avec 61 % de rendement au départ du PMB-glycidol **315**, et 8 étapes, avec 48 % de rendement au départ de l'ester de Roche (*R*). Les 5 étapes supplémentaires, requises pour assembler le fragment **311**, furent effectuées avec 39 % de rendement (basé sur la récupération du produit de départ pour la dernière étape).

La séquence linéaire la plus longue, correspondant à 13 étapes, mena au produit **311** avec 19 % de rendement.

10.3 Synthèse du fragment C15-C38

10.3.1 Approche rétrosynthétique

L'utilisation de métaux de transition comme catalyseurs de spirocétalisation émergea récemment comme méthode versatile pour la construction de tels motifs dans les produits naturels.¹⁰⁴ L'usage d'alcynes internes **327**, comme

¹⁰⁴ (a) Utimo L. *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1845. (b) Liu B., De Brabander J.K. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4907. (c) Aponick A., Li C.-Y., Palmes J.A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 121. (d) Trost B.M., Horne D.B., Woltering M.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5987.

substitut déshydraté de cétones permet d'éviter certains problèmes de sensibilité dus à la fonction carbonyle (Figure 81).



Figure 81 : Spirocétalisation par catalyse métallique

Les deux unités spirocétales présentes sur le segment C15-C38 furent obtenues à l'aide d'une catalyse à l'or de dérivés alcyne-diol du fragment *Central* C15-C27 et du fragment *Est* C28-C38. Ces deux unités furent ensuite couplées pour produire le squelette C15-C38 de l'acide okadaïque.⁹⁹

10.3.2 Synthèse du fragment C15-C27

La synthèse de ce dérivé débuta, comme ce fût le cas lors de ses travaux précédents,^{49, 95} de l'altropyranoside **135** qui fût transformé en huit étapes et avec 43 % de rendement en aldéhyde **140** (Figure 33). L'addition du réactif de Bestmann-Ohira à ce dernier permit alors d'obtenir l'alcyne terminal **329** (Figure 82).¹⁰⁵ La formation de l'acétylénure de lithium dérivé de l'adduit **329** et son attaque sur l'oxirane **330** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mena ensuite au produit d'ouverture **331** qui fût alors mis en présence de TBAF et conduisit à l'alcyne-diol **332**.

Sur base de leurs résultats précédents,^{104e} les auteurs ajoutèrent une quantité catalytique d' AuCl au composé **332** et isolèrent le produit de cyclisation désiré. Le clivage partiel de l'anisylidène dans ces conditions les poussa par ailleurs à ajouter de l'APTS en fin de réaction afin de libérer entièrement le diol et isoler le produit **333** avec un bon rendement sur deux étapes.

(e) Li Y., Zhou F., Forsyth C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 279. (f) Trost B.M., Weiss A.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7664.

¹⁰⁵ (a) Ohira S. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561. (b) Muller S., Liepold B., Roth G.J., Bestmann H.J. *Synlett.* **1996**, 521.

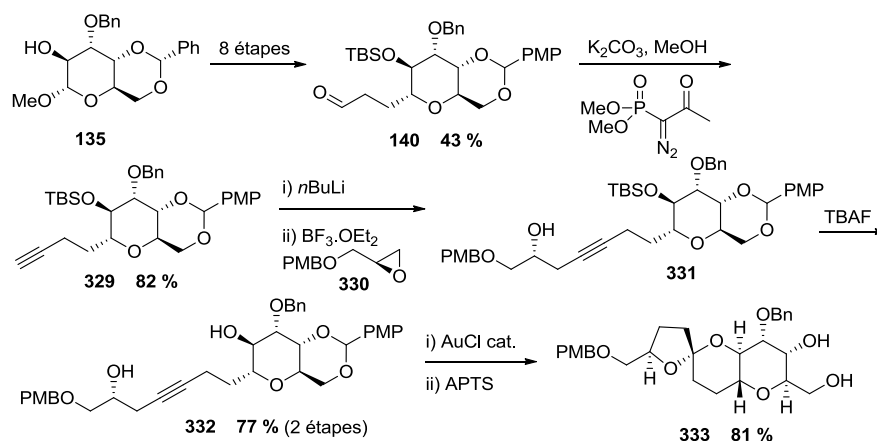


Figure 82 : Synthèse du fragment C15-C27

Ce fragment fût donc construit en 13 étapes avec un rendement de 22 % et utilisa comme étape clé une spirocétalisation catalysée à l'or.

10.3.3 Synthèse du fragment C28-C38

La synthèse du fragment C28-C38 débuta elle aussi d'un intermédiaire issu des travaux précédents.⁴⁹ L'alcool primaire du diol **150** fut tout d'abord protégé sous forme de son éther benzylique. S'en suivit la protection de l'alcool secondaire en éther silylé (Figure 83). L'ozonolyse de l'oléfine terminale permit ensuite d'isoler l'aldéhyde **334** qui fût mis en présence de l'anion dérivé de l'alcyne **335** pour donner un mélange diastéréoisomérique des produits **336** et **337**.

Par ailleurs, le produit majoritaire **337** put être transformé en deux étapes en produit minoritaire **336** par une séquence d'oxydation/réduction de l'alcool avec un rendement de 83 % et une diastéréosélectivité de 6 pour 1, ce qui s'avéra utile pour la suite de la synthèse comme nous le verrons au paragraphe suivant.

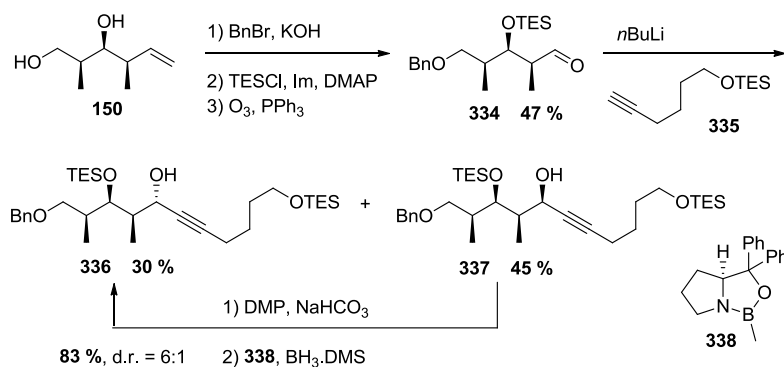


Figure 83 : Synthèse du fragment C28-C38, première partie

Les deux diastéréoisomères **336** et **337** furent alors transformés en alcynes-diols **343** et **339** à l'aide d'APTS et soumis aux conditions de cyclisations catalysées à l'or.

Le diol **337** donna accès à un mélange de trois composés bicycliques. Le produit majoritaire, le spirocétal [4,6] **341**, fût accompagné de son diastéréoisomère minoritaire **342** ainsi que du spirocétal [5,5] **340** désiré (Figure 84).

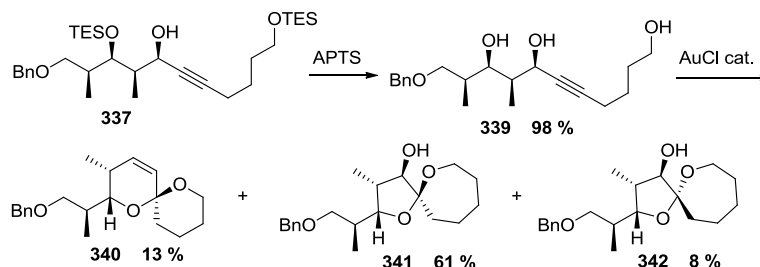


Figure 84 : Spirocétalisation de l'isomère 337

Dans le cas du diol **336**, l'unique produit obtenu, bien qu'avec un rendement global plus faible, fût le spirocétal [5,5] **340** recherché. Ce dernier pût être transformé en fragment C28-C38 **344** par hydrogénation et iodination de l'alcool correspondant (Figure 85).

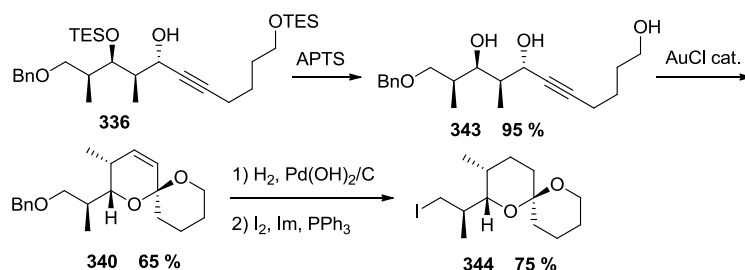


Figure 85 : Spirocétalisation de l'isomère 336

Ces résultats corroborèrent les observations d'Aaron Aponick qui rapporta, sur un système similaire, que la stéréochimie relative des alcools influençait la régiosélectivité de la spirocétalisations catalysées à l'or de ce type de composé.^{104c}

Les auteurs proposèrent le mécanisme suivant pour rationaliser ces résultats. Tout d'abord, le produit **337** posséderait une préférence cinétique pour effectuer une oxy-auration initiale de l'alcool C30 sur le carbone C33 via une attaque 5-*exo-dig* (Figure 86). Ceci mènerait à la formation d'un intermédiaire éther d'énol d'or **346** qui subirait une protodéauration, suivie de la capture de l'oxonium **348** résultant par l'alcool primaire, conduisant aux deux diastéréoisomère **341** et **342**.

Par contre, cette attaque 5-*exo-dig* serait défavorisée dans le cas de l'intermédiaire **349** pour des raisons stériques. Le produit **336** préférerait donc réaliser une oxy-auration initiale de l'alcool primaire sur le carbone C34 via une attaque 6-*exo-dig*. L'éther d'énol d'or **351** ainsi formé subirait l'élimination concertée d'hydroxyde d'or et mènerait à l'allényl éther **352** qui tautomériserait en oxonium **353** avant d'être capturé par l'alcool restant et former le spirocétal **340** comme unique produit.

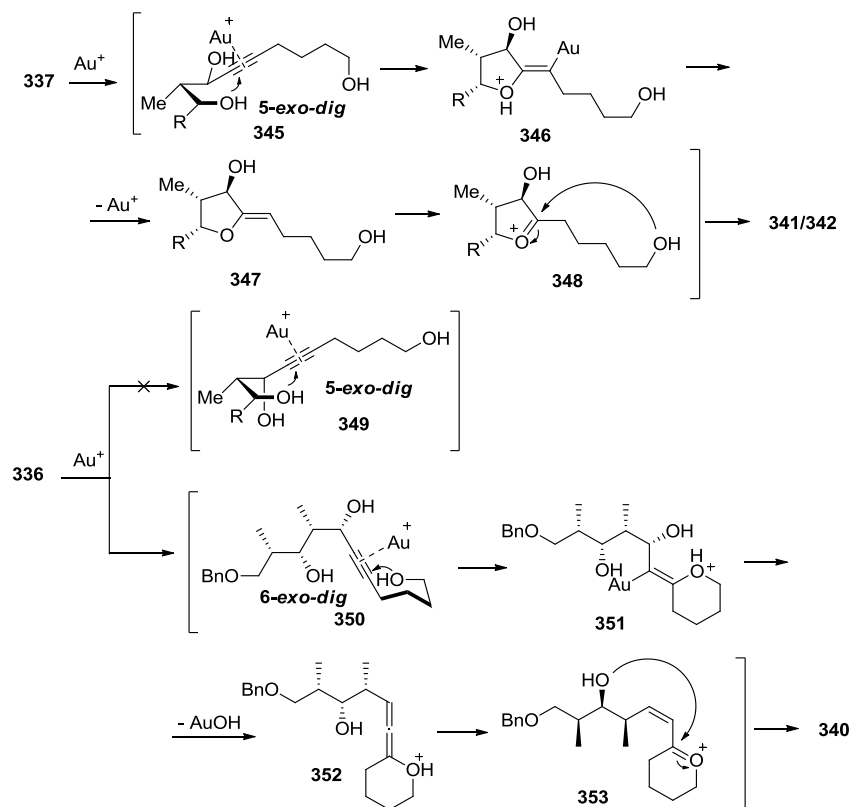


Figure 86 : Mécanisme proposé pour la spirocétalisation

En conclusion, le fragment C28-C38 **349** put donc être construit en 12 étapes avec un rendement global de 12 % lorsque l'alcool propargylique majoritaire **342** est converti en son diastéréoisomère **341** pour le reste de la séquence.

10.3.4 Couplage des fragments

Le couplage de ces deux fragments fût ensuite effectué à l'aide des mêmes étapes que lors des synthèses précédentes.^{49, 95} La protection de l'alcool primaire du tricycle **333** permit la transformation subséquente de l'alcool secondaire du produit **354** en exométhylène et l'obtention de l'adduit **355** (Figure 87). Ce dernier fût alors converti en aldéhyde β,γ -insaturé **356** qui fût directement couplé au fragment C28-C38 **344**.

La transmétallation de l'iodure **344** à l'aide de *t*BuLi suivie de l'addition de l'aldéhyde **356** permet d'isoler directement le mélange des carbinols **357a** et **357b** avec un rendement modeste de 50 %. Cette séquence ne nécessita toutefois pas de passer par un intermédiaire organocérien comme ce fût le cas lors des travaux précédents.⁴⁹ En effet, lorsque ces conditions furent utilisées lors de la synthèse de 1999, le produit de couplage avait été obtenu avec seulement 30 % de rendement, accompagné d'un sous-produit majoritaire provenant de l'addition du *t*BuLi sur l'aldéhyde. Dans le cas présent, les auteurs laissèrent remonter la température de leur mélange réactionnel lors de la transmétallation, afin de décomposer les restes de la base lithiée et d'éviter ainsi l'utilisation de dérivés organocériens difficiles à manipuler.

L'inversion de l'alcool du carbinol majoritaire **357a** fût par ailleurs effectuée selon la procédure classique^{36, 49} et permit d'augmenter le rendement global en faveur du produit minoritaire **357b** à 48 %. Cet alcool fût enfin protégé et l'alcool primaire C15 fût ensuite déprotégé sélectivement pour fournir le fragment C15-C38 **92** de l'acide okadaïque.

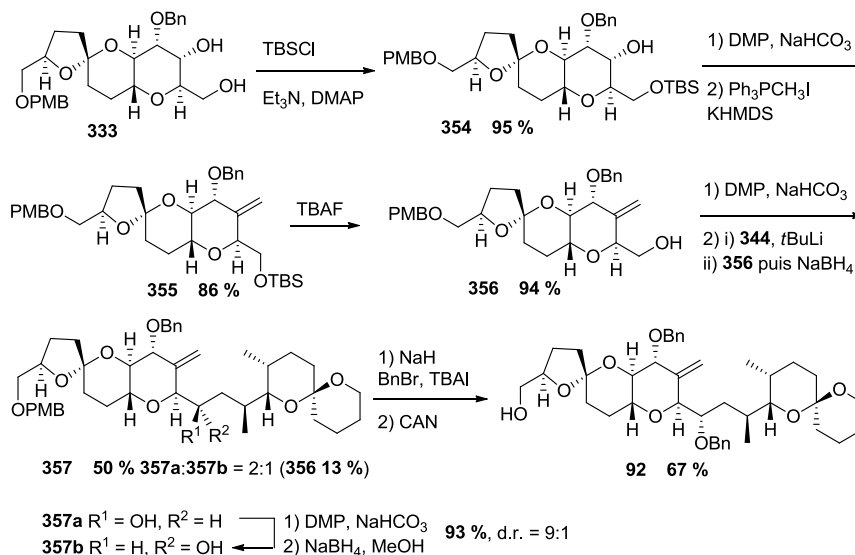


Figure 87 : Couplage des fragments

Le couplage de ces fragments et les modifications nécessaires à l'installation du squelette C15-C38 du polyéther naturel requièrent 8 étapes pour un rendement global de 22,6 %.

10.4 Conclusions

Une synthèse alternative a été décrite pour chaque fragment de la découpe de la toxine proposée par Craig Forsyth. Ces nouvelles voies synthétiques ne surpassent cependant pas leurs prédécesseurs en termes de rendement et de nombre d'étapes.

Par contre, les découpes originales employées pour chacune de ces routes permirent de multiplier les alternatives au développement d'analogues non-naturels de l'acide okadaïque (**1**). En effet, ces méthodes versatiles et convergentes donneraient accès à divers analogues de chaque fragment grâce à des modifications mineures de leurs blocs de construction.

La synthèse de l'unité C3-C14 souffre malheureusement de plusieurs problèmes sans lesquels cette route serait bien plus compétitive. En particulier, le changement de groupe protecteur est un inconvénient dont les auteurs pourraient se débarrasser en essayant une plus large gamme de groupes protecteurs. L'isomérisation de l'oléfine *exo* en oléfine *endo* à la fin de la séquence est elle aussi une étape particulièrement problématique. Son optimisation, à l'aide de diverses conditions d'isomérisation, permettrait possiblement de doubler le rendement de cette voie synthétique.

La préparation du segment C15-C38 constitue quant à elle une synthèse formelle de l'acide okadaïque, puisque l'adduit **92** est utilisé comme intermédiaire lors des synthèses de Minoru Isobe³⁶ et de Steven Ley.⁷⁰ La plus haute fonctionnalisation du fragment C15-C27 permet une diminution significative de nombre d'étapes après couplage des fragments. (Figure 44, Figure 67, Figure 76).^{49, 86, 95}

Enfin, l'utilisation d'une méthodologie de spirocétalisation catalysée à l'or présente l'une des rares alternatives à la spirocétalisation sous catalyse

Chapitre 1

acide des dérivés céto-diol utilisés jusque-là dans les diverses synthèses de l'acide okadaïque. En plus de constituer un bel exemple d'application de cette méthode de catalyse organométallique, le choix de cette route permettrait d'obtenir des analogues différents de ceux envisagés au départ des céto-diols correspondants.

11. Synthèse totale de la Dinophysistoxine-2 de Craig Forsyth (2011)

11.1 Approche rétrosynthétique

Afin d'améliorer leur synthèse totale de l'acide okadaïque et d'accéder à des analogues naturels et synthétiques de cette toxine, Craig Forsyth et son équipe proposèrent en 2011 une série d'améliorations à leurs approches précédentes.¹⁰⁶

Parmi ces progrès, la révision de la formation du centre quaternaire C2 fût notamment réalisée. En effet, l'ancienne route s'appuyant sur une méthodologie de Dieter Seebach au départ d'un dérivé de lactate **127** ne fournissait ce stéréocentre qu'avec une sélectivité de 2 pour 1, tout en nécessitant la désoxygénation subséquente du produit **169** obtenu (Figure 88).^{49,50}

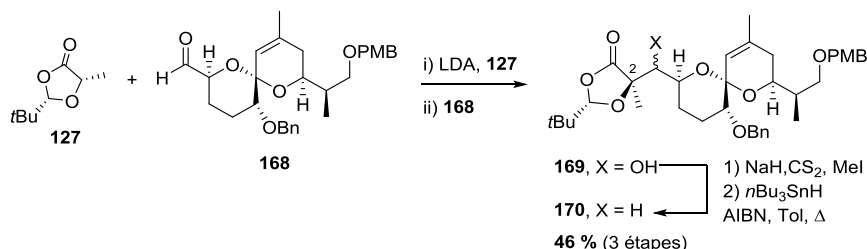


Figure 88 : Ancienne route pour la formation du stéréocentre C2

Par ailleurs, les récents travaux sur l'influence du domaine terminal C28-C38 de l'acide okadaïque et de ses dérivés¹⁰⁷ poussèrent Craig Forsyth à

¹⁰⁶ Pang Y., Fang C., Twiner M.J., Miles C.O., Forsyth C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7631.

¹⁰⁷ (a) Larsen K., Petersen D., Wilkins A.L., Samdal I.A., Sandvick M., Rundberget T., Goldstone D., Arcus V., Hovgaard P., Rise F., Rehmann N., Hess P., Miles C.O. *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, 20, 868. (b) Huhn J., Jeffrey P.D., Larsen K., Rundberget T., Rise F., Cox N.R., Arcus V., Shi Y., Miles C.O. *Chem. Res. Toxicol.*, **2009**, 22, 1782.

proposer, en plus de la synthèse de la dinophysistoxine-2 (DTX-2) (**4**), une synthèse d'épimères du fragment terminal de ce polyéther.¹⁰⁸

La découpe utilisée pour cette synthèse reste cependant la même et repose sur l'union des trois fragments C1-C14, C15-C27 et C28-C38 (Figure 89).

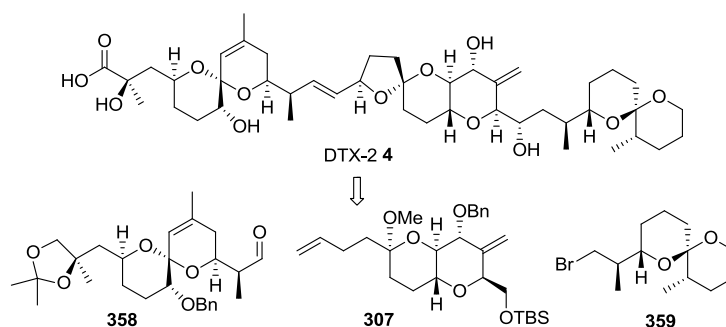


Figure 89 : Approche rétrosynthétique

11.2 Synthèse du fragment C1-C14

Le premier fragment de ce polyéther, correspondant au squelette C1-C14 de la dinophysistoxine-2, fût assemblé au départ de l'époxyde **330**.¹⁰¹ Sa conversion en aldéhyde **360** en trois étapes, grâce à l'ouverture de l'époxyde en position terminale à l'aide d'allylcuprate, suivie de la protection de l'alcool correspondant et de l'ozonolyse de l'oléfine terminale fût réalisée avec un rendement de 70 % (Figure 90). La méthallylation de cet aldéhyde **360** à l'aide de la procédure de Gary Keck permit ensuite d'installer le stéréocentre C4 de ce fragment avec une sélectivité de 6 pour 1.¹⁰⁹

L'éther PMB du produit **361** fût alors sélectivement déprotégé pour fournir le diol 1,5 **362** qui fût ensuite oxydé en lactone **363** à l'aide du couple TEMPO et BAIB. La réduction de cette lactone en lactol et la protection subséquente de ce dernier sous forme de l'acétal mixte **364** complétèrent cette séquence.

¹⁰⁸ Forsyth C.J., Wang C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3043.

¹⁰⁹ Keck G.E., Tarbet K.H., Gareci L.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467.

Par après, l'installation du stéréocentre C2 de ce fragment fût effectuée *via* la dihydroxylation asymétrique de Sharpless (SAD) de cet adduit **364**.¹¹⁰ L'utilisation de l'AD-mix β devrait permettre d'obtenir le diastéréoisomère désiré, sur base des règles empiriques de Barry Sharpless. Le diol **365**, obtenu avec un très bon rendement et une diastéréosélectivité de 9 pour 1 fût transformé en acétonide et l'acétal mixte oxydé en lactone **366**. Cependant, la comparaison des données spectroscopiques de l'adduit **366** avec celles obtenues précédemment par Minoru Isobe pour le même produit **27** (Figure 14) montra qu'il s'agissait du mauvais diastéréoisomère.³⁶

L'utilisation d'AD-mix α , quant à elle, mena au produit désiré **367** mais avec une diastéréosélectivité limitée de 3 pour 1, et l'acétal mixte fût transformé en lactone **27** via la même séquence que son diastéréoisomère **365**.

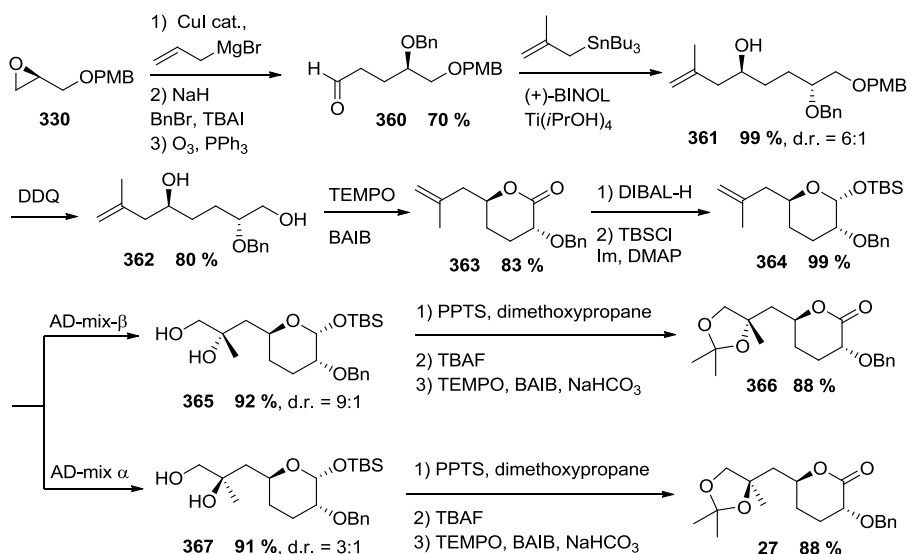


Figure 90 : Synthèse de la lactone C1-C8

¹¹⁰ (a) Kolb H.C., VanNieuwenhuz M.S., Sharpless K.B. *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2483.
 (b) Sharpless K.B., Amberg W., Bennani Y.L., Crispino G.A., Hartung J., Jeong K.S., Kwong H.-L., Morikawa K., Wang Z.-M., Xu D., Zhang X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.

Ces résultats montrèrent un cas de match/mismatch de ce système catalytique accompagné d'un contre-exemple des règles empiriques qui régissent sa sélectivité faciale.

Par ailleurs, la dihydroxylation asymétrique de Sharpless fût aussi testée sur la lactone **363** mais conduisit à la saponification de cette fonction à cause des conditions basiques dans lesquelles la procédure est mise en œuvre.

La suite de la séquence vers le spirocétal C1-C14 s'effectua au départ de l'alcyne **368**, synthétisé comme précédemment (Figure 72).^{49, 95} L'alcool **368** fût protégé sous forme d'éther silylé **369** (Figure 91). L'acétylénure de lithium fût ensuite généré et additionné à la lactone **27** pour donner l'ynone **370** avec un excellent rendement.

Après conversion de l'alcool secondaire de l'adduit **370**, en éther silylé, l'addition conjuguée de méthyl cuprate mena à l'énone **371**. Cette dernière fût transformée *in situ* en spirocétal **372** grâce à l'addition de PPTS au milieu réactionnel. Le rendement est modeste mais reste comparable à ceux des synthèses précédentes.

Enfin, la déprotection de l'éther PMB fût suivie de l'oxydation de l'alcool correspondant en aldéhyde **358**, nécessaire pour le couplage avec le reste du squelette du polyéther.

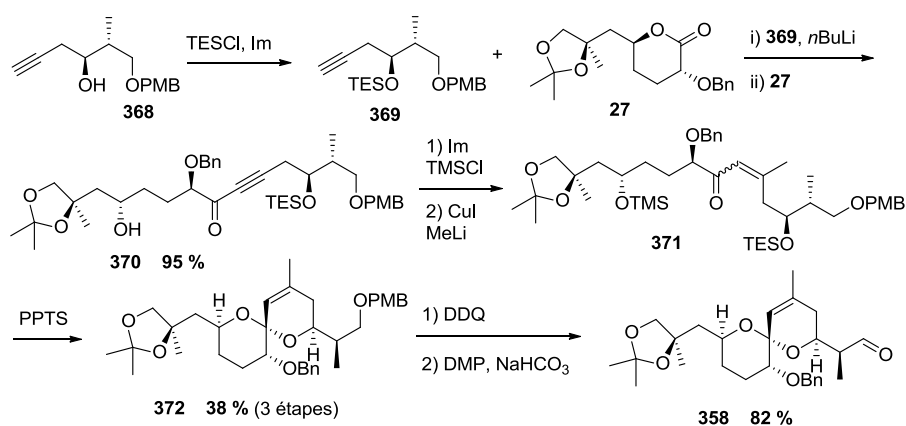


Figure 91 : Synthèse du fragment C1-C14

En conclusion, le fragment **358** fût assemblé à l'aide d'une séquence de 18 étapes et un rendement global de 8 % au départ de l'époxyde **330**.

11.3 Synthèse du fragment C28-C38

Avant de s'attaquer à la synthèse de la dinophysistoxine-2 (**4**), le groupe de Craig Forsyth réalisa une synthèse des deux épimères 35*R* et 35*S* du fragment C28-C38 de la toxine cible.¹⁰⁸ Cette opération fût effectuée afin de valider les récentes réévaluations de la configuration absolue des groupes méthyles au sein du domaine terminal des DTX 1 et 2.^{107a}

Le couplage de l'aldéhyde racémique **374** avec l'énolate de bore dérivé de l'oxazolidinone *N*-propionyl **373** développé par David Evans fournit le produit aldol *syn* **375** avec un bon rendement (Figure 92).¹¹¹ Le traitement de cet adduit par du PPTS dans le méthanol enleva le groupe protecteur et conduisit dans la foulée à la formation du spirocétal **376**. Enfin, le clivage réductif de la copule chirale permit de libérer les deux alcools **377** et **378** qui furent aisément séparables à ce stade de la synthèse.

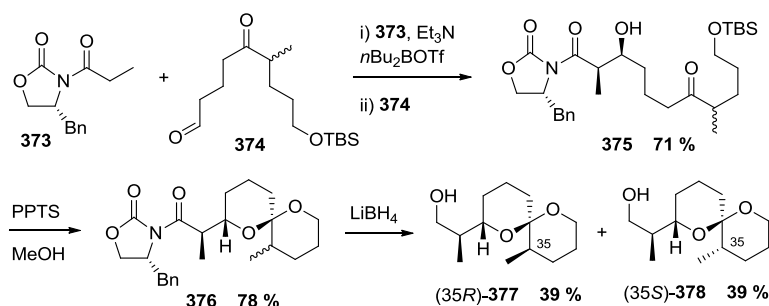


Figure 92 : Synthèse des isomères C35 du fragment C28-C38

Les analyses spectroscopiques des fragments **377** et **378** confirmèrent la configuration 35*S* de la DTX-2 **4**.

Pour la synthèse énantiosélective du fragment C28-C38 du polyéther **4**, les auteurs se basèrent également sur les réactions d'aldol et d'alkylation asymétriques développées par David Evans.

¹¹¹ Evans D.A., Nelson J.V., Vogek E., Taber T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.

La méthylation du dérivé **379** permet d'obtenir l'imide **380**,¹¹² correspondant à la chaîne C34-C38 de la toxine, qui fût transformé en β -cétophosphonate **381** par attaque du méthyl Grignard suivit de l'addition de l'anion dérivé du diméthoxyméthylphosphonate (Figure 93).

Parallèlement, la condensation de l'énolate de bore de **373** avec l'aldéhyde **382** mena quant à elle au produit aldol **383**.¹¹³ Ce dernier fût transformé en diol di-benzylé **384** par clivage réducteur de la copule chirale suivi de la di-benzylation du diol correspondant. La déprotection sélective de l'éther PMB et l'oxydation subséquente de l'alcool primaire en aldéhyde procédèrent efficacement pour former le partenaire de couplage **385**.

Ce dernier fût mis en présence du β -cétophosphonate **381** pour mener à l'énone **386** possédant l'entièreté du squelette du fragment C28-C38. L'hydrogénation, à l'aide du catalyseur de Pearlman, effectua la déprotection concomitante des trois éthers benzyliques et la réduction de l'alcène. Dans ces conditions, la formation de l'unité spirocétal du domaine terminal de la dinophysistoxine-2 (**4**) se produisit spontanément.

Enfin, l'alcool **378** fût transformé en son équivalent bromé **359** à l'aide d'une réaction d'Appel, ce qui clôtura la synthèse de ce fragment.¹¹⁴

¹¹² Altmann K.H., Bold G., Caravatti G., Denni D., Florsheimer A., Schmidt A., Rihs G., Wartmann M. *Helv. Chem. Acta* **2002**, *85*, 4086.

¹¹³ Dias L.C., Pinheiro S.M., de Oliveira V.M., Ferreira M.A.B., Tormena C.F., Aguilar A.M., Zukerman-Schpector J. Tiekink E.R.T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8714.

¹¹⁴ Appel R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.

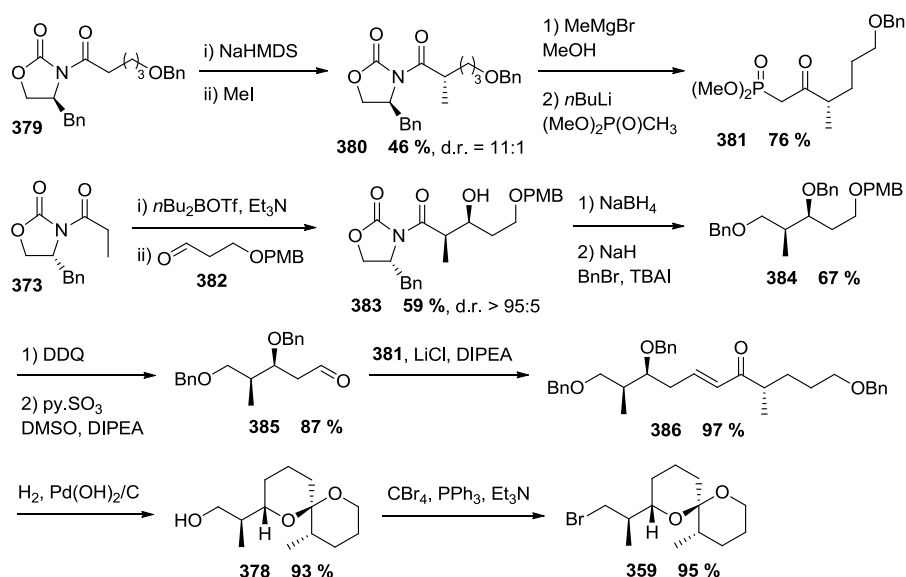


Figure 93 : Synthèse du fragment C28-C38

En conclusion, le domaine terminal C28-C38 fût synthétisé en 11 étapes au départ des oxazolidinones asymétriques **379** et **373** avec un rendement de 30 % sur la séquence la plus longue de 8 étapes.

11.4 Couplage des fragments et synthèse totale

Le segment central **307**, qui fût préparé en 12 étapes avec 12 % de rendement selon la route décrite auparavant (Figure 75),⁹⁵ fût transformé en alcool **387** grâce à l'addition de TBAF (Figure 94). L'oxydation de cet alcool en l'aldéhyde très sensible **388** et son couplage immédiat avec le dérivé lithié du fragment C28-C38 **359** furent réalisés avec une diastéréosélectivité nulle mais un excellent rendement.⁹⁹ La séparation des deux diastéréoisomères et l'inversion de l'alcool du produit **389a** par une séquence d'oxydation/réduction^{36,49} permirent toutefois d'obtenir l'isomère **389b** désiré avec un rendement global de 85 %.

L'alcool **389b** fût ensuite benzylé pour permettre l'oxydation sélective de l'oléfine la moins encombrée en aldéhyde **390** à l'aide d'OsO₄ et de NaIO₄. L'aldéhyde **390** fût enfin transformé en β-cétophosphonate **391** en deux

étapes par l'action de l'anion du diméthoxyméthylphosphonate suivie d'une oxydation au periodinane de Dess-Martin.

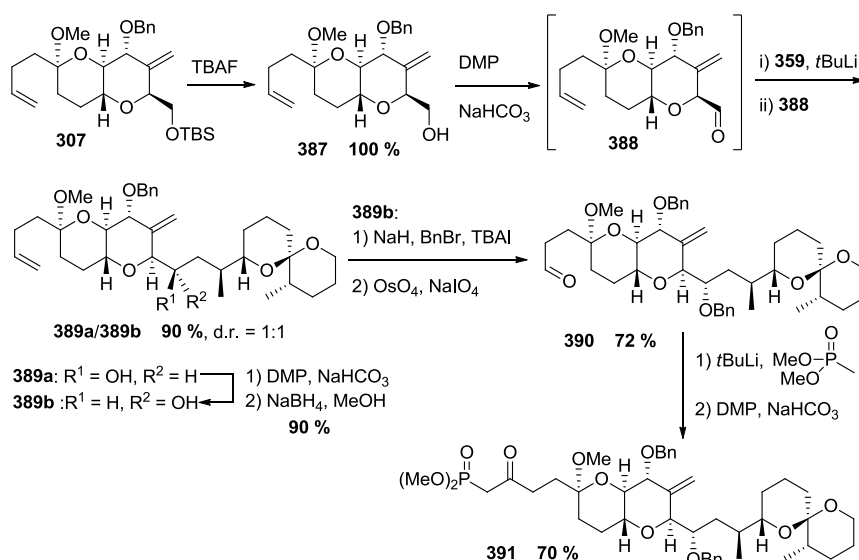


Figure 94 : Synthèse du squelette C15-C38

Seules six étapes furent encore nécessaires à la complétion de la synthèse du polyéther naturel **4**. Tout d'abord, la mise en présence du β -cétophosphonate **391** avec l'aldéhyde C1-C14 **358** mena à la formation de l'énone *E* **392** avec un très bon rendement (Figure 95). La réduction diastéréosélective de cette énone à l'aide du catalyseur (*S*)-CBS et le traitement subséquent du milieu réactionnel en conditions acides permirent d'obtenir le spirocétal central **393** de la DTX-2 tout en libérant le diol C1-C2.

Ensuite, la procédure en deux étapes développée par Minoru Isobe pour oxyder sélectivement l'alcool terminal en acide carboxylique fût réalisée.³⁶ L'oxydation de Parikh-Doering, suivie de celle de Pinnick, permet d'obtenir l'acide carboxylique **394** avec d'excellents rendements.

Enfin, le clivage des éthers benzyliques à l'aide de LiDBB fraîchement préparé fût réalisé et clôtura la première synthèse totale de cette toxine **4**.

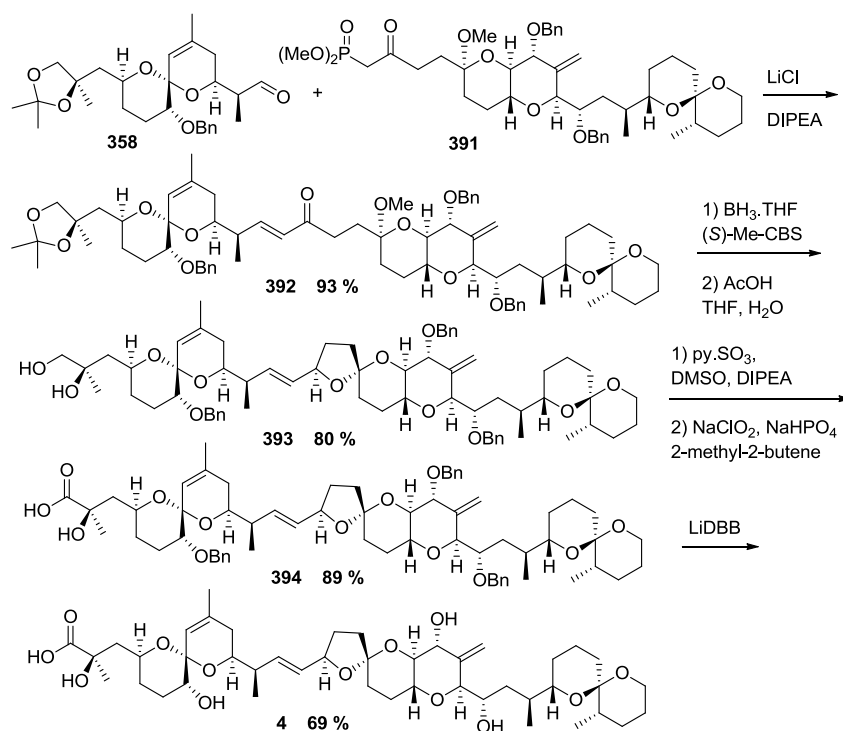


Figure 95 : Synthèse totale

Le couplage de chaque fragment ainsi que les étapes nécessaires à la complétion de la synthèse totale furent réalisés en 11 étapes, avec un rendement global de 19,6 %. Par ailleurs, la synthèse du produit non naturel 2-*epi*-DTX-2 **396** fût effectuée en remplaçant l'aldéhyde **358** par son épimère **395** lors de cette séquence synthétique (Figure 96).

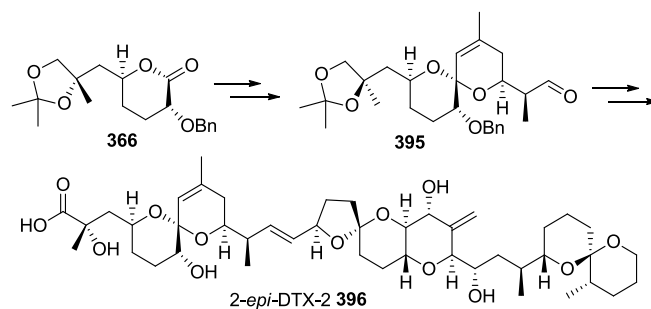


Figure 96 : Synthèse de l'analogue synthétique 2-*epi*-DTX-2

11.5 Conclusions

Craig Forsyth et son équipe réalisèrent la première synthèse totale de la dinophysistoxine-2 (**4**) en 25 étapes avec un rendement global de 2,2 %. Cette synthèse, courte et efficace, s'inscrit aux côtés des synthèses précédentes de l'acide okadaïque (**1**) et de son analogue l'acide 7-déoxy-okadaïque (**256**) en termes de nombre d'étapes et de rendement.

La synthèse du fragment *Ouest* **358**, basée sur une modification de la formation du centre quaternaire C2, ne permit cependant pas d'augmenter significativement le rapport des épimères au niveau de ce centre asymétrique, bien que cette séquence se montra plus efficace que celles développées précédemment.

La synthèse du fragment C28-C38 **359**, permit quant à elle de raccourcir l'accès au domaine terminal de cette famille d'inhibiteurs de protéines phosphatases.

Les produits synthétiques DTX-2 (**4**) et 2-*epi*-DTX-2 (**401**) furent testés en parallèle avec les produits naturels DTX-2 (**4**) et l'acide okadaïque (**1**) pour leurs activités d'inhibition des protéines phosphatases PP1 et PP2A.

Il fût montré que la DTX-2 (**4**) synthétique présentait le même comportement que son équivalent naturel et que l'épimère **396** était à la fois moins puissant et moins sélectif que son homologue naturel **4**. Ces résultats mirent en avant l'importance de la configuration absolue de ce stéréocentre dans cette famille de toxines naturelles, ce qu'aucun analogue semi-synthétique n'avait réussi à faire auparavant.

12. Synthèse du fragment C15-C38 de Makoto Sasaki (2015)

12.1 Approche rétrosynthétique

A l'Université Tohoku au Japon, dans la région où fût décrit le premier cas d'intoxication diarrhéique par l'acide okadaïque, Makoto Sasaki s'intéressa récemment à la synthèse de cette toxine en s'inspirant de la découpe proposée par Steven Ley (Figure 54).^{115,70}

L'intermédiaire **397** fût identifié comme molécule cible, après le couplage des fragments C15-C26 **398** et C27-C38 **224** (Figure 97). L'utilisation de la réaction de Suzuki-Miyaura permet de construire le squelette de ces fragments au départ d'oléfines terminales **401** et **403** et des triflates d'énol **400** et **404**.¹¹⁶ Les oléfines exocycliques **399** et **402** ainsi obtenues furent transformées en cétones et menèrent aux motifs spirocétals après libération des alcools.

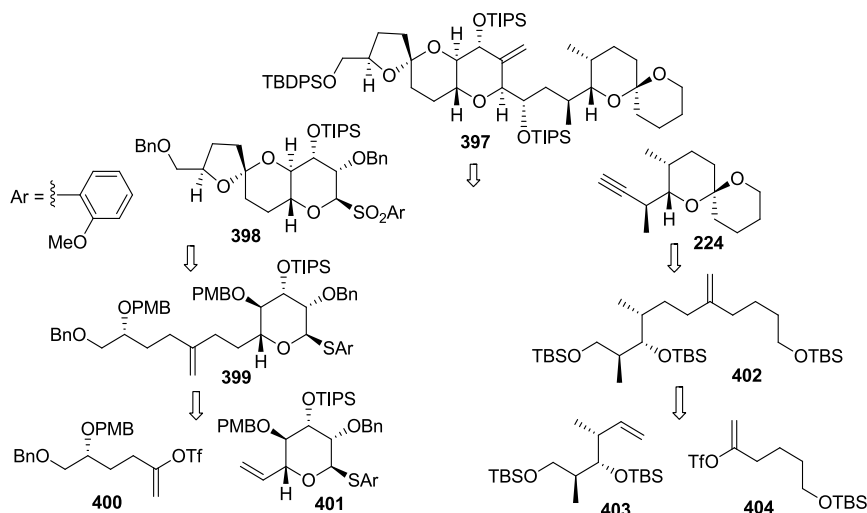


Figure 97 : Approche rétrosynthétique

¹¹⁵ Fuwa H, Sakamoto K., Muto T., Sasaki M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 366.

¹¹⁶ (a) Miyaura N., Suzuki A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Suzuki A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.

12.2 Synthèse du fragment C15-C26

Identifié par Steven Ley comme possédant tous les stéréocentres nécessaires au tétrahydropyrane *trans* du fragment *Central*,⁷⁰ l' α -D-mannose pentaacétate **240** fût choisi comme produit de départ de cette synthèse. La thioglycosylation de **240** par de l'*o*-méthoxybenzèthiol en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ suivie de la saponification des acétates et de la protection sélective du tétraol à l'aide de *p*-méthoxybenzylidène acétal conduisit tout d'abord au diol **405** (Figure 98).

La benzylation sélective de l'alcool axial et la silylation subséquente de l'alcool équatorial restant furent ensuite effectués, générant le produit **406**. La réduction régiosélective du *p*-méthoxybenzylidène par le DIBAL-H donna accès à l'alcool **407** qui subit alors une séquence d'oxydation/méthylénation afin de fournir l'oléfine terminale **408** désirée pour la réaction de couplage.

L'hydroboration de cette oléfine à l'aide de 9-BBN, suivie du couplage *in situ* avec le triflate d'énol **400** en présence de Cs_2CO_3 , de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ et de AsPPh_3 permet d'isoler l'oléfine exocyclique **399** avec un très bon rendement de 90 %.¹¹⁶

Le clivage oxydatif de cette oléfine, accompagné de l'oxydation du sulfure en sulfone **409**, fût conduit grâce à l'action du couple OsO_4/NMO suivie de l'addition de NaIO_4 .

Enfin, le clivage des groupes PMB menant au céto-diol correspondant permet la spirocétalisation de cet intermédiaire pour former le tricycle **398** du fragment C15-C26 de l'acide okadaïque (**1**).

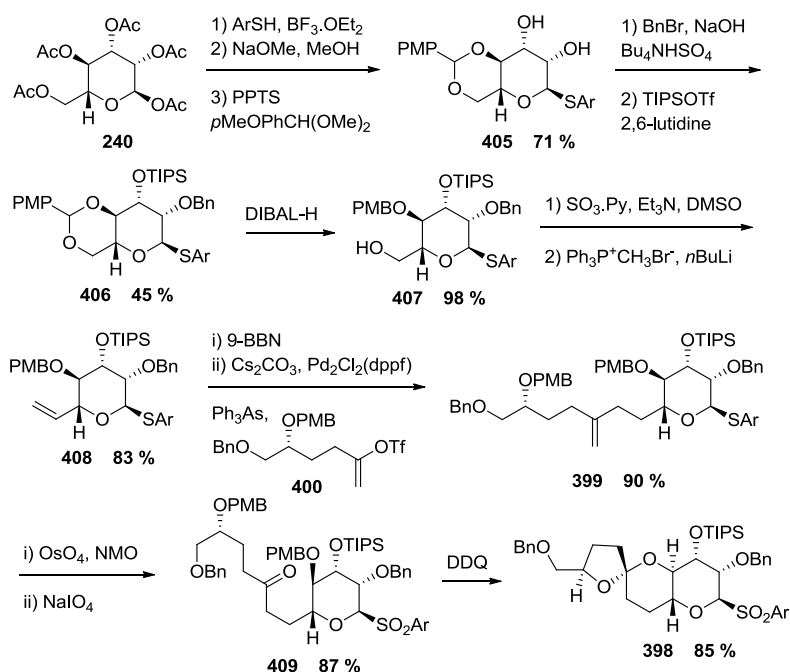


Figure 98 : Synthèse du fragment C15-C26

Ce fragment fût donc obtenu en 11 étapes au départ d'un dérivé de sucre, avec un rendement global de 17,3 % et en utilisant la réaction de Suzuki-Miyaura comme étape clé lors de la construction de son squelette.

12.3 Synthèse du fragment C27-C38

La formation du deuxième fragment de cette synthèse fût basée, elle aussi, sur un dérivé utilisé par Steven Ley.⁷⁰ Le diol **150**, obtenu en quatre étapes et 81 % de rendement à partir de l'ester de Roche (*S*) (Figure 36), fût doublement silylé pour accéder à l'oléfine terminale **403** (Figure 99). Cette dernière fût couplée au triflate d'énol **404** dans les conditions de Suzuki-Miyaura et procura l'oléfine exocyclique **402** avec un excellent rendement de 98 %.¹¹⁶

Le clivage oxydatif de cette oléfine **402**, suivi de la déprotection des trois éthers silylés en conditions acides, mena au céto-triol correspondant qui referma spontanément en spirocétal **155**. Le bicyclic **155** ainsi obtenu fût

finalement transformé en fragment C27-C38 **224** grâce l'oxydation de l'alcool en aldéhyde suivie de l'addition du réactif de Bestmann-Ohira.¹⁰⁵

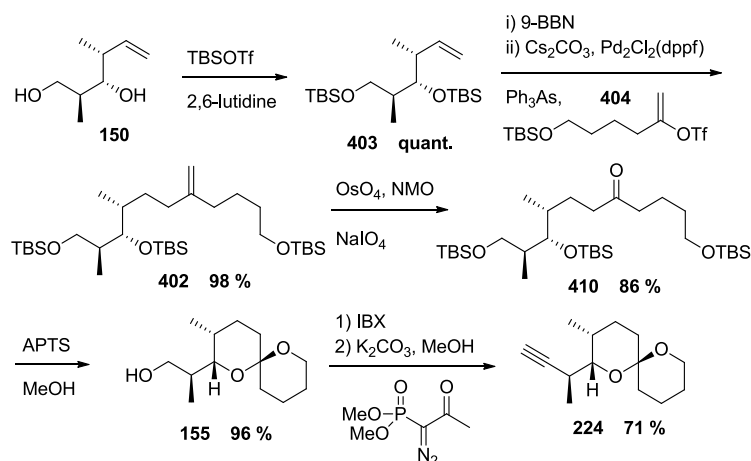


Figure 99 : Synthèse du fragment C27-C38

Dix étapes furent donc nécessaires à la construction du fragment C27-C38 **224** qui procéda avec un rendement global de 46,5 %. L'utilisation de la réaction de Suzuki-Miyaura fût, une fois de plus, l'étape clé de la construction du squelette de ce fragment.

12.4 Couplage des fragments

L'alcyne **224** et la sulfone **398** en main, les auteurs purent réaliser le couplage de ces deux fragments vers la synthèse de l'acide okadaïque. Le chemin synthétique qu'ils empruntèrent fût identique à celui qu'avait décrit Steven Ley (Figure 61), mais la présence du groupe benzyle sur le carbone C14 les força à en dévier quelque peu.

Tout d'abord, la génération de l'acétylénure de lithium dérivé de **224** et sa transmétallation à l'aide de Me_2AlCl permirent son attaque sur la sulfone **398**, ce qui mena au produit de couplage **411** avec un rendement de 63 % (Figure 100).

L'hydroboration de la triple liaison, suivie d'un traitement oxydatif, conduisit à la cétone **412** avec un rendement de 68 %. Celui-ci put être

augmenté jusque 94 % en récupérant le produit de départ. La cétone **412** fût ensuite réduite en alcool **413** à l'aide de NaBH_4 avec un rendement de 86 % et une diastéréosélectivité supérieure à 20 pour 1.

La protection de cet alcool sous forme d'éther silylé TIPS fût effectuée. Les deux éthers benzyliques furent ensuite enlevés par hydrogénation. La protection sélective de l'alcool primaire résultant à l'aide de TBDPSCI et d'imidazole permit de terminer cette courte séquence de manipulation des groupes protecteurs et donna accès à l'alcool secondaire C25 **414**.

Celui-ci put donc enfin être oxydé en cétone et transformé en exométhylène **397** à l'aide du réactif de Frederick Tebbe.¹¹⁷

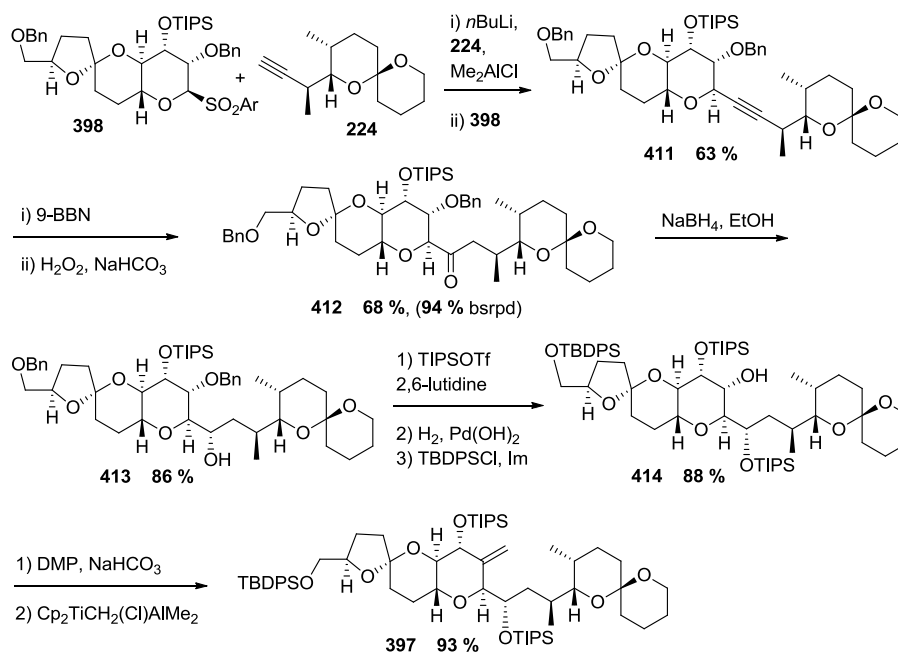


Figure 100 : Couplage des fragments

Le couplage de ces fragments et la formation du composé **397**, dont le squelette est identique à l'intermédiaire **253** de la synthèse totale de Steven Ley, fût réalisé en 8 étapes avec un rendement global de 41,7 %.

¹¹⁷ Tebbe F.N., Parshall G.W., Reddy G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.

12.5 Conclusions

Le fragment C15-C38 de l'acide okadaïque fût préparé en 29 étapes au départ d'un dérivé de sucre et d'ester de Roche. La séquence linéaire la plus longue comprend 19 étapes et procède avec un rendement global de 7,2 %.

Comparée aux synthèses précédentes des fragments C27-C38 ou C28-C38, celle proposée ici pour le segment C27-C38 de l'acide okadaïque est supérieure en terme de rendement et est compétitive quant au de nombre d'étapes. De plus, ce segment intègre le carbone C27 du squelette de la toxine **1** et est impliqué dans un processus de couplage plus efficace avec la partie centrale de l'acide okadaïque.

La formation du fragment C15-C26 reste également comparable à ses prédécesseurs en termes d'étapes et de rendement. Cependant, elle possède l'avantage d'avoir chacun des centres chiraux correctement positionné dans le produit de départ grâce au choix de l' α -D-mannose pentaacétate comme bloc de construction. Par ailleurs, l'unité spirocétale présente sur ce fragment possède un plus grand niveau de fonctionnalisation que lors des autres synthèses.

Le couplage des fragments, qui est particulièrement efficace, souffre malheureusement d'un défaut au niveau des groupes protecteurs, puisqu'il fût nécessaire de les changer en cours de couplage. Par ailleurs, la formation de l'exométhylène C25-C41 après union des fragments rend cette séquence moins convergente.

En conclusion, bien que n'apportant que peu de choses au niveau de l'approche synthétique de l'acide okadaïque, la voie proposée par Makoto Sasaki fournit une alternative intéressante à la synthèse totale de Steven Ley. De plus, l'application de la réaction de Suzuki-Miyaura à ce genre de système présente un bel exemple d'application de cette méthodologie pour la synthèse de produits naturels.

13. Conclusions générales

L'acide okadaïque (**1**) et ses dérivés naturels, l'acide-7-déoxy okadaïque (**256**) et la dinophysistoxine-2 (**4**), furent synthétisés avec succès par différents groupes de recherche à travers le monde. Trois synthèses totales du polyéther **1** furent décrites et utilisèrent toutes une découpe en trois fragments de tailles et de complexités similaires. Par ailleurs, les travaux annexes à ces synthèses totales utilisèrent elles aussi, à l'exception de celle de Richard Schlessinger, cette même découpe.

Ainsi, il fût possible d'obtenir l'acide okadaïque (**1**) et ses dérivés naturels **256** et **4** avec une efficacité croissante au fur et à mesure des avancées et des révisions de la synthèse de ces fragments.

La synthèse d'analogues naturels et synthétiques a par ailleurs permis d'obtenir des informations complémentaires sur le mode de fonctionnement de ces inhibiteurs de protéines phosphatases 1 et 2A au travers des études de relations structure-activité (SAR).

De plus, l'utilisation de différentes stratégies de synthèse permit d'identifier les points forts et les points faibles de chaque approche. En effet, l'utilisation d'une part du *chiral pool* et de dérivés de sucres comme blocs de départ et d'autre part de méthodes d'induction diastéréoisomérique et énantiomérique s'avéra complémentaire.

Tout d'abord, le fragment *Ouest* C1-C14 fût le plus difficile à assembler. En particulier, le centre quaternaire C2 ne fût que rarement obtenu avec une pureté optique supérieure à 3 pour 1. La formation de son unité spirocétale fût elle aussi problématique, notamment lorsque la formation de ce bicycle en condition acide au départ du céto-diol correspondant fût utilisée. Ce problème fût résolu en employant un précurseur ne possédant pas d'éther en α de la cétone.

Le fragment *Central* C15-C27 fût le plus souvent assemblé au départ de dérivés de sucres afin d'obtenir les centres chiraux présents sur le

tétrahydropyrane C22-C26 de ce tricycle. Malheureusement, les routes synthétiques choisies par la plupart des chercheurs nécessitèrent l'inversion de configuration de certains centres chiraux de ces produits de départ. En effet, bien qu'il existe des blocs de construction possédant la stéréochimie requise pour chaque centre de ce fragment, leurs prix élevés les écartèrent de ces synthèses. Ils furent remplacés par des dérivés moins chers mais ne possédant pas la stéréochimie requise pour chaque centre, ce qui résulta en une augmentation du nombre d'étapes pour la plupart des synthèses de ce fragment.

Cependant, Steven Ley utilisa une approche au départ d'un de ces dérivés peu onéreux qui ne nécessita l'inversion d'aucun des centres présents. Toutefois, il employa une disconnection entre les fragments légèrement différente. Cette approche, basée sur la construction du lien C26-C27 se révéla par ailleurs relativement courte et très efficace.

Ensuite, l'utilisation du dérivé aldéhydique de l'ester de Roche (S) et l'allylation de Gary Keck de ce dernier s'est imposée comme la méthode la plus efficace pour l'obtention de la triade de centres chiraux du fragment *Est*. La construction du reste du squelette de ce fragment différa entre chacune des approches mais resta proche en terme d'efficacité.

Enfin, le couplage des différents fragments s'est toujours fait dans le même ordre, à savoir l'assemblage des fragments *Est* et *Central* suivi de l'insertion du fragment *Ouest*. Il y eut cependant certains travaux annexes qui étudièrent un assemblage différent mais qui n'aboutirent pas à la construction de l'ensemble du squelette de ces polyéthers. La fonctionnalisation élevée des différents fragments permit un assemblage court et efficace dans la plupart de ces synthèses.

Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous dans lequel sont repris pour chaque synthèse et chaque fragment le nombre total d'étapes suivi de celui de la séquence linéaire la plus longue accompagné du rendement qui lui est associé (Tableau 1).

Synthèses totales de l'acide okadaïque

Tableau 1 : Synthèses de l'acide okadaïque et dérivés

Auteurs	Fragment <i>Ouest A</i>		Fragment <i>Central B</i>	Fragment <i>Est C</i>	Couplage	Total
Minoru Isobe ³⁶	C1-C14 36-22 1 %		C15-C27 31-23 7 %	C28-C38 15-15 7 %	A(BC) 19-19 1 %	101-50 0,01 %
István E. Markó ⁴⁴	/		C19-C27 ^a 6-6-13 %	C29-C38 ^a 3-3-35 %	/	/
Craig J. Forsyth ⁴⁹	C1-C14 27-19 1 %		C16-C27 17-17 15 %	C28-C38 10-10 30 %	A(BC) 11-11 12 %	65-28 0,15 %
Richard H. Schlessinger 58	C1-C8 16-16 1 %	C9-C18 12-12 15 %	C19-C27 12-12 26 %	C28-C38 10-10 33 %	/	/
Steven V. Ley ⁷⁰	C1-C14 20-16 5.2 %		C15-C26 14-10 21,4 %	C27-C38 14-14 33 %	A(BC) 12-12 6 %	60-28 0,3 %
7-déoxy-AO C.J. Forsyth ⁸⁶ ⁶	C1-C14 ^b 21-18 3 %		C16-C27 ^c 17-17 15 %	C28-C38 ^c 10-10 30 %	A(BC) 10-10 5 %	58-27 0,75 %
Jacques Eustache ⁹⁰	/		/	8-8-35 %	/	/
C1-C28 C.J. Forsyth ⁹⁵	C1-C14 ^b 20-17 3 %		C15-C27 19-19 3 %	/	(AB) 5-5 36 %	/
Révisions C.J. Forsyth ⁹⁸ ⁹⁹	C1-C14 ^b 17-13 19 %		C15-C27 13-13 22 %	C28-C38 12-12 12 %	(BC) 8-8 23 %	/
DTX-2 C.J. Forsyth ¹⁰⁶	C1-C14 23-18 8 %		C16-C27 14-14 12 %	C28-C38 ^d 11-8 30 %	A(BC) 11-11 20 %	59-25 2,2 %
Makoto Sasaki ¹¹⁵	/		C15-C26 11-11 17 %	C27-C38 10-10 46 %	(BC) 8-8 42 %	/

^a : Modèle racémique. ^b : Dérivé C7-déoxy. ^c : Même route synthétique que précédemment. ^d : Domaine terminal différent.

Chapitre 1

Cependant, bien que ces synthèses permirent d'obtenir l'acide okadaïque **1** ainsi que divers analogues et bien qu'elles furent de plus en plus efficaces, aucune ne fût utilisée à des fins commerciales. En effet, l'entièreté de l'acide okadaïque vendu par les différents fournisseurs provient encore actuellement de la culture de dinoflagellés.

Ainsi, le développement d'une nouvelle synthèse plus efficace, utilisant une méthode convergente et des réactifs peu coûteux et utilisables à grande échelle, est encore d'actualité.

Dans ce contexte, nos travaux vers la synthèse de ce polyéther **1** sont présentés dans les chapitres 2, 3 et 4 de ce manuscrit et concernent respectivement chacun des trois fragments issus de la découpe C14-C15 et C27-C28 envisagée pour cette toxine.

Chapitre 2

Vers la synthèse du fragment *Ouest*

1. Approche rétrosynthétique générale

L'approche que nous avons choisie pour synthétiser l'acide okadaïque (**1**) repose sur une découpe en trois fragments : *Ouest* **398**, *Central* **399** et *Est* **400**, similaire à celle proposée pour les synthèses totales de Minoru Isobe³⁶ et Craig Forsyth⁴⁹ (Figure 101).

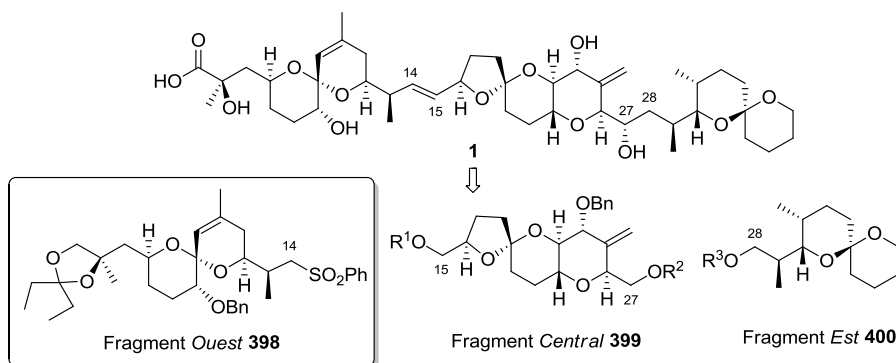


Figure 101 : Approche rétrosynthétique générale

Ces trois fragments possèdent la plus haute fonctionnalisation possible, afin de limiter le nombre de transformations nécessaires après couplage de ces différentes sous-unités lors de la synthèse totale du polyéther.

Nous envisageons d'assembler le squelette de l'acide okadaïque en commençant par la formation du lien C27-C28 entre le fragment *Est* **400** et *Central* **399**. L'attaque d'un dérivé organométallique en C28 de l'unité *Est* sur une fonction carbonyle présente en C27 du tricycle *Central* **399** permettrait de former ce lien. L'alcool C27 obtenu après ce couplage serait alors protégé sous forme de son éther benzylique.

Nous planifions ensuite de former l'oléfine *E* C14-C15 à l'aide d'une réaction de Julia entre la sulfone C14 du fragment *Ouest* **398** et un aldéhyde généré en C15 du segment C15-C38.

Les transformations nécessaires à la complétion de la synthèse de la toxine **1** seraient alors identiques à celles déjà effectuées par Minoru Isobe (Figure 23) et nous permettraient de clôturer cette synthèse totale.

Ce chapitre se focalise sur nos efforts en vue de la synthèse du fragment *Ouest* **398** sélectionné lors de notre approche antithétique.

2. Travaux précédents

Depuis de nombreuses années, notre laboratoire s'intéresse au développement de nouvelles méthodologies de construction d'hétérocycles oxygénés. Parmi celles-ci, la condensation ISMS (*Intramolecular Silyl-Modified Sakurai cyclisation*)¹¹⁸ a permis à notre groupe d'obtenir entre autre le spirocétal **404** au départ de l'agent annelant **402** et de l'ortho lactone **403** (Figure 102).¹¹⁹

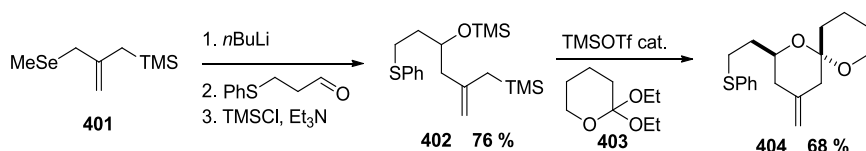


Figure 102 : Synthèse de spirocétal par ISMS

La synthèse de l'allylsilane **402**, clé de voûte de cette méthodologie, fut grandement facilitée par le développement de la chimie des séléniures allyliques mise en place par Alain Krief, des Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix à Namur. Ce dernier travailla dans son laboratoire à l'élaboration d'une méthode d'accès simple aux allyllithiens, réputés

¹¹⁸ Jacques T., Markó I.E., Pospisil J. in *Multicomponent Reactions*, **2005**, pp 398-452, Zhu J. / Bienaymé H. (eds.), ISBN 3-527-30806-7 7 Wiley-VCH, Weinheim.

¹¹⁹ Krief A., Dumont W., Markó I.E., Murphy F., Vanherck J.-C., Duval R., Ollevier T., Abel U. *Synlett* **1998**, 1219.

difficile à préparer par les méthodes classique d'échange halogène-métal à cause du couplage de Wurtz qu'ils peuvent rapidement subir.¹²⁰

Ainsi, l'addition de divers allyllithiens commerciaux aux les sélénures **405** mena aux allyllithiens correspondants **406** qui, en présence de benzaldéhyde, conduisirent aux différents produits d'addition **407** et **408** avec de bons à excellents rendements (Figure 103).¹²¹

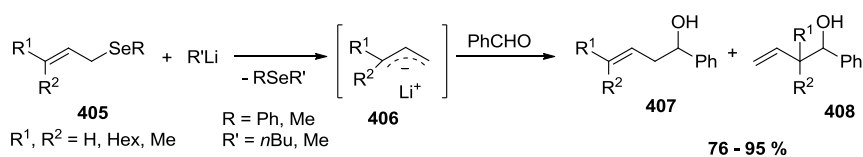


Figure 103 : Utilisation d'allylsélénures comme source d'allyllithiums

Par ailleurs, l'allyldiséléniure **409** portant deux fonctions pouvant subir l'échange sélénium-lithium, et donc mener à une double fonctionnalisation de ce synthon à quatre carbones, fut soumis à ces mêmes conditions de réaction (Figure 104). L'addition d'un équivalent de *n*BuLi et d'un équivalent de TMSCl permet d'obtenir proprement le produit de monosubstitution **401**. Ensuite, l'ajout d'un second équivalent de *n*BuLi, suivi de divers aldéhydes et cétones, conduisit aux différents alcools homoallyliques **410**.^{119,122}

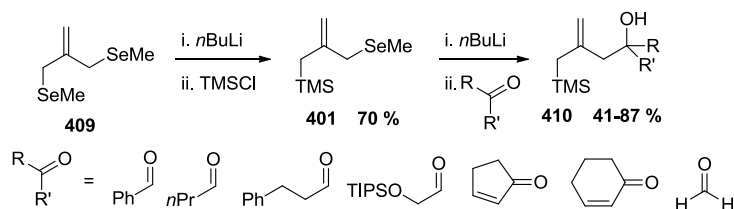


Figure 104 : Fonctionnalisations successives du diséléniure **409**

¹²⁰ (a) Brandsma L., Zwikker J.W. in *Science of synthesis*; Majewski M., Snieckus V., eds; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2006**, vol. 8a, p313. (b) Bates R.B., Caldera S. *allyllithium* in Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis **2001**, John Wiley & Sons.

¹²¹ (a) Clarambeau M., Krief A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3629. (b) Krief A., Derouane D., Dumont W. *Synlett* **1992**, 907.

¹²² Krief A., Dumont W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 657.

Notons que dans certains cas, ces deux étapes peuvent s'effectuer en une seule opération avec une amélioration du rendement global de ces deux transformations.

Quelques années plus tard, lors de sa thèse de doctorat au sein de notre groupe de recherche, Thomas Jacques s'intéressa au développement d'une méthodologie de synthèse de spirocétals ne passant plus par la formation d'allylsilanes **402** et d'ortholactones **403**, particulièrement délicates à manipuler.¹²³ Cette nouvelle approche, qui débuta par la formation d'alcools homoallyliques **411** au départ du diséléniure **409**, permit d'obtenir les bicycles **412** souhaités, ceci par l'ajout de deux équivalents de *n*BuLi aux séléniures allyliques **411**, suivi de l'addition de la δ -valérolactone et d'un traitement acide aqueux. Une série de spirocétals simples **412** fût ainsi synthétisée avec des rendements acceptables (Figure 105).

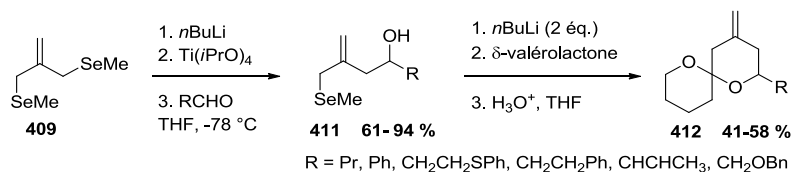
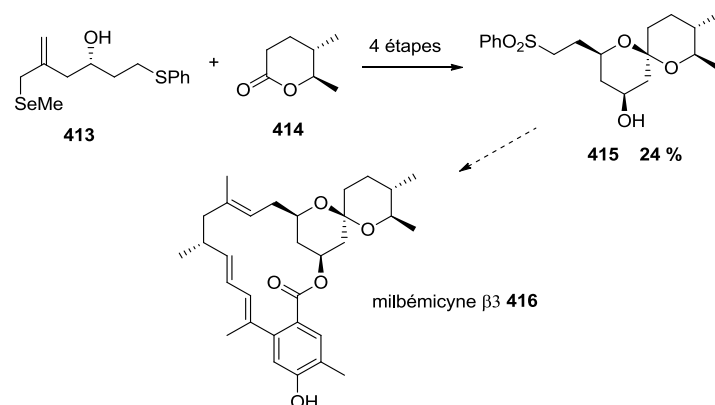


Figure 105 : Synthèse de spirocétals par Thomas Jacques

Cette méthodologie fut par après utilisée pour synthétiser le fragment spirocétal **415** de la milbémycine β 3 (**416**),¹²³ un composé de la famille des avermectines possédant des propriétés anthelminthiques et insecticides (Figure 106).¹²⁴

¹²³ Jacques T., *Thèse de doctorat*, UCL, **2006**.

¹²⁴ (a) Mishima H., Kurabayashi M., Tamura C., Sato S., Kuwano H., Saito A. *Tetrahedron Lett* **1975**, 16, 711. (b) Shoop W.L., Mrozik H., Fisher M.H. *Vet. Parasitol* **1995**, 59, 139.

Figure 106 : Synthèse du fragment spirocétal de la milbémycine β 3

Par ailleurs, lors de l'optimisation des conditions réactionnelles pour l'obtention de ces unités spirocétals, Thomas Jacques remarqua qu'un excès de base menait à l'isomérisation partielle de la double liaison exocyclique en oléfine endocyclique, ce qui permet d'isoler le mélange des spirocétals **404** et **421** (Figure 107).

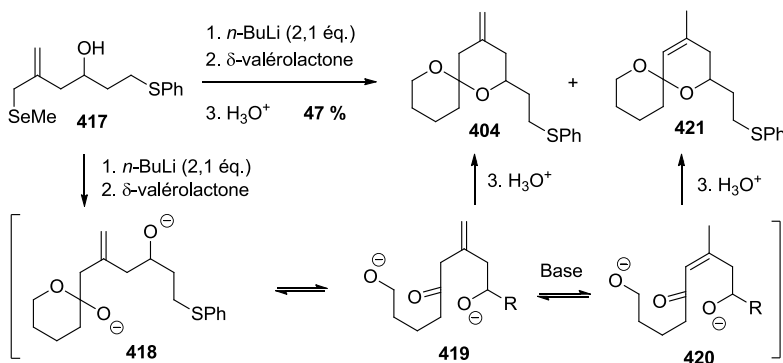


Figure 107 : Isomérisation de l'exométhylène

Le motif **421**, bien que considéré comme un sous-produit de réaction pour la synthèse de la milbémycine β 3, correspond au squelette du fragment *Ouest* **398** de l'acide okadaïque que nous désirons synthétiser.

3. Rétrosynthèse du fragment *Ouest*

Nous envisageons donc de construire le fragment *Ouest* **398** de notre toxine **1** en utilisant la méthodologie développée par Thomas Jacques comme étape clé.

En effet, le motif **398** pourrait être obtenu au départ du spirocétal **422** après isomérisation de l'exométhylène et oxydation du sulfure en sulfone (Figure 108). Ce spirocétal proviendrait de l'union de la lactone **423** avec le l'alcool homoallylique **424** dans les conditions de couplage développées au sein de notre groupe de recherche.

Le premier partenaire requis pour cette union, l'alcool homoallylique **424**, serait obtenu au départ du disélénure **409** et de l'aldéhyde **425**, dérivé de l'ester de Roche.

La lactone **423**, seconde associée du couplage, serait elle aussi construite par synthèse asymétrique plutôt qu'au départ du *chiral pool*. Tout d'abord, La formation du stéréocentre C7 est envisagée au travers de l' α -hydroxylation de la lactone **426** grâce à l'oxaziridine de Franklin Davis.¹²⁵ Ensuite, cette lactone serait obtenue, soit par oxydation du diol **427** (X = OH), soit par fermeture intramoléculaire de l'alcool C4 sur l'ester C8 **428** (X = CO₂R).

Le diol C1-C2 serait quant à lui obtenu au départ de l'oléfine **429** ou **430** par dihydroxylation asymétrique. Enfin, ces alcools homoallyliques **429** et **430** seraient construits par méthallylation asymétrique de dérivés aldéhydiques.

¹²⁵ Davis F.A., Chen B.-C. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 919.

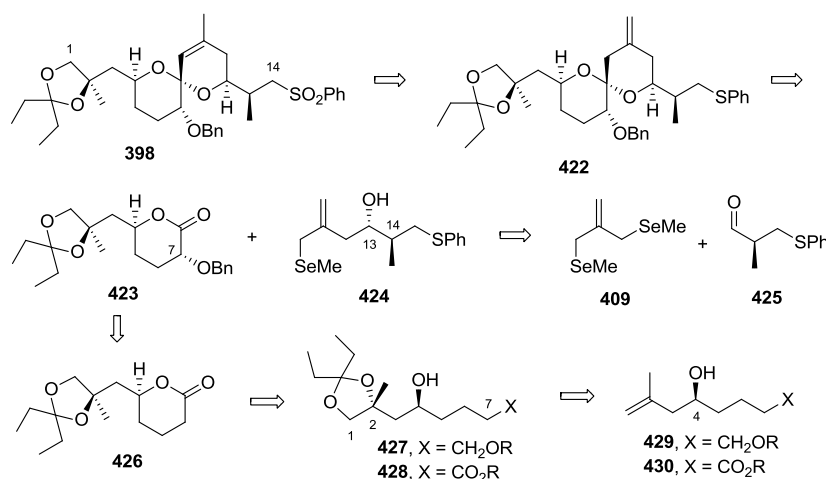


Figure 108 : Approche rétrosynthétique du fragment *Ouest*

4. Synthèse d'un spirocétal modèle

Avant de nous atteler à la construction du fragment *Ouest* **398**, nous désirons tout d'abord évaluer l'isomérisation de la double liaison *exo* en oléfine *endo* sur un modèle simple. Pour ce faire, nous reproduirons les conditions réactionnelles décrites dans notre groupe pour la synthèse du bicyclic **404** et étudierons son isomérisation en spirocétal **421** (Figure 107).

4.1 Diséleniure allylique

La première étape de l'assemblage du modèle consiste donc à fabriquer le diséleniure **409**, bloc de construction central du fragment *Ouest* **398**.

Si plusieurs méthodes existent pour parvenir au produit désiré,^{122, 126} l'approche que nous avons choisie consiste en l'ajout de méthyllithium à une suspension de sélénium métallique dans du THF à -78 °C. Cette solution est ensuite canulée dans une solution d'un demi équivalent du chlorure **431** dans le THF à -78 °C (Figure 109).

¹²⁶ Ghorai P., Dussault P.H., Hu C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2401.

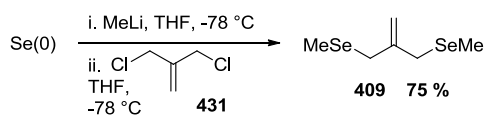


Figure 109 : Synthèse du diséléniure 409

Cette méthode nous a permis d'obtenir, après distillation, le produit désiré avec 75 % de rendement.

Cependant, au fur et à mesure de l'avancement de cette thèse, nous avons remarqué que cette procédure n'était pas toujours reproductible. En effet, la conversion du sélénium métallique en méthylséléniure de lithium semble dépendre de certaines propriétés des produits de départ avec lesquelles il est formé. Ainsi, dans les conditions standards, un mélange des produits de mono- et di-substitution **432** et **409** a régulièrement été isolé (Figure 110).



Figure 110 : Produit de mono- et di-substitution

Ces résultats furent observés avec différentes sources de sélénium et de méthyllithium. Ce problème fût cependant résolu en laissant revenir la solution de sélénium et de méthyllithium à température ambiante durant une heure avant de la refroidir à nouveau et de la canuler dans la solution de chlorure **431** (Figure 111).

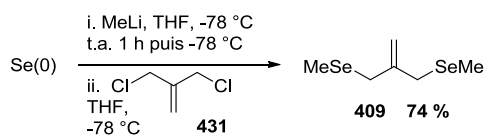


Figure 111 : Synthèse révisée du diséléniure 409

D'autre part, l'aldéhyde **434**, partenaire de couplage pour le spirocétal modèle, fût synthétisé au départ de thiophénol et d'acroléine avec un excellent rendement (Figure 112).¹²⁷

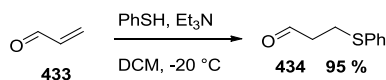
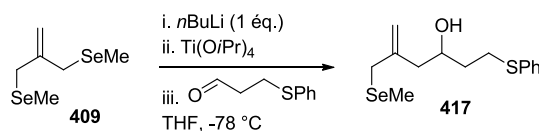


Figure 112 : Synthèse de l'aldéhyde modèle **434**

4.2 Alcool homoallylique

Nous nous sommes dès lors focalisés sur la construction de l'alcool homoallylique **417** via l'allylation de l'aldéhyde **434** par le dérivé monolithié du disélénure **409**. Il est important de noter à ce stade que, durant ses travaux de doctorat, Thomas Jacques avait décrit que cette réaction dépendait grandement du lot de *n*BuLi utilisé.¹²³ Ainsi, les premiers tests que nous avons réalisés consistèrent en l'essai de divers lots de *n*BuLi afin de confirmer ces observations, d'une part, et de mettre la main sur un lot nous donnant de bons rendements d'autre part (Tableau 2).

Tableau 2 : Essais de lots de *n*BuLi



Entrée	Lot	Rendement
1	A0288645	60 %
2	A0285625	25 %
3	A0292859	61 %
4	A0307894	63 %
5	A0288086	79 %
6	A0316874	64 %

¹²⁷ Evans D.A., Kværnø L., Dunn T.B., Beauchemin A., Raymer B., Mulder J.A., Olhava E.J., Juhl M., Kagechika K., Favor D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16295.

Chapitre 2

Les rendements de cette réaction sont effectivement variables en fonction des différents lots et d'autres alkyllithiens furent alors testés dans le but d'obtenir des résultats plus constants.

Le méthyllithium ne mène au produit désiré qu'en infime quantité alors que le *tert*-butyllithium donne des résultats similaires au *n*-butyllithium, tout en montrant également une dépendance au lot utilisé (Tableau 3).

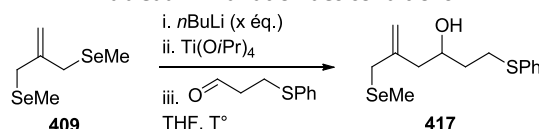
Tableau 3 : Essais de divers alkyllithiens

CC(C)=CC(Se)C (409) $\xrightarrow[\text{THF, -78 } ^\circ\text{C}]{\begin{array}{l} \text{i. RLi (1 \acute{e}q.)} \\ \text{ii. Ti(OiPr)}_4 \\ \text{iii. } \text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH=CHSPh} \end{array}}$ CC(C)(O)CC(Se)CSPh (417)

Entrée	Alkyllithium	Lot	Rendement
1	MeLi	A0285628	< 5 %
2	<i>t</i> BuLi	A0276384	74 %
3	<i>t</i> BuLi	A0282879	43 %

Ensuite, nous avons modifié différents paramètres de cette transformation en utilisant le lot de *n*BuLi ayant fourni précédemment le meilleur résultat (Tableau 4). La transmétallation au titane s'est montrée un facteur important (Entrées 2 et 3), mais la distillation préalable de l'isopropoxyde de titane n'est pas nécessaire. De plus, des changements de température (Entrées 4 et 5), de quantité de *n*BuLi (Entrées 6 et 7) ainsi que de concentration (Entrées 8 et 9) furent effectués, sans pour autant permettre d'augmenter le rendement en alcool homoallylique **417**. Par ailleurs, des essais à différentes échelles (de 0,5 à 50 mmol) ont été réalisés, sans influencer les résultats obtenus.

Tableau 4 : Variation des conditions



Entrée	Conditions	Rendement
1	Standard : i. <i>n</i> BuLi (1 éq.), ii. Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (1,1 éq.) iii. RCHO (1 éq.), THF, -78 °C, C = 0,1 M	79 %
2	Pas de Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	33 %
3	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ fraîchement distillé	73 %
4	-40 °C	27 %
5	-20 °C	20 %
6	1,2 éq. <i>n</i> BuLi	68 %
7	1,4 éq. <i>n</i> BuLi	60 %
8	C = 0,2 M	70 %
9	C = 0,4 M	42 %

Il ressort de ces expériences que, comme l'avait décrit Thomas Jacques, même si des conditions optimales existent pour cette transformation, les résultats sont non reproductibles et varient selon le lot de *n*BuLi utilisé.

Les différents lots ayant été titrés avant chaque expérience, une variation de la quantité de *n*BuLi est écartée pour expliquer ce phénomène. La seule variable que nous ne contrôlons pas est la quantité de sels pouvant être présents dans ces différents lots. Ces derniers sont en effet présents en différentes quantités dans les solutions commerciales d'alkyllithiums sans que celles-ci soient contrôlées. Pour évaluer leur importance sur cette réaction, un équivalent de LiBr, sel normalement inerte dans ces conditions, est additionné au diséléniure **409** en solution dans le THF. Les autres réactifs sont alors additionnés dans l'ordre normal utilisé précédemment. A notre surprise, le diséléniure **409** est quantitativement récupéré en fin de réaction (Figure 113).

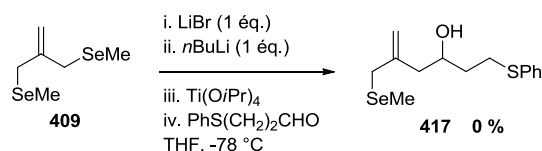
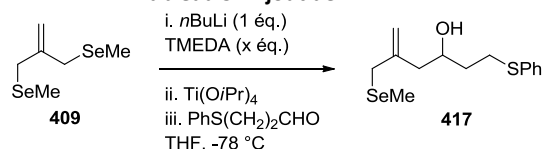


Figure 113 : Allylation en présence de LiBr

Cette observation nous a poussé à considérer ces sels comme responsables de la variation du rendement de cette transformation en fonction du lot utilisé. Par ailleurs, il est malheureusement impossible de se procurer des solutions de ces alkylolithiens absentes de toutes traces de sels.

Pour contourner ce problème, nous avons additionné aux solutions de *n*BuLi différentes quantités de TMEDA (Tableau 5). Ce réactif est connu pour son affinité élevée pour le lithium ainsi que pour sa capacité à convertir les hexamères, que le *n*BuLi forme dans l'hexane, en complexes plus réactifs.¹²⁸ Étonnamment, le diséléniure de départ **409** fut récupéré intact en fin de réaction indépendamment de la quantité de TMEDA utilisée.

Tableau 5 : Ajout de TMEDA



Entrée	Equivalents TMEDA	Rendement
1	2	0 %
2	4	0 %

Ces résultats nous poussèrent à essayer de synthétiser nous-mêmes des solutions de *n*BuLi contenant une quantité minimale de sels. Pour ce faire, du chlorure de butyle fut ajouté goutte à goutte à une suspension de lithium dans le pentane au reflux.¹²⁹ Ces solutions furent ramenées à 0 °C

¹²⁸ Haynes R.K., Vonwiller S.C., Luderer M.R. *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamine In Paquette, L. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, **2006**, New York: J. Wiley & Sons.

¹²⁹ Bryce-Smith D., Turner E.E. *J. Chem. Soc.* **1953**, 861.

après quelques heures pour être filtrées sous pression d'argon et ainsi fournir des solutions limpides de titres allant de 0,45 M à 1,77 M.

Ces solutions furent alors utilisées pour réaliser l'allylation de l'aldéhyde **434** avec de bons résultats, mais ne surpassant cependant pas ceux obtenus avec les solutions commerciales (Tableau 6). Par ailleurs, ces solutions deviennent troubles après quelques jours, leurs titres diminuent et l'on voit apparaître le dérivé **435** comme sous-produit de réaction. Ce dernier serait issu de l'attaque du dianion dérivé du produit **417** sur du *n*BuCl toujours présent dans la solution synthétique de *n*BuLi. Ce résidu de *n*BuCl expliquerait par ailleurs la diminution du titre de nos solutions ainsi que la formation du trouble causé par la génération de LiCl.

Tableau 6 : Essais avec *n*BuLi synthétisé

Reaction scheme: **409** (SeMe) + 1. *n*BuLi (1 éq.), ii. Ti(O*i*Pr)₄, iii. O-CH₂-CH=CH-SPh in THF, -78 °C → **417** (SeMe, OH, SPh) + **435** (nBu, OH, SPh)

Entrée	Conditions	Rendement
1	Solution 1, C = 0.45 M	53 %
2	Solution 1, 6 jours, C = 0.28 M	18 % 417 , 10 % 435
3	Solution 2, C = 1.77 M	60 %
4	Solution 2, 2 jours, C = 1,54 M	57 %

En conclusion, la meilleure méthode à ce jour pour réaliser cette transformation reste malheureusement de tester divers lots de *n*BuLi commerciaux afin de sélectionner celui fournissant les meilleurs résultats. Cette approche est d'ailleurs celle utilisée pour le reste de cette thèse.

4.3 Spirocétal

La synthèse du bicyclic spirocétal **404** au départ de cet alcool homoallylique et de δ -valérolactone est ensuite réalisée grâce au protocole développé au sein de notre groupe (Figure 114). L'addition de deux équivalents de *n*BuLi à l'alcool **417**, dans le THF à -78 °C, suivie de l'ajout de la δ -valérolactone et

d'un traitement acide aqueux mène au produit **404** avec 45 % de rendement.

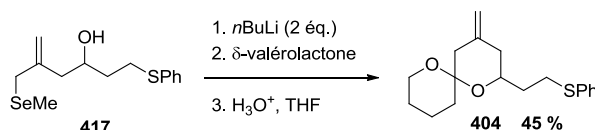


Figure 114 : Synthèse du spirocétal modèle

Par ailleurs, l'addition d'un léger excès de base génère un mélange des produits **404** et **421** avec un rendement de 55 %, comme l'avait décrit Thomas Jacques (Figure 115).

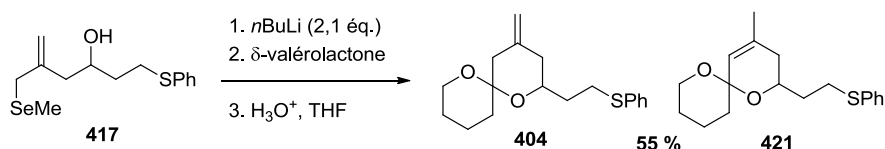


Figure 115 : Synthèse du mélange de spirocétals

Lorsque ce dernier essaya d'augmenter le rendement de cette transformation, il identifia l'alcool homoallylique **436** comme sous-produit majoritaire de cette réaction (Figure 116).

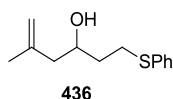
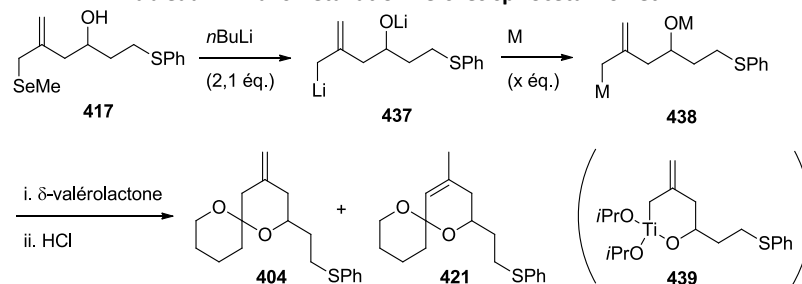


Figure 116 : Sous-produit majoritaire de la spirocétalisation

Ce produit proviendrait du caractère basique important de l'allyllithien intermédiaire **437** formé après addition du $n\text{BuLi}$. Afin d'obtenir de meilleurs rendements pour le produit d'addition vers les spirocétals **404** et **421**, nous avons donc ajouté au milieu réactionnel divers sels métalliques afin de transmétaller **437** et de moduler sa réactivité (Tableau 7). Tout d'abord, l'addition de 1,1 équivalent de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ mène à un rendement nul en spirocétals alors que l'addition de 2,2 équivalents de ce réactif permet d'obtenir 48 % de cet adduit (Entrées 1 et 2). Ces résultats pourraient être expliqués par la génération *in situ* du cycle à 6 chaînons **439** provenant de la condensation de l'alcoolate de lithium **437** avec un équivalent de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$.

L'addition de 2,2 équivalents d' InCl_3 ¹³⁰ ou de 1,1 équivalent de CeCl_3 ^{123,131} n'a pas mené aux produits désirés (Entrées 3 et 4).

Tableau 7 : Transmétallation vers les spirocétal 404 et 421



Entrée	M	Rendement
1	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1,1 éq.)	0 %
2	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (2,1 éq.)	48 %
3	InCl_3 (2,1 éq.)	0 %
4	CeCl_3 (1,1 éq.)	0 %

Par ailleurs, au fur et à mesure de l'avancement de ce travail, nous avons remarqué l'apparition de nouveaux sous-produits lorsque le séléniure **417** utilisé est synthétisé plusieurs mois avant son utilisation. Ces sous-produits, qui n'ont pu être isolés ni caractérisés, ont été obtenus directement après traitement de l'alcool homoallylique par deux équivalents de $n\text{BuLi}$ et présentent dans leurs spectre RMN- ^1H des pics caractéristiques d'oléfines terminales. Bien que le produit de départ **417** possède un spectre RMN- ^1H inchangé, un léger shift de certains signaux est observé en RMN- ^{13}C , ce qui pourrait être imputable à l'oxydation partielle du séléniure en sélénoxyde. La spectrométrie de masse de ce composé n'a malheureusement pas pu confirmer cette hypothèse.

¹³⁰ (a) Cintas P. *Synlett* **1995**, 1087. (b) Li C.J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643. (c) Li C.J., Chan T.H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11149. (d) Chauhan K.K., Frost C.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 3015.

¹³¹ Molander G.A. *Chem Rev.* **1992**, 92, 29.

Afin d'éviter ces désagréments, il est dès lors conseillé de conserver ces sélénures allyliques sous atmosphère d'argon, au réfrigérateur, et de les engager relativement rapidement dans les réactions de spirocétalisations.

4.4 Isomérisation de l'exométhylène

Etant en possession du mélange des spirocétals **404** et **421**, nous avons réalisé différents tests d'isomérisation de l'oléfine en conditions acides et basiques afin d'obtenir sélectivement le dérivé **421** possédant une double liaison endocyclique (Tableau 8).

Divers acides ont été initialement additionnés au mélange de spirocétals, pour permettre la réouverture de ces bicycles qui pourrait dès lors conduire à l'isomérisation de la double liaison vers le système conjugué avant de refermer en spirocétal **421**.

Le CSA et l'APTS ont été d'abord ajoutés à des solutions de **404** et **421** dans le toluène, à température ambiante et au reflux. L'équilibre n'est pas déplacé à température ambiante tandis que les produits sont dégradés à plus haute température (Entrées 1 à 4).

Nous avons alors effectué cette isomérisation dans un solvant plus polaire, le THF, mais l'addition d'APTS mène à la dégradation des produits (Entrée 5). L'augmentation de l'acidité du mélange biphasique utilisé lors du *work-up* acide de la spirocétalisation a aussi été testée, hélas sans succès (Entrée 6).

Par ailleurs, l'addition de DBU, base connue pour faciliter l'isomérisation des oléfines,¹³² n'a pas non plus permis de déplacer l'équilibre vers le spirocétal **421** (Entrées 7 et 8).

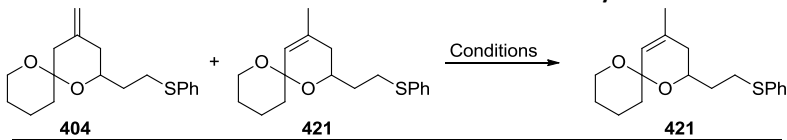
A notre grande joie, l'addition de TMSOTf dans le CCl₄ à température ambiante permet l'isomérisation quantitative du mélange des isomères en spirocétal **421**. Ces conditions avaient par ailleurs déjà été utilisées dans

¹³² Wu J., Wu H., Wei S., Dai W.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4401.

notre groupe pour la synthèse du spirocétal **404** et avait mené à une isomérisation partielle de la double liaison (Figure 102).^{118,119}

Enfin, nous avons essayé l'addition de ce réactif dans le THF et dans un mélange THF/CCl₄ pour réaliser cette isomérisation directement après la cyclisation, sans succès. De plus, l'addition d'acide triflique dans le CCl₄ n'a pas non plus permis de reproduire ce résultat (Entrées 10 à 12).

Tableau 8 : Tests d'isomérisation de l'exométhylène



Entrée	Conditions	Résultat
1	CSA, Tol, t.a.	Pas d'isomérisation
2	CSA, Tol, reflux	Dégradation
3	APTS, Tol, t.a.	Pas d'isomérisation
4	APTS, Tol, reflux	Dégradation
5	APTS, THF, t.a.	Dégradation
6	THF / HCl 5 M 1:1, t.a.	Dégradation
7	DBU, Tol, t.a.	Pas d'isomérisation
8	DBU, Tol, reflux	Pas d'isomérisation
9	TMSOTf, CCl ₄ , t.a.	Isomérisation (quant.)
10	TMSOTf, THF, t.a.	Pas d'isomérisation
11	TMSOTf, THF/CCl ₄ , t.a.	Pas d'isomérisation
12	TfOH, CCl ₄ , t.a.	Pas d'isomérisation

En conclusion, nous possédons donc une méthode rapide et efficace pour la synthèse du spirocétal **421**, modèle du fragment *Ouest* **398** de l'acide okadaïque (Figure 117).

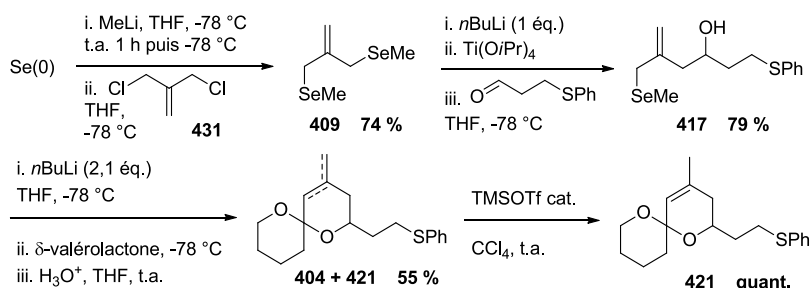


Figure 117 : Synthèse du modèle du fragment *Ovest*

5. Synthèse du fragment *Ovest*

5.1 Alcool homoallylique

Pour assembler le véritable fragment *Ovest* **398** de l'acide okadaïque (**1**), la construction du séléniure allylique chiral **424** portant le méthyle C43 de cette toxine ainsi que l'oxygène en C13 nécessaire au contrôle de la stéréochimie du spirocycle est tout d'abord nécessaire. Pour ce faire, nous nous sommes tout d'abord attelés à la transposition de notre méthodologie en sa version énantiosélective.

Des résultats préliminaires avaient déjà été obtenus par Thomas Jacques et Grégory Binot, alors en stage post-doctoral dans notre laboratoire, lors de la synthèse de la milbémycine β 3 (Figure 106). Ils additionnèrent, après lithiation, le réactif de Rudolf Duthaler et Andreas Haffner, basé sur le titane (Entrée 1),¹³³ et ceux d'Herbert Brown, basés sur la chimie du bore (Entrées 2 et 3).¹³⁴

¹³³ Hafner A., Duthaler R.O., Marti R., Rihs G., Rothe-Streit P., Schwarzenbach F. J. *Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 2321.

¹³⁴ (a) Brown H.C., Jadhav P.K., Perumal P.T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5111. (b) Roush W.R. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost B.M., Fleming I., Eds, Pergamon Press: New York, **1991**, vol. 2, pp. 1-53.

De bons rendements furent obtenus pour chacune de ces réactions et l'utilisation de chlorodiisopinocamphéylborane (DIP-Cl®) permis d'obtenir un excellent excès énantiomérique (Tableau 9).¹³⁵

Tableau 9 : Allylation énantiosélective

Entrée	M*	Rendement	ee
1	(Taddol)TiCpCl	60 %	42 %
2	(ipc) ₂ BOMe	71 %	55 %
3	(ipc) ₂ BCl	63 %	94 %

Cependant, bien que fournissant un excellent résultat, la procédure d'Herbert Brown pose un problème lors du traitement post-réactionnel de cette transformation. En effet, le produit obtenu après allylation comprend encore une liaison oxygène-bore, qui est classiquement coupée par l'action d'eau oxygénée en présence de NaOH.^{134b} Dans notre cas, ce traitement post-opératoire ne peut être mis en œuvre à cause de la présence d'atomes de soufre et de sélénium sur la structure de l'adduit **413**.

Nous avons donc testé diverses méthodes permettant de séparer les résidus borés de l'alcool homoallylique **413**. Des procédures classiques, utilisant des ligands bidentates permettant de complexer le bore et ainsi de réaliser un échange avec l'alcool homoallylique **413**, furent d'abord testées. Elles permirent d'isoler le produit désiré mais procurèrent des bruts réactionnels particulièrement difficiles à purifier. Par après, la procédure de George Kabalka utilisant le perborate de sodium comme oxydant sélectif d'organoboranes nous permit d'obtenir des bruts réactionnels extrêmement propres et ainsi simplifia la purification du produit **413** (Tableau 10).¹³⁶

¹³⁵ Déterminés par HPLC chirale, voir partie expérimentale.

¹³⁶ Kabalka G.W., Shoup T.M., Goudgaon N.M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5930.

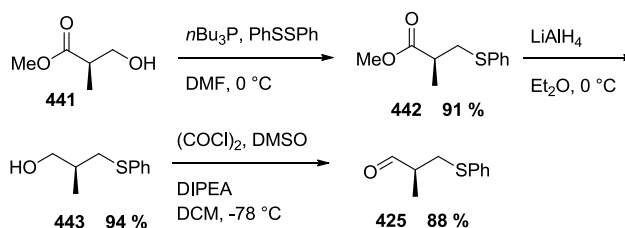
Tableau 10 : Traitement post-opératoire de l'allylation de Brown

Entrée	Work-up	Résultats
1	8-hydroxyquinoléine, MeOH, 48 h	Plusieurs colonnes nécessaires à la purification
2	Hydroxylamine, MeOH, 24 h	Brut complexe, difficile à purifier
3	Perborate de sodium, H ₂ O, 12 h	Brut très propre, facile à purifier

Ce traitement post-réactionnel nous permet de réaliser cette transformation à plus grande échelle avec d'excellents résultats.

Nous avons alors synthétisé l'aldéhyde **425**, qui possède le méthyl C43 de l'acide okadaïque et dont nous avons besoin pour construire le fragment *Ouest* **398**. Sa préparation est décrite dans la littérature en trois étapes au départ de l'ester de Roche (*R*).¹³⁷

Dans un premier temps, nous avons transformé l'alcool **441** en sulfure **442** sous l'action de tributylphosphine et de phényldisulfure avec un très bon rendement. L'ester **442** est ensuite réduit en alcool **443** à l'aide d'hydrure de lithium aluminium puis oxydé en aldéhyde **425** grâce au protocole de Swern (Figure 118).

Figure 118 : Synthèse de l'aldéhyde **425**

¹³⁷ Larsson M., Andersson J., Liu R., Högborg H.-E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2907.

Nous avons alors soumis cet aldéhyde **425** à nos conditions d'allylation asymétrique au départ du diséléniure **409**. Le produit d'allylation **444** fût obtenu avec un bon rendement mais sous forme d'un mélange 1 pour 1 de diastéréoisomères (Figure 119). Ces deux diastéréoisomères auraient été formé *via* l'isomérisation de l'aldéhyde **425** en conditions basiques avant qu'il puisse subir l'allylation asymétrique avec l'allylborane dérivé de l'allyllithien et du DIP-Cl.

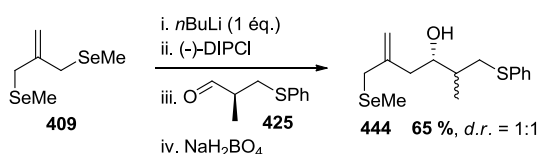


Figure 119 : Essai d'allylation asymétrique

Nous avons alors essayé de séparer ces diastéréoisomères, sans succès. Nous avons aussi effectué la synthèse racémique de cet l'aldéhyde **425**, au départ de thiophénol et de méthacroléine,¹³⁸ afin d'obtenir ce même mélange de diastéréoisomères **444**. Cet alcool est ensuite couplé à un acide chiral, le naproxène, afin d'obtenir un mélange séparable des esters correspondants (Figure 120). Si cette séquence réactionnelle fonctionne avec de bons rendements, les produits de couplage **447** avec le naproxène ne sont malheureusement pas séparable non plus.

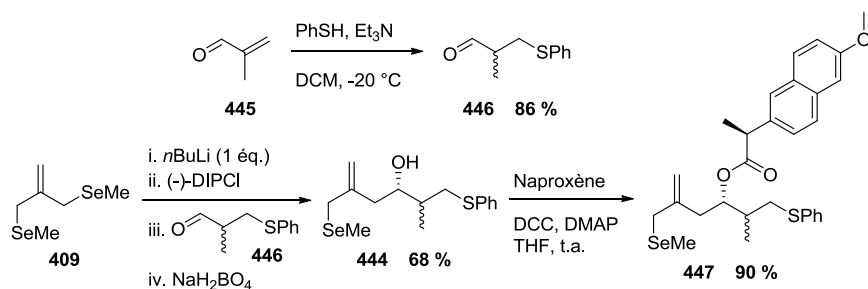


Figure 120 : Test de séparation de diastéréoisomères

Parallèlement, nous avons essayé de rendre nos conditions de synthèse de cet alcool homoallylique plus douces afin d'éviter la racémisation de

¹³⁸ Bakuzis P., Bakuzis M.L.F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 235.

l'aldéhyde **425** avant son allylation. L'oxydation de Dess-Martin de l'alcool **443** suivie de l'allylation asymétrique de l'aldéhyde **425** ainsi formé nous permet d'obtenir un mélange 1,5 pour 1 des diastéréoisomères de l'adduit **424** (Figure 121).

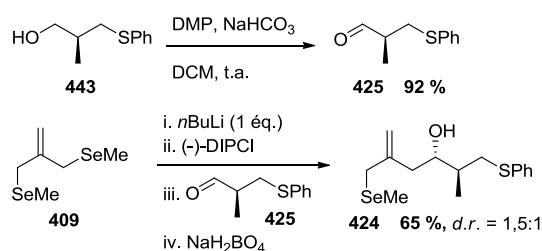


Figure 121 : Allylation asymétrique de l'aldéhyde **425**

Ce résultat encourageant nous poussa à développer un protocole d'oxydation-allylation comprenant un maximum de précaution afin d'augmenter ce rapport diastéréoisomérique. Ainsi, nous avons réalisé l'oxydation de l'alcool **443** en aldéhyde **425** à l'aide de DMP, en conditions douces, en début de journée. Juste après, l'allylation de ce dernier est effectuée en ajoutant l'aldéhyde en solution dans l'éther à l'aide d'une ampoule d'addition à froid (-78 °C, CO₂/acétone) à la solution d'allylborane à -100 °C (N₂/EtOH). Après 30 minutes à -100 °C, le milieu réactionnel est réchauffé à -80 °C pendant 1 heure puis à température ambiante sur une heure. L'addition d'eau et de perborate de sodium fournit un milieu biphasique qui est vigoureusement agité durant la nuit. L'extraction, puis la purification du brut réactionnel, nous a permis d'obtenir l'alcool homoallylique **424** avec un rendement acceptable et un rapport diastéréoisomérique de 9 pour 1 (Figure 122). Ce rapport est considéré comme satisfaisant et nous permet de clôturer cette partie de la synthèse.

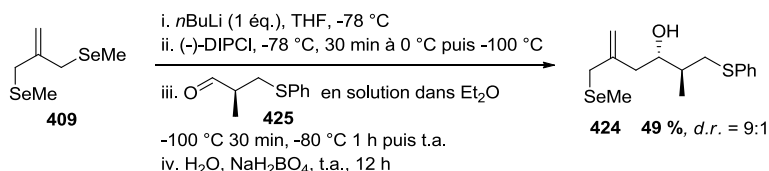


Figure 122 : Synthèse asymétrique de l'alcool homoallylique **424**

La configuration absolue de l'alcool **424** fût confirmée à ce stade *via* la technique des esters de Mosher.¹³⁹ Cette dernière consiste à estérifier un alcool secondaire dont la stéréochimie est inconnue avec les acides (*R*) et (*S*) α-methoxy-α-trifluorométhylphénylacétiques (MTPA) pour former un couple de diastéréoisomères. La conformation particulière que prennent ces esters permet de différencier les substituants du centre à déterminer par RMN-¹H. En effet, le groupe se situant du même côté que le noyau aromatique se retrouvera dans l'environnement du cône de blindage de ce dernier et son déplacement chimique sera déplacé vers le haut.

De ce fait, lorsque la différence de déplacements chimiques est calculée pour les substituants entre les deux diastéréoisomères, une valeur négative sera obtenue pour l'un alors qu'une valeur positive sera obtenue pour l'autre (Figure 123).

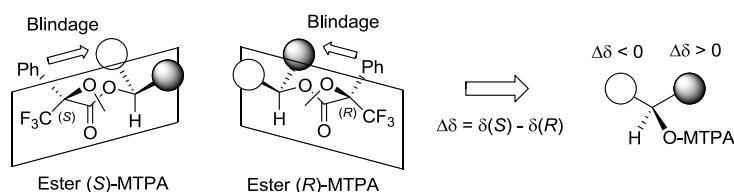


Figure 123 : Assignment de configuration absolue d'alcools à l'aide des esters de Mosher

Dans le cas de l'alcool **424**, les deux esters diastéréoisomères furent obtenus par estérification de Steglich avec les acides (*R*) et (*S*) MTPA.¹⁴⁰

Les spectres RMN-¹H montrent une valeur de différence de déplacements chimiques négative pour les protons allyliques **a** et une valeur positive pour le proton au pied du méthyl **b**. La configuration de l'alcool est donc bien (*R*) (Figure 124).

¹³⁹ (a) Sullivan G.R., Dale J.A., Mosher H.S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2143. (b) Seco J.M., Quiñoá E., Riguera R. *Tetrahedron : Asymm.* **2000**, 11, 2781.

¹⁴⁰ Neises B., Steglich W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 524.

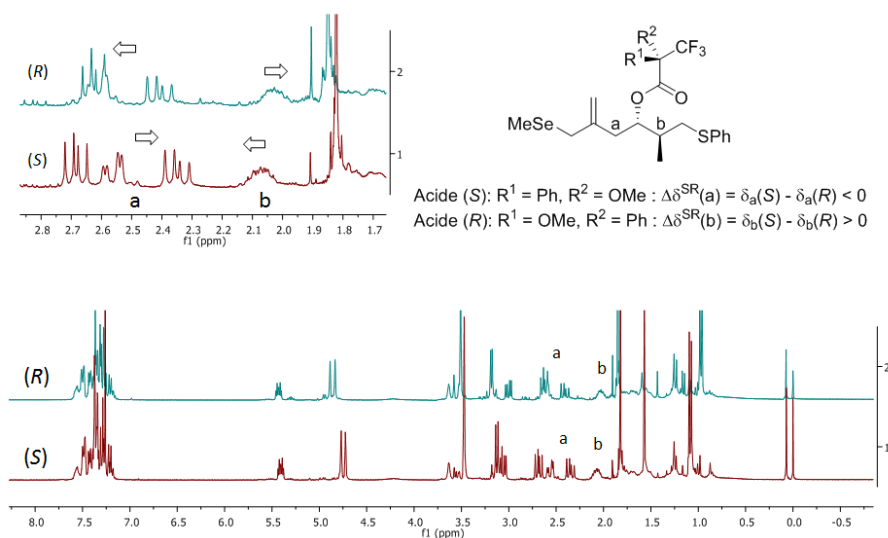


Figure 124 : Assignment de la configuration absolue de l'alcool 424

5.2 Lactone C1-C8

5.2.1 Première route, l'aldéhydo-ester

La première route que nous avons envisagée pour la synthèse de la lactone **423** implique la formation de l'alcool C7 par α -hydroxylation asymétrique de l'énol dérivé de la lactone **426** à l'aide de l'oxaziridine de Franklin Davis (Figure 125). Le diol C1-C2 de cette lactone serait obtenu par dihydroxylation asymétrique de Sharpless (SAD) de l'oléfine **448**, elle-même assemblée par méthylation asymétrique de l'aldéhydo-ester **451**.

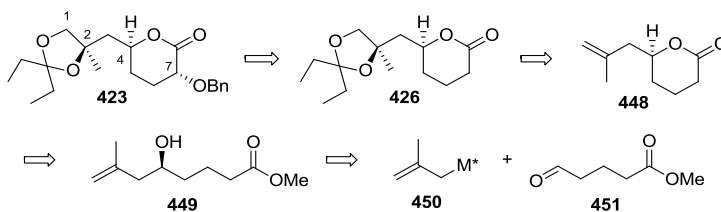


Figure 125 : Rétrosynthèse de la lactone C1-C8

Notre synthèse commence donc par la préparation de l'aldéhydo-ester **451**, effectuée *via* deux voies synthétiques différentes. La première route

comprend deux étapes au départ de la δ -valérolactone. Celle-ci est ouverte en conditions acides par le méthanol et l'hydroxyester résultant est oxydé à l'aide de PCC ou du protocole de Swern (Figure 126).¹⁴¹

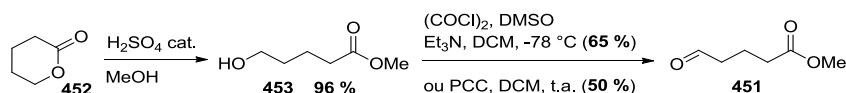


Figure 126 : Synthèse de l'aldéhydo-ester au départ de δ -valérolactone

La seconde approche débute quant à elle avec le cyclopentène. Cet alcène cyclique est soumis aux conditions d'ozonolyse de Stuart Schreiber comprenant un *work-up* oxydant pour mener en une étape au produit désiré, mais avec un rendement médiocre (Figure 127).¹⁴²

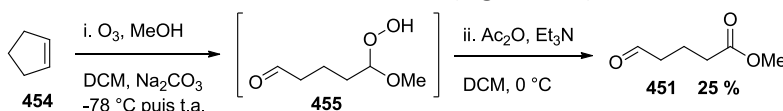


Figure 127 : Synthèse de l'aldéhydo-ester au départ de cyclopentène

Ayant obtenu l'aldéhyde désiré, l'allylation asymétrique de Brown a d'abord été réitéré pour synthétiser avec succès la lactone **457** en deux étapes. Elle servira de référence et permettant de valider notre approche (Figure 128).¹⁴³

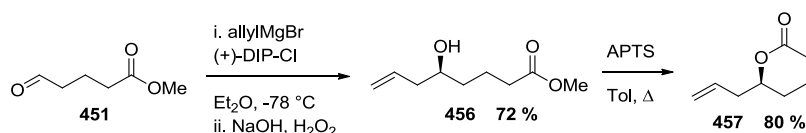


Figure 128 : Allylation de l'aldéhydo-ester

Ensuite, la préparation du méthallyl Grignard au départ de magnésium et de chlorure de méthallyl a été tentée.¹⁴⁴ Cependant, des problèmes de reproductibilité ont été rencontrés lors de cette approche. En effet, la

¹⁴¹ (a) Huckstep M., Taylor R.J.K, Canton M.P.L. *Synthesis* **1982**, 881. (b) Flemming I., Higgins D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2673.

¹⁴² Claus R.E., Schreiber S.L. *Org. Synth.* **1986**, 64, 150.

¹⁴³ Ramachandran P.V., Krzeminski M.P., Reddy M.V.R., Brown H.C. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, 10, 11.

¹⁴⁴ Xu S.L., Xia H., Moore H.W. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6094.

production du méthallylGrignard est réputée difficile et diverses méthodes ont été décrites pour permettre la formation contrôlée de ce réactif en évitant les couplages de Wurtz.¹⁴⁵

Une alternative courante consiste à former le dérivé lithié au départ d'isobutène,¹⁴⁶ mais ce gaz, inflammable dans les conditions normales de températures et de pression, est difficile à manipuler. C'est tout de même cette alternative qu'a choisi le groupe d'Herbert Brown pour ses réactions de méthallylation asymétriques.¹⁴⁷

Cependant, il nous parut intéressant de développer une autre approche à la formation de ces nucléophiles allyliques. La chimie des séléniures allyliques nous permettrait en effet d'obtenir aisément le dérivé lithié au départ de méthylméthallylséléniure (**458**) et de *n*BuLi.^{123,126}

La synthèse du séléniure **458** est réalisée en suivant le protocole décrit auparavant (*vide supra*) au départ de sélénium métallique, de méthyllithium et de chlorure de méthallyle (Figure 129).

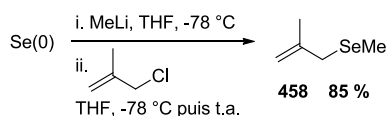


Figure 129 : Synthèse du méthylméthallylséléniure

La formation de ce produit s'effectue avec bon rendement de 85 % mais son isolation est particulièrement ardue. En effet, ce séléniure est relativement volatile et est entraîné avec les solvants à l'évaporateur rotatif lors d'un traitement post-opératoire classique.¹⁴⁸ Il est cependant possible d'isoler correctement ce produit en lavant le brut réactionnel avec une

¹⁴⁵ Baker K.V., Brown J.M., Hugues N., Skarnulis A.J., Sexton A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 698.

¹⁴⁶ Akiyama S., Hooz J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 42, 4115.

¹⁴⁷ (a) Brown H.C., Jadhav P.K., Perumal P.T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 45, 5111. (b) Jadhav P.K., Bhat K.S., Perumal P.T., Brown H.C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 432.

¹⁴⁸ Une solution acide aqueuse est ajoutée au milieu réactionnel, la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther, les phases organiques sont combinées et séchées à l'aide de Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite.

A ce méthallylsélénure **458** est alors additionné un équivalent de *n*BuLi, suivi de l'aldéhyde **451** ou du dihydrocinnamaldéhyde dans le THF à -78 °C. Le produit **459** est isolé avec 60 % de rendement, validant ainsi la transformation du sélénure **458** en son dérivé lithié. Le produit **460** d'addition sur l'aldéhydo-ester n'a cependant pas été formé (Figure 130).



143

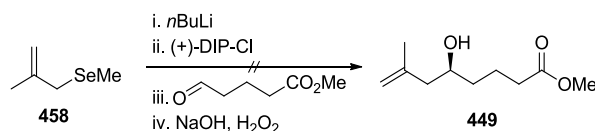


Figure 132 : Tentative de méthallylation asymétrique de l'aldéhydo-ester

Au vu des ces résultats peu encourageants et même si nous sommes convaincus que l'optimisation de ces conditions nous permettrait d'obtenir le produit de méthallylation, puisque cette méthode a déjà été utilisée pour former la lactone **457** (Figure 128), nous avons décidé d'abandonner cette voie de synthèse.

En effet, dans le courant de cette thèse de doctorat, Craig Forsyth publia une nouvelle approche du fragment C1-C14 de la dinophysitoxine-2 (**4**) impliquant la formation d'une lactone **363** similaire à celle que nous envisageons (Figure 90).¹⁰⁶ Cependant, il décrit que la dihydroxylation asymétrique de Sharpless, que nous voulions effectuer sur le substrat **448**, mène à la saponification de la lactone, rendant cette approche peu efficace.

5.2.2 Seconde route, l'aldéhydo-éther silylé

Une nouvelle route synthétique a donc été envisagée pour la construction de la lactone **423**. L'alcool C7 serait toujours inséré *via* l'oxydation de la lactone **426** par l'oxaziridine de Franklin Davis. Cependant, **426** serait cette fois obtenue par oxydation chémosélective du diol **463** correspondant (Figure 133). La dihydroxylation asymétrique de Sharpless serait effectuée avant la cyclisation sur l'alcool homoallylique **465**, lui-même préparé par méthallylation assymétrique de l'aldéhyde **467**.

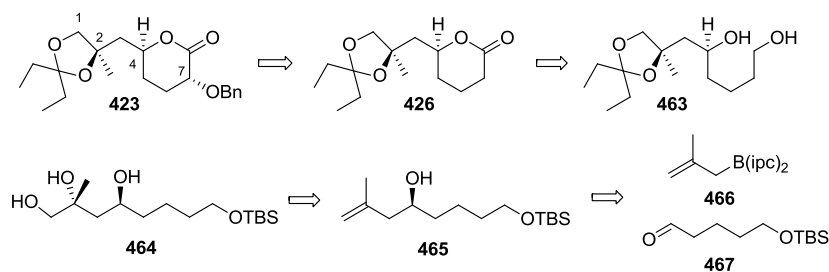


Figure 133 : Seconde approche rétrosynthétique pour la lactone **423**

Pour débiter cette séquence, nous avons synthétisé l'aldéhydo-éther silylé **467** en deux étapes au départ du 1,5-pentane-diol (**468**). La monoprotection de ce diol, suivie d'une oxydation de Swern, mène au produit désiré **467** avec 93 % de rendement sur deux étapes (Figure 134).

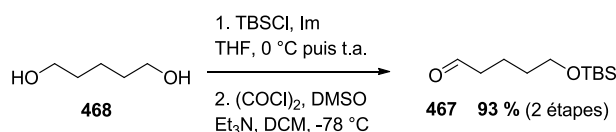


Figure 134 : Synthèse de l'aldéhydo-éther silylé **467**

Cet aldéhyde est ensuite transformé en alcool homoallylique **465** au travers de la méthallylation asymétrique que nous avons développée au départ du séléniure **458**. Nous sommes parvenus, après optimisation des conditions, à isoler le produit désiré avec 71 % de rendement et 90 % d'excès énantiomérique lorsque le (+)-DIP-Cl est utilisé (Figure 135).

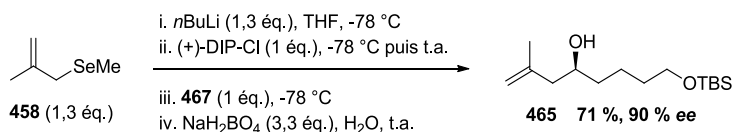


Figure 135 : Méthallylation asymétrique de l'aldéhyde **468**

Parallèlement, nous avons synthétisé le dérivé (+)-DIP-OMe **471** en deux étapes au départ du (-)- α -pinène (Figure 136) et l'avons engagé dans cette transformation.¹⁴⁹ Le produit de méthallylation est obtenu avec un rendement similaire mais avec un excès énantiomérique moindre (Figure 137).

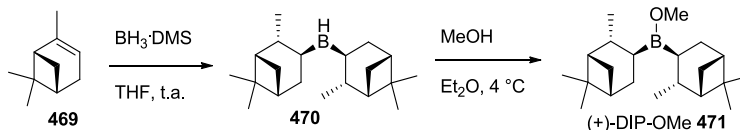


Figure 136 : Synthèse du DIP-OMe

¹⁴⁹ (a) Brown, H.C., Bakthan S. J. *Org. Chem.* **1984**, 49, 945. (b) Goulet M.T. *B-Methoxydiisopinocampheylborane* in Paquette L., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2001**, John Wiley & Sons.



465

$\xrightarrow[\text{THF, t.a.}]{\text{R}^*\text{CO}_2\text{H}, \text{DCC, DMAP}}$

472 - 473 - 474

472 70 %

473 68 %

474 79 %

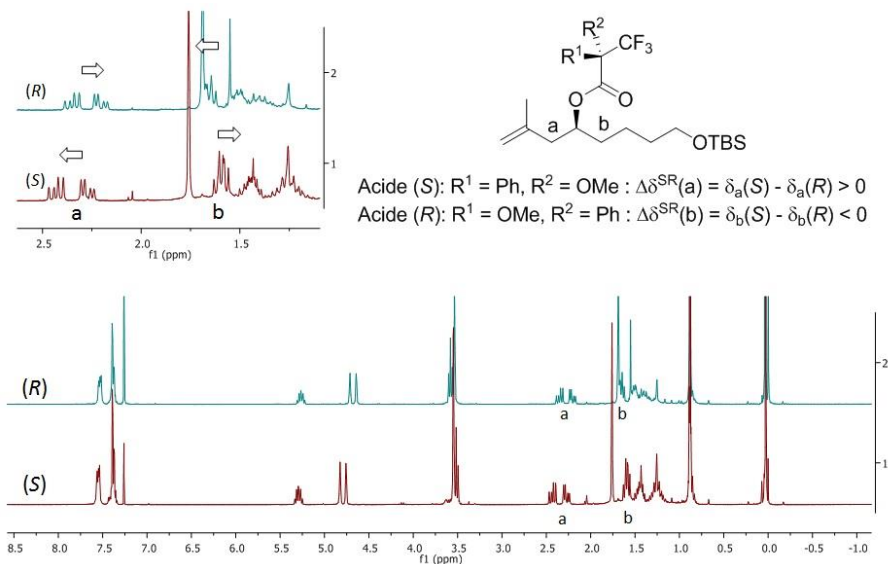


Figure 138 : Détermination de la configuration de l'alcool 465 par les esters de Mosher

Ayant obtenu **465**, nous l'avons placé dans les conditions classiques de dihydroxylation asymétrique de Sharpless et avons isolé le triol **464** avec un bon rendement mais une diastéréosélectivité nulle (Figure 139).¹⁵⁰

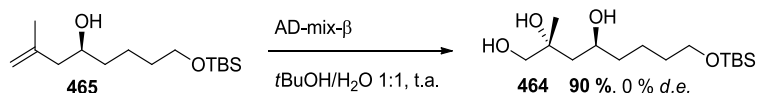


Figure 139 : Dihydroxylation asymétrique de l'alcène **465**

Ce résultat, bien que décevant, n'est pas surprenant puisque les alcènes 2,2-disubstitués sont réputés pour donner de moins bons excès énantiomériques lors de cette oxydation, particulièrement lorsqu'il s'agit de chaînes aliphatiques.^{151,106}

Pour pallier ce problème, nous avons protégé l'alcool **465** avec différents groupes relativement encombrés, ce qui permettrait d'aider le système catalytique à différencier le méthyle du reste de la chaîne et mènerait à une meilleure discrimination des deux faces diastérotopiques de l'insaturation (Tableau 11).

Tableau 11 : Protection de l'alcool **465**

Entrée	Conditions	Rendement
1	TBSCl, Im, DCM, t.a.	94 %
2	TBDPSCI, Im, DMF, t.a.	85 %
3	TIPSCI, AgNO ₃ , py, t.a.	51 %
4	<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ COCl, DMAP, DCM, t.a.	73 %

Nous avons dès lors introduit ces différents alcènes dans les conditions de dihydroxylation asymétrique (Tableau 12). La présence du groupe TBS a tout d'abord permis d'obtenir un excès diastéréoisomérique de 50 %

¹⁵⁰ Kolb H.C., Van Nieuwenhze M.S., Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

¹⁵¹ Sharpless K.B., Amberg W., Bennani Y.L., Crispino G.A., Hartung J., Jeong K.S., Kwong H.L., Morikawa K., Wang Z.M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.

(Entrée 1) mais l'augmentation de l'encombrement stérique de ce groupe silylé n'a pas conduit à des excès plus élevés (Entrées 2 et 3).

Par ailleurs, les benzoates allyliques sont décrits comme de meilleurs substrats de dihydroxylation que leurs homologues alcools allyliques non protégés.¹⁵² Nous avons donc transformé notre alcool homoallylique **465** en *para*-bromobenzoylester en espérant que cette observation s'étende aux alcools homoallyliques. Malheureusement, un excès diastéréoisomérique nul est obtenu pour cette transformation (Entrée 4).

Tableau 12 : Dihydroxylation asymétrique d'alcools homoallyliques protégés

Reaction scheme: **475** (with OR and OTBS groups) $\xrightarrow[\text{tBuOH/H}_2\text{O 1:1, t.a.}]{\text{AD-mix-}\beta}$ **476** (with two OH groups and OR, OTBS groups)

Entrée	R	Rendement	de
1	TBS	81 %	50 %
2	TBDPS	72 %	0 %
3	TIPS	65 %	45 %
4	<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ CO	75 %	0 %

Nous avons ensuite essayé d'augmenter le ratio diastéréoisomérique de la dihydroxylation du dérivé TBS **477** en faisant varier les conditions de réaction de cette transformation (Tableau 13). L'AD-mix- α est tout d'abord utilisé parallèlement à l'AD-mix- β afin de déterminer si nous sommes en présence d'un cas de match-mismatch de notre dérivé chiral **477** mais les produits sont obtenus simplement avec des rapports diastéréoisomériques inversés (Entrées 1 et 2). L'addition de méthylsulfonamide, bien que diminuant le temps de réaction,¹⁵¹ n'a pas non plus mené à une meilleure sélectivité (Entrée 3). Enfin, nous avons utilisé un ligand centré sur un dérivé anthraquinone (AQN) à la différence de ceux utilisés dans les AD-mix α et β qui sont centrés sur la phthalazine (PHAL) (Figure 140). Ce ligand, qui est décrit comme donnant les meilleurs excès énantiomériques pour les

¹⁵² Corey E.J., Guzman-Perez A., Noe M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10805.

systèmes 2,2-disubstitués,¹⁵³ n'a pas non plus permis d'augmenter le rapport diastéréoisomérique (Entrée 4).

Tableau 13 : Dihydroxylation de l'alcène **477**

Entrée	Conditions	<i>r.d.</i>
1	AD mix β : $K_2OsO_2(OH)_4$ (cat.), K_2CO_3 , $K_3Fe(CN)_6$, $(DHQD)_2PHAL$ (cat.)	3:1
2	AD mix α : $K_2OsO_2(OH)_4$ (cat.), K_2CO_3 , $K_3Fe(CN)_6$, $(DHQ)_2PHAL$ (cat.)	1:3
3	AD mix β , $MeSO_2NH_2$	3:1
4	$K_2OsO_2(OH)_4$ (cat.), K_2CO_3 , $K_3Fe(CN)_6$, $(DHQD)_2AQN$ (cat.)	3:1

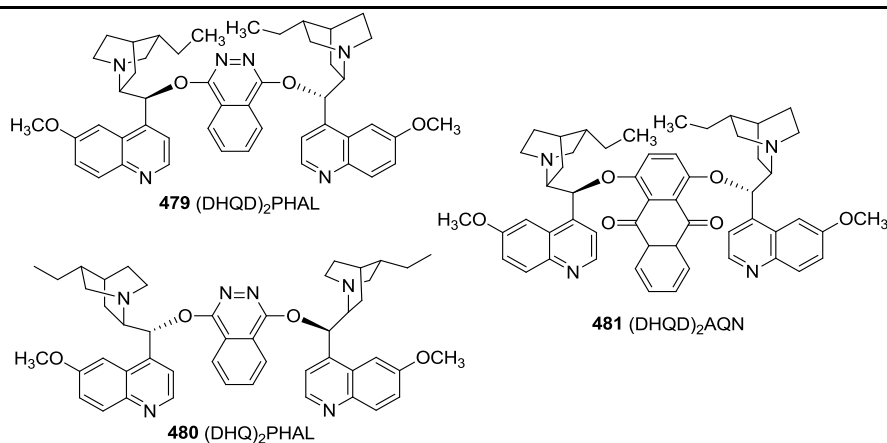


Figure 140 : Ligands de SAD

Parallèlement, nous avons effectué la dihydroxylation racémique du dérivé **465** puis protégé l'alcool primaire sous forme d'éther silylé et converti le diol restant en acétonide **482** (Figure 141).¹⁵⁴ Nous espérons alors pouvoir séparer les deux diastéréoisomères du produit **482**, ce qui fût malheureusement impossible par chromatographie.

¹⁵³ Becker H., Sharpless K.B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 448.

¹⁵⁴ VanRheenen V., Kelly R.C., Cha D.Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973.

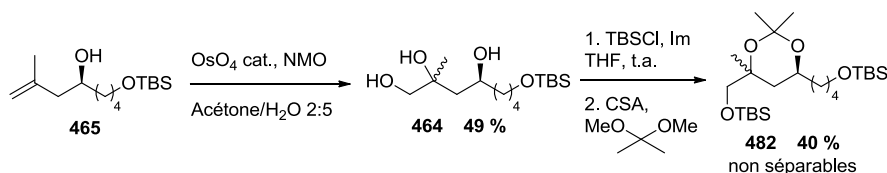


Figure 141 : Dihydroxylation racémique de l'alcool **465**

De plus, nous avons essayé d'obtenir le triol **464** au travers de la résolution cinétique hydrolytique (HKR) développée par Eric Jacobsen sur les époxydes terminaux.¹⁵⁵

L'addition de *m*CPBA sur l'oléfine **465** a tout d'abord conduit à l'époxyde **483** qui est formé avec un ratio diastéréoisomérique de 3 pour 2 (Figure 142). Cette sélectivité modeste s'inscrit parmi celles obtenues généralement pour l'époxydation directe d'alcools homoallyliques par des peracides ou des hydroperoxydes de métaux de transition.¹⁵⁶



Figure 142 : Epoxydation de l'alcène **465**

L'époxyde **483** est alors mis en présence d'un demi-équivalent d'eau, d'une quantité catalytique d'acide acétique et du complexe de cobalt (II) décrit par Eric Jacobsen pour réaliser la résolution cinétique hydrolytique d'époxydes terminaux (Figure 143). Malheureusement, l'entièreté de l'époxyde est récupérée dans ces conditions de réaction, montrant que ces conditions ne s'appliquent pas aux époxydes 2,2-disubstitués.

¹⁵⁵ Schaus S.E., Brandes B.D., Larrow J.F., Tokunaga M., Hansen K.B., Gould A.E., Furrow M.E., Jacobsen E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.

¹⁵⁶ (a) McDonald R.N., Steppel R.N., Dorsey J.E. *Org. Synth.* **1970**, *50*, 15. (b) Bartlett P.A., Jernstedt K.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4829. (c) Mihelich E.D., Daniels K., Eickhoff D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7690. (d) Rossiter B.E., Sharpless K.B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3707.

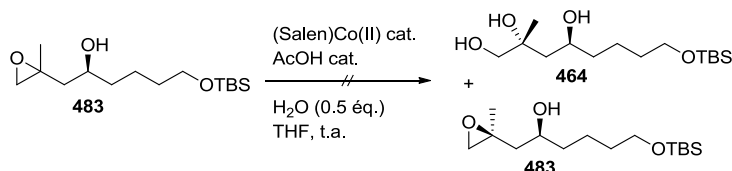


Figure 143 : Résolution cinétique hydrolytique de l'époxide 483

Cependant, le rapport de 3 pour 1 entre les diastéréoisomères obtenu pour la dihydroxylation asymétrique de Sharpless de l'alcène **477** est comparable aux ratios obtenus pour la plupart des synthèses totales précédentes de l'acide okadaïque.^{49, 70, 106} Nous avons dès lors décidé de continuer notre route avec le produit de dihydroxylation **478** afin de valider cette approche avant de revenir éventuellement sur ce point pour l'améliorer.

Le diol **478** est tout d'abord transformé en acétal **484** à l'aide de diméthoxypentanon et de CSA (Figure 144).¹⁵⁷ Les éthers silylés sont ensuite déprotégés pour donner le diol **463** qui est finalement oxydé en lactone **426** par l'action d'une quantité catalytique de TEMPO accompagnée de trois équivalents de bis-acétoxyiodobenzène (BAIB).¹⁵⁸

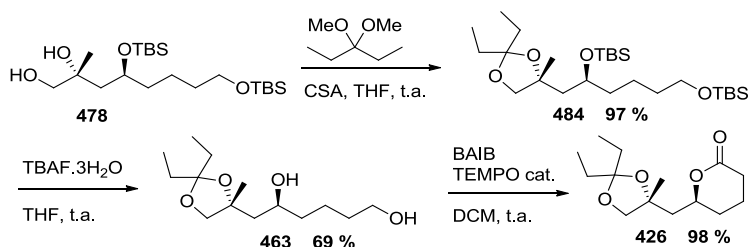


Figure 144 : Synthèse de la lactone 426

Cependant, en comparant les données spectroscopiques de la lactone **426** avec celles des lactones diastéréoisomériques **366** et **27**, obtenues par Craig Forsyth lors de sa dernière synthèse de l'acide okadaïque (Figure 90), il semble que nous ayons formé le mauvais diastéréoisomère lors de l'étape

¹⁵⁷ Wuts P.G.M., Greene T.W. in *Greene's protective groups in organic synthesis (4th edition)*, **2007**, John Wiley & Sons.

¹⁵⁸ Hansen T.M., Florence G.J., Lugo-Mas P., Chen J., Abrams J.N., Forsyth C.J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 57.

de dihydroxylation. En effet, alors que des déplacements chimiques de 1,38 et 1,32 ppm sont respectivement reportés pour le groupement méthyle C44 des lactones **27** et **366**, le diastéréoisomère majoritaire du produit **426** montre un déplacement de 1,34 ppm (Figure 145). Le diastéréoisomère minoritaire montre quant à lui un déplacement chimique de 1,39 ppm.

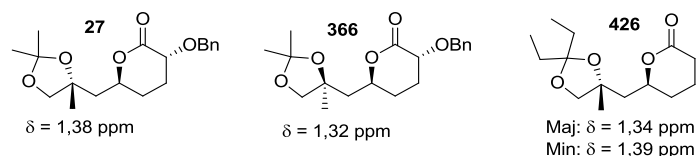


Figure 145 : Comparaison des déplacements chimiques des méthyles C44

Ce cas de contre exemple des règles empiriques de Sharpless pour la dihydroxylation asymétrique avait d'ailleurs déjà été reporté par Craig Forsyth pour la dihydroxylation du méthallyl **364** (Figure 90).

Parallèlement, nous avons synthétisé en trois étapes l'oxaziridine **488** de Franklin Davis pour réaliser l' α -hydroxylation de l'énolate dérivé de la lactone **426**. L'acide (+)-camphorsulfonique est tout d'abord transformé en sulfonamine **486** grâce à l'addition de chlorure de thionyle suivie d'hydroxyde d'ammonium aqueux (Figure 146). Cette sulfonamine est ensuite convertie en sulfonimine **487** par déshydratation dans un Dean-Stark à l'aide d'Amberlyst 15 puis oxydée par de l'oxone en oxaziridine **488**.¹⁵⁹

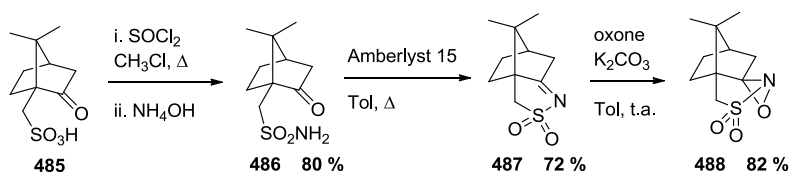


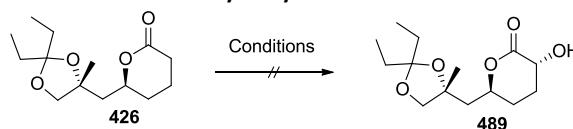
Figure 146 : Synthèse de l'oxaziridine de Davis

Nous avons alors reproduit les conditions d' α -hydroxylation décrites par Craig Forsyth⁸⁵ ainsi que celles de Franklin Davis⁸⁹ pour transformer la

¹⁵⁹ Towson J.C., Weismiller M.C., Lal G.S., Sheppard A.C., Kumar A., Davis F.A. *Org. Synth.* **1990**, 69, 158.

lactone **426** (Tableau 14). Ces conditions n'ont malheureusement pas permis d'obtenir le produit d'oxydation **489** et l'oxaziridine **488** est récupérée quantitativement en fin de réaction. Par ailleurs, le mélange 3 pour 1 des diastéréoisomères du produit de départ rend l'analyse de cette transformation ainsi que la caractérisation des produits de réactions extrêmement compliquée.

Tableau 14 : α -hydroxylation de la lactone **426**



Entrée	Conditions	Résultat
1	i. KHMDS, THF, -78 °C, ii. 488 , -78 °C	Conversion nulle
2	i. LDA, TMEDA, THF, -78 °C, ii. 488 , -78 °C	Conversion nulle
3	i. LDA, TMEDA, THF, -78 °C, ii. 488 , -40 °C	Conversion faible Identification difficile
4	i. KHMDS, THF, -78 °C, ii. 488 , -40 à 0 °C	Conversion nulle

Dès lors, afin de mieux comprendre ce qui se passe lors de cette transformation et de pouvoir l'optimiser, nous avons décidé d'utiliser une nouvelle route pour la formation du diol C1-C2 qui nous permettrait d'obtenir la lactone **426** sous forme d'un seul énantiomère.

5.2.3 Troisième route, nouvelle approche pour le diol C1-C2

La nouvelle voie que nous désirons emprunter pour la construction du diol C1-C2 implique l'iodocarbonatation de l'alcool homoallylique **465**. Cet iodocarbonate serait alors converti en époxyde **483** en conditions basiques. Il serait enfin ouvert en milieu acide pour donner le diol **464** avec inversion du stéréocentre C2 (Figure 147). La suite de cette approche vers la lactone **426** est identique à celle proposée précédemment.

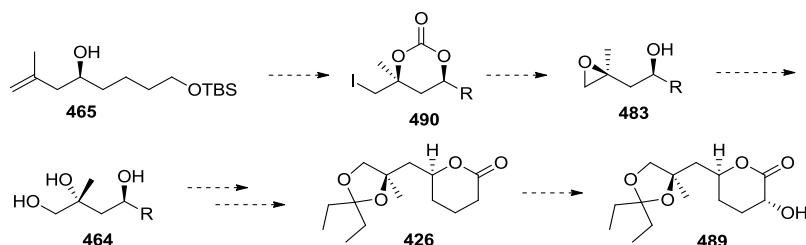


Figure 147 : Nouvelle voie pour la construction du diol C1-C2

Cette méthode, qui fut déjà utilisée par Richard Schlessinger pour la construction du fragment C1-C9 de l'acide okadaïque,^{59a} se base sur les travaux de Giuliana Cardillo de l'université de Bologne.^{60b} Son équipe décrit en effet la formation d'iodocarbonates au départ d'une série d'alcool allyliques et homoallyliques par addition successive de *n*BuLi, de CO₂ et d'iode dans le THF à température ambiante.

Nous avons dès lors reproduit ces conditions sur l'alcool homoallylique **465** et avons pu isoler l'iodocarbonate **490** correspondant avec 80 % de rendement et une excellente diastéréosélectivité (Figure 148). Par ailleurs, l'alcool **465** n'ayant pas réagi est récupéré en fin de réaction. Le ratio entre l'iodocarbonate **490** et le produit de départ dépend de l'équilibre entre les espèces **491** et **492** et peut être modifié en fonction de la quantité de CO₂ présent en solution. Ainsi, le rendement de cette réaction en iodocarbonate **490** est maximum lorsque la solution d'alcool **465** et de *n*BuLi est saturée de CO₂ pendant une heure avant l'addition d'iode.

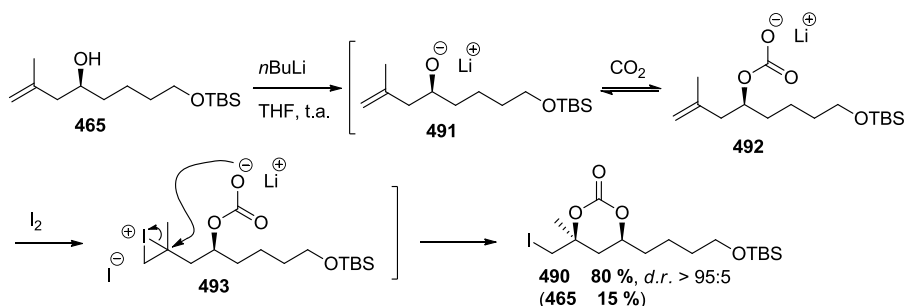


Figure 148 : Iodocarbonatation de l'alcool homoallylique **465**

Nous avons ensuite additionné à cet iodocarbonate **490** dans le méthanol un excès d'hydroxyde de benzyltriméthylammonium (Triton B) comme source d'ions hydroxydes.¹⁶⁰ Malheureusement, le produit majoritaire est le produit **494** issu de l'attaque du méthanol sur l'iodure (Figure 149).

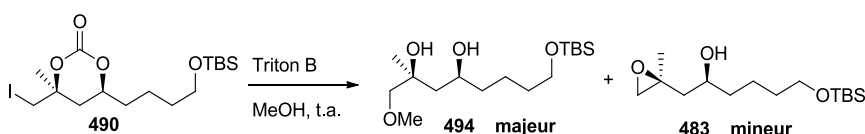


Figure 149 : Ouverture de l'iodocarbonate avec Triton B

Nous avons alors remplacé le méthanol par le DMF et le *t*BuOH, solvants moins nucléophiles, sans pouvoir toutefois isoler l'époxyde **483**. Il en fut de même lorsque nous avons ajouté du *t*BuOK et de l'eau en quantités équimolaires dans le THF à température ambiante pour former du KOH en solution.

Cependant, l'addition d'un excès de NaOH dans le *t*BuOH nous a permis d'obtenir le produit désiré avec un bon rendement de 75 % (Figure 150).

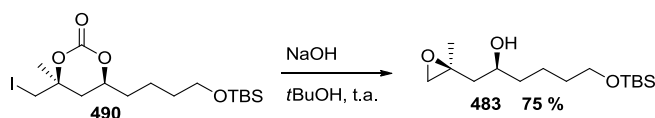


Figure 150 : Formation de l'époxyde **483**

Il nous fallut ensuite ouvrir cet époxyde en diol **464** avec inversion du stéréocentre quaternaire. Pour ce faire, nous avons utilisé les conditions développées par Kurt Faber qui réalisa cette transformation sur les époxydes **495**.¹⁶¹ Il obtint les produits d'ouverture **496** à **498** avec d'excellents rendements accompagnés d'excellents excès énantiomériques (Figure 151).

¹⁶⁰ Giuliana Cardillo utilisa quant à elle de l'Amberlyst A 26 comme source d'ion hydroxy dans le méthanol pour effectuer cette transformation.^{60b}

¹⁶¹ Orru R.V.A., Kroutil W., Faber K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1753.

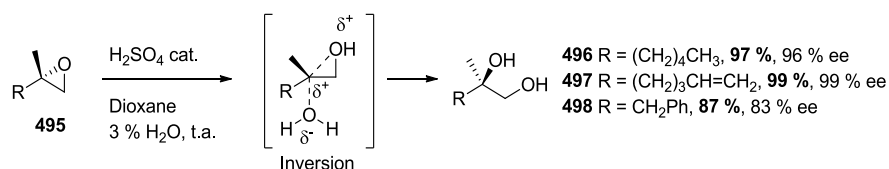


Figure 151 : Ouverture d'époxydes en conditions acides

Malheureusement, lorsque ces conditions furent appliquées à notre époxyde **483**, il en résulta la dégradation du produit de départ, probablement à cause de la sensibilité du TBS éther aux conditions acides utilisées (Figure 152).

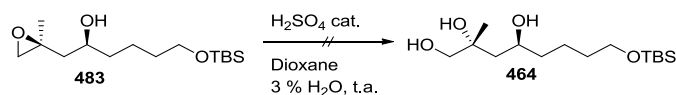


Figure 152 : Tentative d'ouverture de l'époxyde 483

Pour pallier ce problème, nous avons postposé l'ouverture de cet époxyde plus tard dans la synthèse. La déprotection de l'éther silylé à l'aide de TBAF fut d'abord réalisée, suivie de l'oxydation du diol en lactone **500** avec le couple TEMPO/BAIB. (Figure 153).

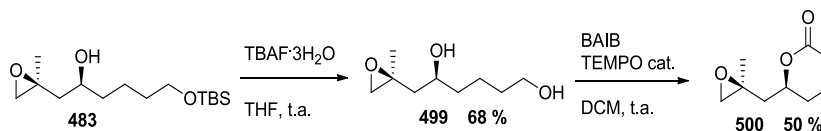


Figure 153 : Synthèse de la lactone 500

Nous avons alors appliqué à l'époxyd lactone **500** les conditions d'ouverture acides de Kurt Faber, ce qui mena malheureusement une fois de plus à la dégradation du produit de départ (Figure 154).

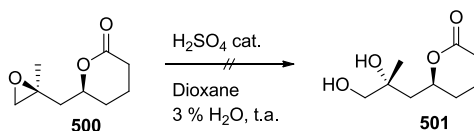


Figure 154 : Tentative d'ouverture de l'époxyde 500

Le choix d'un éther silylé TBS comme groupe protecteur de l'alcool terminal semble donc être un mauvais choix pour cette route synthétique. Nous avons dès lors décidé de revenir quelques pas en arrière dans notre approche et de changer ce groupe protecteur de l'alcool terminal en une fonction ne craignant pas les conditions acides ou basiques.

5.2.4 Quatrième route, l'aldéhydo-éther benzylé

Un éther *para*-méthoxybenzylique fut donc choisi pour cette nouvelle route vers la lactone **425**. Le 1,5-pentandiol (**468**) est tout d'abord protégé en PMB éther puis oxydé en aldéhyde **502** par le protocole de Swern avec de très bons rendements (Figure 155).¹⁶²

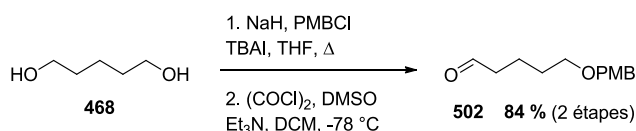


Figure 155 : Synthèse de l'aldéhyde **502**

La méthallylation asymétrique de cet aldéhyde **502** est ensuite réalisée avec succès et montre un très bon rendement et un bon excès énantiomérique (Figure 156). Comme ce fut le cas pour l'alcool homoallylique **504**, la configuration absolue de cet alcool est déterminé par dérivatisation avec les acides de Mosher et l'excès énantiomérique déterminé par RMN-¹H de l'ester dérivé du naproxène (Figure 157).

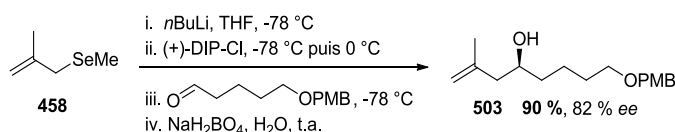


Figure 156 : Méthallylation asymétrique de l'aldéhyde **502**

¹⁶² Smith A.B. III, Fox R.J., Vanecko J.A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3099.

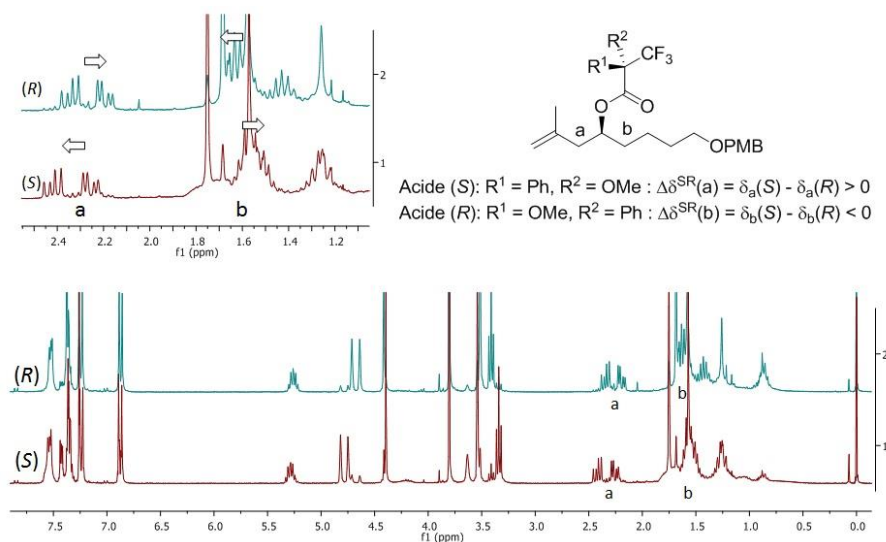


Figure 157 : Détermination de la configuration de l'alcool 503 par les esters de Mosher

L'iodocarbonatation via la méthode de Giuliana Cardillo est alors réalisée avec succès et mène à l'iodocarbonate **504** avec un rendement de 92 % et une diastéréosélectivité supérieure à 95 pour 5 puisque le diastéréoisomère mineur n'est pas détecté par RMN- ^1H (Figure 158).

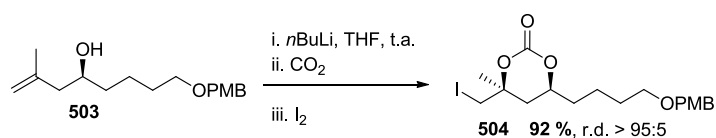


Figure 158 : Iodocarbonatation de l'alcool homoallylique **504**

Cet iodocarbonate **504**, peu stable dans le temps, est rapidement transformé en époxyde **505** grâce à l'addition d'hydroxyde de sodium dans le *tert*-butanol à température ambiante (Figure 159). Cinq minutes sont en moyenne nécessaires à la complétion de cette réaction.

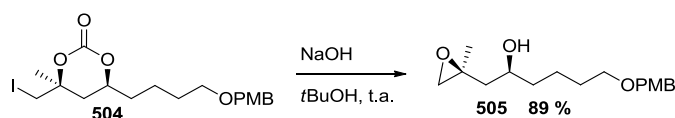


Figure 159 : Formation de l'époxyde **505**

Ensuite, les conditions acides d'ouverture de ce type d'époxyde sont appliquées au produit **505** et nous permettent enfin d'isoler le triol **506** désiré avec 60 % de rendement, toujours sous la forme d'un seul diastéréoisomère détectable en RMN-¹H (Figure 160).

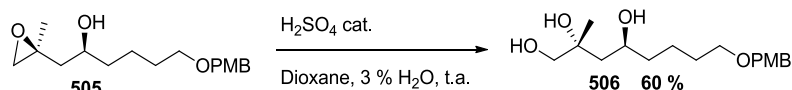


Figure 160 : Ouverture de l'époxyde **505**

Ce triol **506** est alors protégé sélectivement en dioxolane et le groupe PMB est ensuite retiré par l'addition de DDQ pour mener au diol **463** avec un bon rendement sur deux étapes (Figure 161).

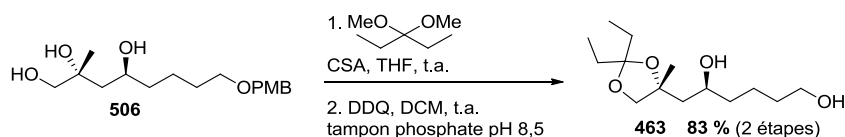


Figure 161 : Protection en dioxolane et déprotection du PMB

Ce diol est dès lors oxydé en lactone à l'aide du couple TEMPO/BAIB, ce qui permet d'isoler le produit **426** avec un bon rendement (Figure 162). Par ailleurs, cette lactone correspond au diastéréoisomère minoritaire obtenu au cours de notre seconde route (Figure 144), et possède donc la stéréochimie désirée au niveau du centre quaternaire.

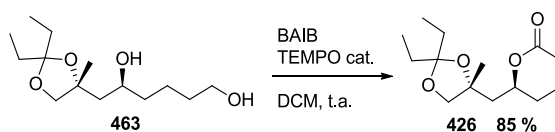


Figure 162 : Oxydation du diol **463** en lactone **426**

Avec la lactone **426** sous forme d'un seul énantiomère en main, nous avons repris les essais d' α -hydroxylation asymétrique de son dérivé énolique grâce à l'oxaziridine de Davis (Tableau 15). Les conditions utilisées par Craig Forsyth et Franklin Davis sont d'abord réitérées, mais les produits de départ sont récupérés en fin de réaction (Entrées 1 et 2). Ensuite, une série de bases possédant différents cations sont engagées afin de former l'énolate

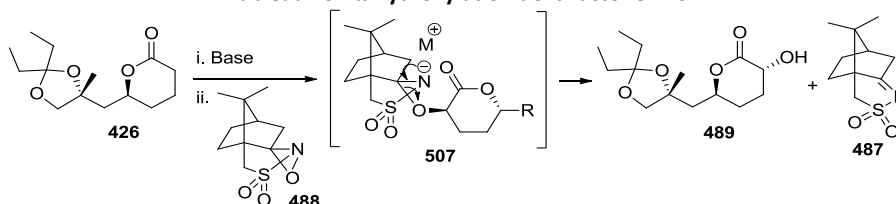
Chapitre 2

de la lactone **426**, et ainsi influencer sa réactivité envers l'oxaziridine.^{125, 163}

L'utilisation de LiHMDS ou de NaHMDS mène au même résultat que précédemment, à savoir une conversion nulle (Entrées 3 et 4). Par contre, l'addition de KHMDS permet d'isoler le produit de réduction **487** de l'oxaziridine **488** tout en conservant la lactone **426** inchangée (Entrée 5). Ce résultat étrange pourrait s'expliquer par l'attaque de l'amidure de potassium sur l'oxaziridine. La température de réaction est changée pour éviter cette réaction secondaire, sans résultat (Entrées 6 et 7).

Puisque le sel de potassium semble être le seul à réagir, l'énolate de potassium de la lactone **426** est généré à l'aide de KH, afin d'éviter la réaction secondaire que nous suspectons prendre place. Malheureusement, les deux produits de départ sont récupérés en fin de réaction (Entrée 8). Parallèlement, l'oxaziridine **488** est remplacé par du benzaldéhyde afin de vérifier la formation de l'anion de la lactone, ce qui est confirmé par l'isolation du produit aldol (Entrée 9).

Tableau 15 : α -hydroxylation de la lactone **426**



Entrée	Base	Conditions	Résultat
1	LDA	i. -78 °C à t.a. ii. 488 -78 °C à t.a	426, 488
2	LDA, TMEDA	i. -78 °C à t.a. ii. 488 -78 °C à t.a.	426, 488
3	LiHMDS	i. -78 °C à t.a. ii. 488 -78 °C à t.a.	426, 488
4	NaHMDS	i. -78 °C à t.a. ii. 488 -78 °C à t.a.	426, 488
5	KHMDS	i. -78 °C à t.a. ii. 488 -78 °C à t.a.	426 , imine 487
6	KHMDS	i. -78 °C à t.a. ii. 488 -40 °C	426 , imine 487
7	KHMDS	i. -78 °C à t.a. ii. 488 -20 °C	426 , imine 487
8	KH	i. -78 °C à t.a. ii. 488 -20 °C	426, 488
9	KH	i. -78 °C à t.a. ii. PHCHO, -78 °C	Produit aldol

¹⁶³ Belletire J.L., Fry D.F. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4724.

Une des hypothèses qui permettrait d'expliquer ce manque de réactivité de l'énol sur l'oxaziridine **488** est la compétition qui pourrait exister entre l'addition sur l'oxygène électrophile et la déprotonation de l'un des hydrogènes acides de l'oxaziridine.

Afin d'éviter cette compétition, le dérivé 7,7-dichloro-oxaziridine **509**, connu pour effectuer, tout autant que l'oxaziridine **488**, l' α -hydroxylation des énoles a été synthétisé.¹⁶⁴ Ce réactif est construit en deux étapes au départ de la sulfonimine **487**, précédemment préparée à partir de CSA (Figure 146). La première étape implique l'ajout de 2,2 équivalents de base et de trois équivalents de *N*-chlorosuccinimide. La sulfonimine **508** est ensuite oxydée en oxaziridine **509** par du de *m*CPBA (Figure 163).

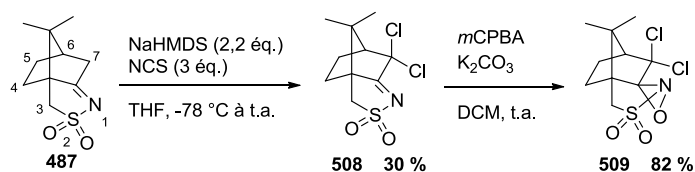


Figure 163 : Synthèse de l'oxaziridine dichlorée **509**

Nous avons dès lors essayé d'obtenir l' α -hydroxylactone **489** à l'aide de cette oxaziridine et de KHMDS (Figure 164). Plusieurs essais ont été réalisés mais sans jamais pouvoir obtenir de produit d'oxydation **489** désiré.

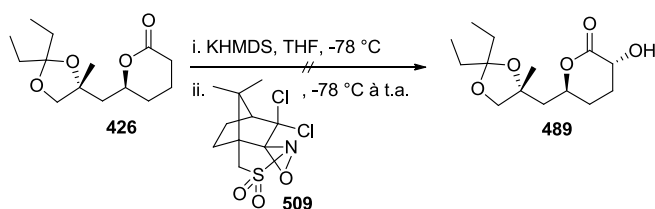


Figure 164 : Tentative d' α -hydroxylation de la lactone **426**

A ce stade de la synthèse, nous avons décidé de changer une fois de plus notre approche vers la construction de la lactone **423**. L'utilisation de l'oxaziridine de Davis s'est en effet montrée une méthodologie difficile à

¹⁶⁴ Davis F.A., Weismiller M.C., Murphy C.K., Reddy R.T., Chen B.-C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7274.

reproduire, et qui varie fort en fonction des substrats et des conditions de réaction.^{163a} De plus, les rendements obtenus avec ces méthodes sur les lactones dépassent rarement les 60 % alors que les excès énantiomériques peuvent aller de 17 % à 91 %.¹²⁵ Une cinquième route vers la lactone **423**, qui utilisera une autre approche pour le stéréocentre C7, est dès lors envisagée.

5.2.5 Cinquième route, l'aldéhydo-oléfine

Nous désirons donc former le stéréocentre C7 avant de générer la lactone, tout en restant le plus proche possible des routes synthétiques empruntées précédemment. Pour ce faire, nous envisageons d'obtenir la lactone **423** au départ du triol **510**. Ce triol serait obtenu par dihydroxylation asymétrique de Sharpless de l'oléfine terminale **511**. Cet adduit portant le diol C1-C2 serait quant à lui issu de l'ouverture de l'époxyde **512**, lui-même issu de l'iodocarbonatation sélective de l'alcool homoallylique **513**. Enfin, cet alcool **513** pourrait être synthétisé par méthallylation asymétrique du penténal (**514**) (Figure 165).

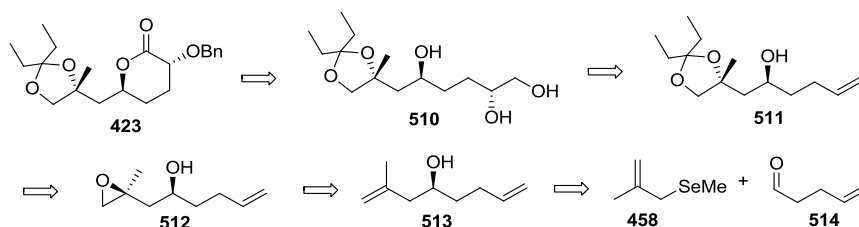


Figure 165 : Rétrosynthèse de la cinquième route vers la lactone **423**

La première étape de notre synthèse consiste en la formation du penténal (**514**). Pour ce faire, nous avons choisi de suivre une procédure développée dans notre groupe par Marianne Wiaux qui utilise le réarrangement de Claisen comme étape clé.¹⁶⁵ Ainsi, la mise en présence de l'alcool allylique (**515**), d'acétate de mercure et de triéthylèneglycol divinyléther (**516**) permet de former l'éther **517** qui se réarrange à haute température et fournit 60 % du produit **514** après distillation (Figure 166). L'utilisation du

¹⁶⁵ Wiaux M., *Thèse de doctorat*, UCL, 2002.

triéthylèneglycol divinyléther (**516**) comme source d'éther d'énol mène à la formation d'un alcool non volatile comme sous-produit et permet ainsi la distillation directe du produit à partir du brut de réaction.

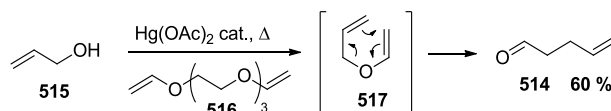


Figure 166 : Synthèse du pentènal

Il faut toutefois noter que cette réaction est particulièrement capricieuse et que le contrôle des paramètres de température et de temps de réaction sont des facteurs importants pour l'obtention du produit **514** avec une pureté satisfaisante.

Ensuite, la méthallylation asymétrique de cet aldéhyde a été réalisée grâce à notre méthode impliquant la formation du méthallyl-lithium au départ du séléniure **458** et sa transmétallation avec du DIP-Cl. Le produit d'allylation **513** est obtenu avec un rendement de 71 % et un excès énantiomérique de 90 %, basé sur la dérivatisation de cet alcool avec le naproxène (Figure 167).

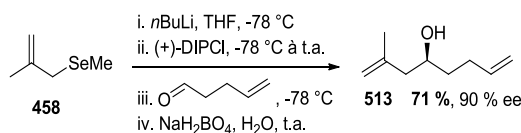


Figure 167 : Méthallylation asymétrique du pentènal

L'iodocarbonatation de l'alcool **513** portant deux fonctions alcène peut mener à la formation de deux produits, comme l'ont montré les travaux de Paul Bartlett sur ce type de composés.¹⁶⁶ L'équilibre qui s'établit entre l'alcoolate **518** et le carbonate **519** dans les conditions d'iodocarbonatation classique et la cyclisation préférentielle de l'alcoolate **518** mène à un mélange 2 pour 1 du tétrahydrofurane **520** et de l'iodocarbonate **521** (Figure 168).

¹⁶⁶ Bartlett P.A., Meadows J.D., Brown E.G., Morimoto A., Jernstedt K.K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4013.

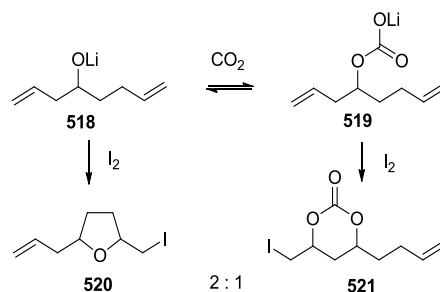


Figure 168 : iodocyclisation de l'alcoolate 518

La solution apportée par l'équipe de Paul Bartlett consiste à réaliser l'iodocarbonatation au départ du dérivé *tert*-butylcarbonate correspondant, supprimant ainsi l'équilibre entre l'alcoolate **518** et le carbonate **519**. Cette transformation s'est montrée être tant chémosélective que diastéréosélective et 69 % du produit de cyclisation **523** fût isolé avec un rapport diastéréoisomérique de 6,5 pour 1 (Figure 169).

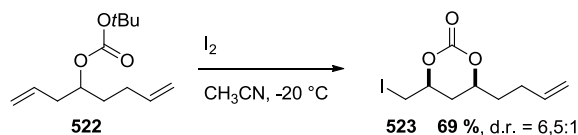


Figure 169 : Iodocarbonatation du *tert*-butylcarbonate 522

Nous avons cependant d'abord essayé les conditions utilisant le carbonate de lithium, espérant tirer profit de la présence de l'oléfine disubstituée de l'alcool **513**. Cette oléfine, plus riche, réagirait préférentiellement avec l'iode et permettrait ainsi de former le carbonate **524** plutôt que le tétrahydrofurane **525**. Malheureusement, un mélange des deux produits est observé avec un ratio de 1,5 pour 1 en faveur de **525** (Figure 170).

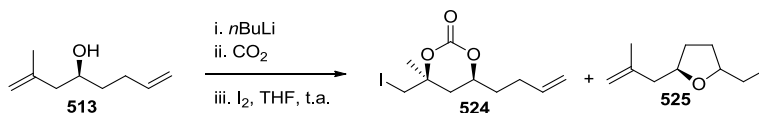


Figure 170 : Iodocarbonatation de l'alcool 513

Le *tert*-butylcarbonate **526** est donc synthétisé *via* l'addition de l'alcoolate de lithium sur un équivalent de Boc₂O, ce qui permet l'isolation du produit **526** avec 84 % de rendement (Figure 171).

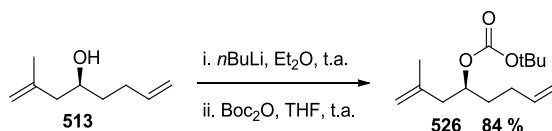


Figure 171 : Synthèse du *tert*-butylcarbonate **526**

L'addition d'iode à une solution du carbonate **526** dans l'acétonitrile à -40 °C a conduit à la formation du carbonate cyclique **527**, qui est directement transformé en époxyde **512** par addition d'hydroxyde de sodium dans le *tert*-butanol avec un rapport diastéréoisomérique supérieur à 95:5 (Figure 172). Par ailleurs, les conditions de réaction utilisées ici sont celles développées par Henry Howell, qui utilisa cette méthode pour la construction de la lactone du calcitriol.¹⁶⁷ Ce dernier a en effet décrit que des températures supérieures à -40 °C et des temps de réactions trop longs menaient à de plus faibles sélectivités pour la formation de ce genre d'iodocarbonates sous contrôle cinétique.

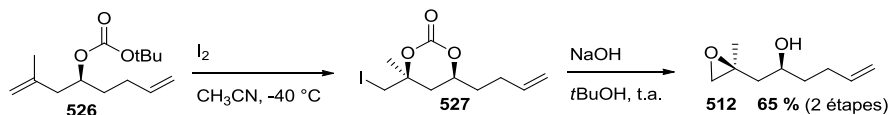


Figure 172 : Iodocarbonatation et formation de l'époxyde **512**

Ensuite, l'ouverture de cet époxyde en milieu acide est réalisée en utilisant cette fois-ci les conditions de Koji Nakanishi.¹⁶⁸ Nous espérons que celles-ci nous fourniraient un meilleur rendement que les 60 % obtenus précédemment avec la méthode de Kurt Faber. Malheureusement, bien que le produit **528** ait pu être isolé, le rendement de cette transformation n'excède pas 50 % (Figure 173).

¹⁶⁷ Brodfuerhrer P.R., Sapino C.Jr., Howell H.G. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2598.

¹⁶⁸ (a) Nakanishi K., Schooley D.A., Koreeda M., Dillon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1235. (b) Hanson R.M., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 25, 465.

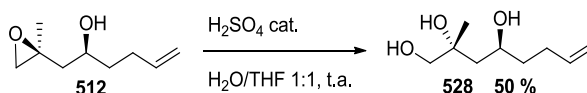


Figure 173 : Ouverture de l'époxyde **512**

Le triol **528** en main, la protection sélective du diol terminal en dioxolane **511** est réalisée à l'aide de 3,3-diméthoxypentane et de CSA dans le THF (Figure 174).

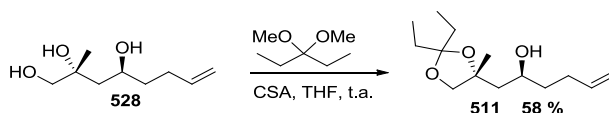


Figure 174 : Protection sélective du diol terminal

La formation du stéréocentre C7 du fragment *Ouest* par dihydroxylation asymétrique de l'alcène **511** est alors mise en œuvre. Pour ce faire, les conditions classiques de SAD sont appliquées à l'oléfine **511**, ce qui permet d'isoler le triol **510** sous forme d'un seul diastéréoisomère observable en RMN- ^1H avec 50 % de rendement (Figure 175).

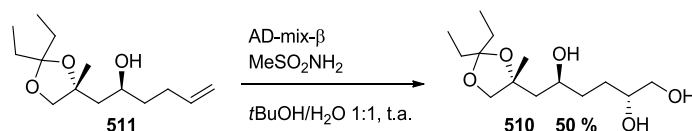


Figure 175 : Dihydroxylation asymétrique de l'oléfine **511**

Ensuite, une quantité catalytique de TEMPO, accompagnée d'un équivalent de *bis*-acétoxyiodobenzène, sont additionnés au triol **510** afin de former sélectivement l'aldéhyde sur l'alcool terminal. Ensuite, après deux heures de réaction, un second équivalent de BAIB est ajouté au milieu réactionnel pour former la lactone **489** au départ du lactol que nous espérons s'être préalablement formé (Figure 176). Malheureusement, le produit de cette réaction ne correspond pas à la lactone **489** désirée.

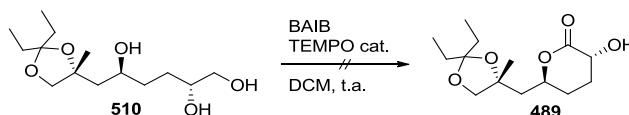


Figure 176 : Tentative d'oxydation du triol **510**

Nous avons dès lors décidé de protéger l'alcool C7 avant de réaliser l'oxydation en lactone. Pour ce faire, l'alcool **511** est d'abord silylé à l'aide de TBSCl dans la pyridine. Le produit **529** est obtenu avec 83 % de rendement après 12 heures de réaction (Figure 177).

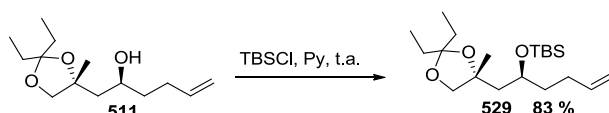


Figure 177 : Protection de l'alcool **511**

Ensuite, la dihydroxylation asymétrique de Sharpless est réalisée sur cet alcène **529**, permettant la formation du stéréocentre C7 avec une sélectivité suffisante que pour ne pas observer le diastéréoisomère minoritaire en RMN-¹H et RMN-¹³C. Le diol **530** est isolé avec un bon rendement de 83 % (Figure 178).

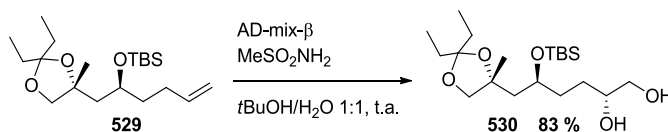


Figure 178 : Dihydroxylation asymétrique de l'alcène **529**

La protection sélective de l'alcool primaire avec un groupe silylé est alors effectuée grâce à l'addition de TBSCl, de triéthylamine et de DMAP dans la DMF, menant à l'isolation de 80 % du produit **531** (Figure 179).

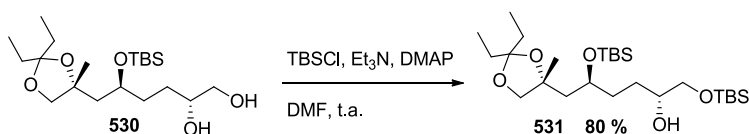


Figure 179 : Protection sélective de l'alcool terminal

L'alcool secondaire C7 est enfin protégé sous forme de son éther benzylique, groupe qui pourra être sélectivement ôté lors des dernières étapes de la construction de l'acide okadaïque. L'éther benzylique est isolé avec 50 % de rendement et 29 % de l'alcool de départ **531** est également récupéré (Figure 180). Enfin, l'addition d'un excès de TBAF au produit bis-

silylé conduit à la formation du diol **532** avec 25 % de rendement sur 2 étapes.

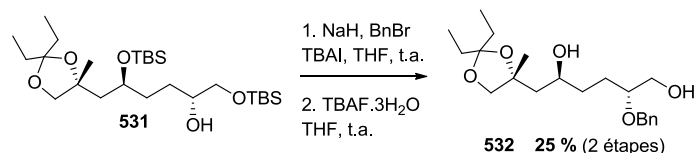


Figure 180 : Benzylation et désilylation de l'alcool **531**

Nous n'avons donc plus qu'à oxyder ce diol **532** en lactone **423** pour mettre fin à cette cinquième route synthétique. Pour ce faire, une quantité catalytique de TEMPO est additionnée à ce diol **532**, accompagné de trois équivalents de BAIB dans le DCM à température ambiante (Figure 181). Après 12 h de réaction, le produit de départ est entièrement consommé mais les produits isolés ne correspondent pas à la lactone **423**. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice et fournit deux fractions. La première fraction, minoritaire, semble correspondre à un produit de suroxydation. Le spectre RMN-¹³C montre clairement un signal à 207 ppm, ce qui correspond à la zone des aldéhydes et cétones. Cependant, le pic caractéristique des aldéhydes est absent en RMN-¹H. La seconde fraction pourrait quant à elle correspondre au lactol issu de l'oxydation de l'alcool primaire avec un signal en RMN-¹³C à 105 ppm correspondant à cette fonction.

Cette seconde fraction est à nouveau soumise aux mêmes conditions d'oxydation mais mène quantitativement au produit de suroxydation isolé dans la première fraction de la colonne précédente.



Figure 181 : Tentative d'oxydation du diol **532**

Ce résultat est particulièrement inattendu puisque cette transformation avait déjà été réalisée dans ces conditions avec un diol fort similaire. En effet, le diol **362** utilisé en 2011 par Craig Forsyth pour sa synthèse de ce

même fragment de l'acide okadaïque, avait pu être refermé dans ces conditions en lactone **363** correspondante (Figure 90).¹⁰⁶ L'encombrement stérique que procure la dioxolane pourrait expliquer le manque de réactivité de notre intermédiaire **532**. Par ailleurs, le lactol **49** décrit par Minoru Isobe fut lui aussi oxydé en lactone **27** pour la construction du fragment A2 de l'acide okadaïque (Figure 14).³⁶ Encore une fois, l'encombrement stérique plus important de notre intermédiaire pourrait expliquer cette différence de réactivité.

En conclusion, cette cinquième route ne nous a pas non plus permis d'obtenir la lactone **423** portant tous les centres nécessaires à la synthèse du fragment *Ouest* de l'acide okadaïque.

5.3 Couplage des fragments

Bien que n'ayant pas réussi à obtenir la lactone **423** possédant l'entière du squelette utile à la construction du fragment *Ouest* **398** de l'acide okadaïque (**1**), la lactone **426** permettrait tout de même de synthétiser un intermédiaire intéressant. En effet, le couplage de cette lactone avec le sélénure **424** conduirait à la construction du fragment *Ouest* de l'acide 7-déoxy-okadaïque (**256**) (Figure 62), composé naturel possédant des propriétés proches de son parent **1** et dont l'étude synthétique fût préalablement réalisée par le groupe de Craig Forsyth.^{86, 95, 99}

Pour ce faire, les conditions développées pour la formation du spirocétal modèle **421** sont appliquées à ces deux partenaires. Un léger excès de 2,1 équivalents de *n*BuLi sont additionnés à l'alcool homoallylique **424** dans le THF à -78 °C, suivi d'un équivalent de la lactone **426** (Figure 182). Le traitement acide aqueux subséquent permet de former le spirocétal **533** qui est isolé avec 33 % de rendement.

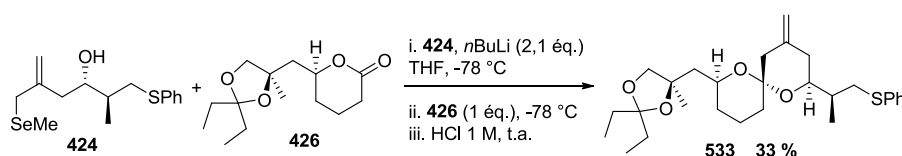


Figure 182 : Formation du spirocétal **533**

Ce rendement, relativement modeste, n'est cependant que légèrement inférieur à ceux obtenus pour les spirocétals modèles formés par Thomas Jacques (Figure 105). Par ailleurs, le sous-produit majoritaire observé pour cette transformation est identique à celui issu du modèle, à savoir l'alcool homoallylique **534** (Figure 183).

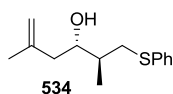


Figure 183 : Sous-produit majoritaire de la spirocétalisation

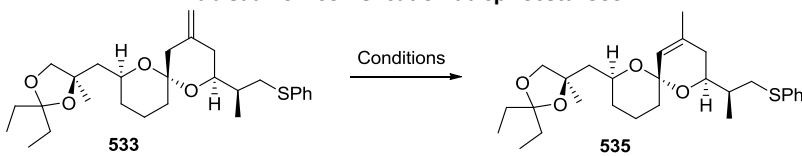
Le spirocétal **535**, issu de l'isomérisation de la double liaison *exo* en oléfine *endo* n'est cependant pas observé lors de cette séquence réactionnelle, même en présence d'un plus large excès de base.

Pour obtenir ce produit, nous avons dès lors soumis le spirocétal **533** aux conditions d'isomérisation développées pour le modèle **421** (Tableau 16). L'ajout d'une quantité catalytique de TMSOTf dans le CCl₄ ne permit cependant pas d'isomériser la double liaison (Entrée 1). Une plus grande quantité de cet acide de Lewis mena quant à elle à la dégradation du produit de départ, et ce même à une température moins élevée (Entrée 2 et 3). Le produit majoritairement obtenu dans ces conditions résulte de la déprotection du diéthylacétal tout en conservant une oléfine *exo*.

L'ajout de CSA dans l'éther, conditions utilisées par Yannick Quesnel dans notre groupe de recherche pour une transformation similaire, n'a pas non plus permis d'isoler le bicyclic **535** (Entrée 4).¹⁶⁹

Enfin, les conditions utilisées par Craig Forsyth pour l'isomérisation partielle de la double liaison *exo* d'un spirocétal similaire **326** (Figure 80) n'a mené à aucune transformation du produit **533** (Entrée 5).⁹⁸

¹⁶⁹ Quesnel Y., *rapport de stage post-doctoral*, UCL, 1998.

Tableau 16 : Isomérisation du spirocétal **533**


Entrée	Conditions	Résultat
1	TMSOTf (cat.), CCl ₄ , t.a.	Pas d'isomérisation
2	TMSOTf (stoechio.), CCl ₄ , t.a.	Dégradation
3	TMSOTf (stoechio.), CCl ₄ , -15 °C	Dégradation
4	CSA, Et ₂ O, t.a.	Pas d'isomérisation
5	APTS, <i>i</i> PrOH, t.a.	Pas d'isomérisation

En conclusion, bien que le bicycle spirocétal **533** du fragment *Ouest* de l'acide 7-déoxy-okadaïque (**256**) puisse être synthétisé avec succès à l'aide de notre méthodologie, l'isomérisation de la double liaison présente sur ce motif reste problématique.

6. Conclusions et perspectives

Au cours de cette thèse de doctorat, diverses voies synthétiques furent développées afin de préparer le fragment *Ouest* **398** de l'acide okadaïque (**1**).

Sur base des travaux d'Alain Krief et à l'aide de la méthodologie de synthèse de spirocétals de Thomas Jacques, un modèle **421** de ce fragment fut tout d'abord assemblé (Figure 184). Ce dernier implique la formation, au départ de sélénium métallique, d'un bloc de construction central de quatre carbones **409** portant deux fonctions séléniures allyliques. Ces fonctions peuvent être transformées séquentiellement en dérivés lithiés nucléophiles. De ce fait, lorsqu'un premier équivalent de *n*BuLi est additionné au diséléniure **409**, suivi de l'aldéhyde **434**, l'alcool homoallylique peut être isolé avec un bon rendement. Ensuite, la seconde fonction séléniure allylique est transformée en allyllithien sous l'action de *n*BuLi et additionné à la δ -valérolactone. Le cétodiol correspondant, formé

in situ, subit une double cyclisation intramoléculaire en conditions acides et mène au mélange des spirocétals **404** et **421**. Enfin, la double liaison *exo* présente sur le motif **421** est isomérisée quantitativement en oléfine *endo* à l'aide d'une quantité catalytique de TMSOTf.

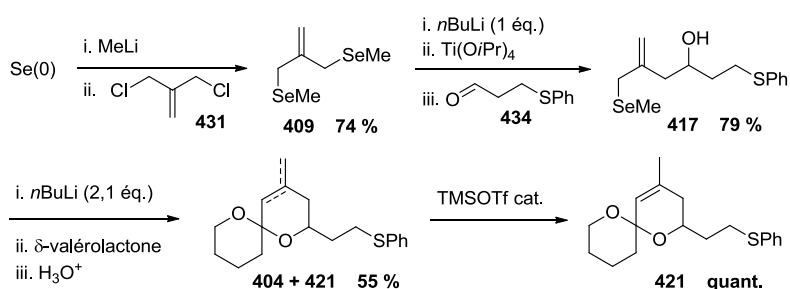


Figure 184 : Synthèse du modèle **421** du fragment *Ouest*

Ce motif spirocétal **421** contient le squelette principal du fragment *Ouest* **398** de l'acide okadaïque (**1**) que nous désirons donc former à l'aide de cette méthodologie.

Pour ce faire, la synthèse de l'alcool homoallylique **424**, premier partenaire de couplage nécessaire à cette approche, est réalisée au départ d'ester de Roche (*R*) **441** (Figure 185). Cet ester est tout d'abord transformé en aldéhyde **425** en trois étapes avec d'excellents rendements. Ensuite, une version énantiosélective de la méthallylation utilisée pour le modèle **421** est appliquée à cet aldéhyde au départ du diséniure **409** et à l'aide des dérivés de bore d'Herbert Brown. Des précautions particulières sont nécessaires lors de cette transformation afin d'obtenir le partenaire de couplage **424** avec un rapport diastéréomérique de 9 pour 1.

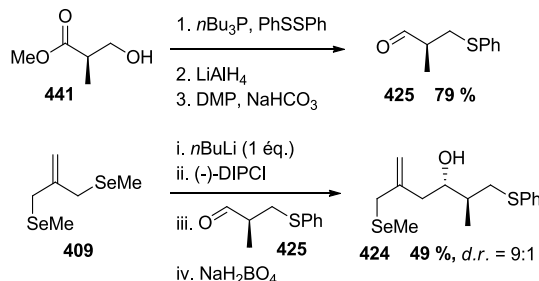
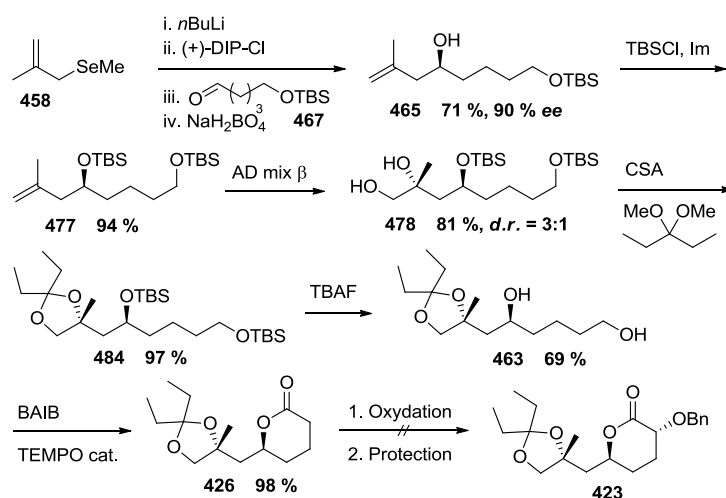


Figure 185 : Synthèse de l'alcool homoallylique **424** au départ d'ester de Roche

La synthèse de la lactone **423**, second partenaire nécessaire à la formation du spirocétal du fragment *Ouest* **398**, fût tout d'abord envisagée au départ de l'aldéhyde **467** (Figure 186). La transposition de la chimie des séléniures allyliques d'Alain Krief est effectuée avec succès pour le méthallylséléniure **458** et permet d'obtenir l'alcool homoallylique **465** avec à la fois un bon rendement et un très bon excès énantiomérique. La dihydroxylation asymétrique de Sharpless du dérivé protégé **477** permet ensuite de former l'alcool tertiaire avec une sélectivité modeste et conduit, après manipulation des groupes protecteurs, à la lactone **426**. L'oxydation de cette dernière à l'aide de l'oxaziridine de Davis est cependant problématique et la faible pureté optique de l'alcool tertiaire rend l'analyse de cette transformation difficile.

Figure 186 : Première route vers la lactone **423**

Une autre voie de synthèse fût alors testée pour former cette lactone **423**. Pour ce faire, la méthallylation asymétrique de l'aldéhyde **502** est d'abord mise en œuvre au départ du séléniure **458** (Figure 187). L'iodocarbonatation diastéréosélective de cet adduit permet ensuite d'isoler le carbonate **504** avec un très bon rendement et une excellente diastéréosélectivité. Ce dernier est ouvert par de l'hydroxyde de sodium et mène à l'époxyde **505** qui est enfin traité en conditions acides pour permettre la formation du triol **506**. Ce triol est enfin transformé en lactone

426, après quelques manipulations de groupes protecteurs, sous forme d'un seul énantiomère détectable en RMN.

Cependant, les divers essais réalisés pour transformer cette lactone **426** en son dérivé α -hydroxylé **423** se sont révélés infructueux. En effet, bien que de nombreuses bases et oxaziridines de Davis furent utilisées, aucune condition ne permit d'isoler le produit d'hydroxylation.

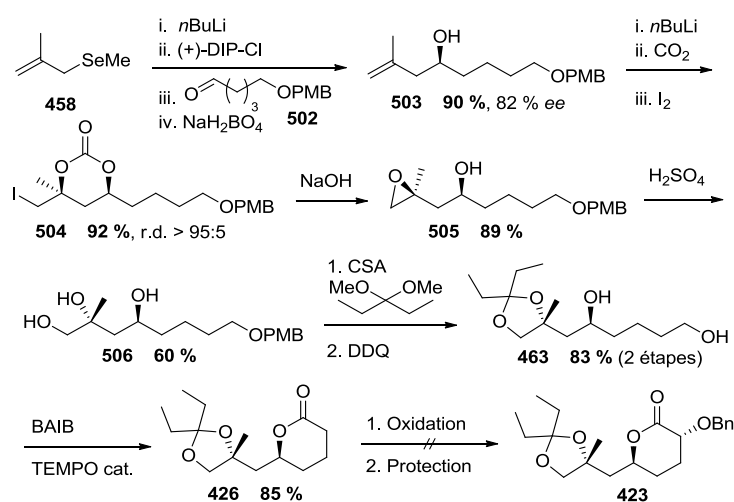


Figure 187 : Seconde route vers la lactone **423**

Une troisième voie de synthèse fût alors investiguée. Elle prévoit l'introduction du stéréocentre C7 problématique avant la cyclisation en lactone. Pour ce faire, la méthallylation asymétrique au départ du séléniure **458** est une nouvelle fois utilisée, sur le penténal **514**, et mène à l'alcool homoallylique **513** (Figure 188). L'iodocarbonatation chémosélective et stéréosélective de cet adduit est réalisé en deux étapes au travers de la formation du *tert*-butylcarbonate **526**. L'iodocarbonate **527** est alors transformé en époxyde **512** et ouvert en triol **528** à l'aide des conditions développées pour la seconde route vers la lactone **423**. Le diol terminal est ensuite protégé sous forme d'acétal et l'alcool secondaire en dérivé silylé **529**. La dihydroxylation asymétrique de Sharpless de la double liaison terminale permet alors de former le diol **530** possédant le stéréocentre C7 désiré pour la formation du fragment *Ouest* de l'acide okadaïque.

Malheureusement, le diol **532**, obtenu après quelques manipulations des groupes protecteurs, ne conduit pas à la lactone **423** dans nos conditions de cyclisation oxydantes.

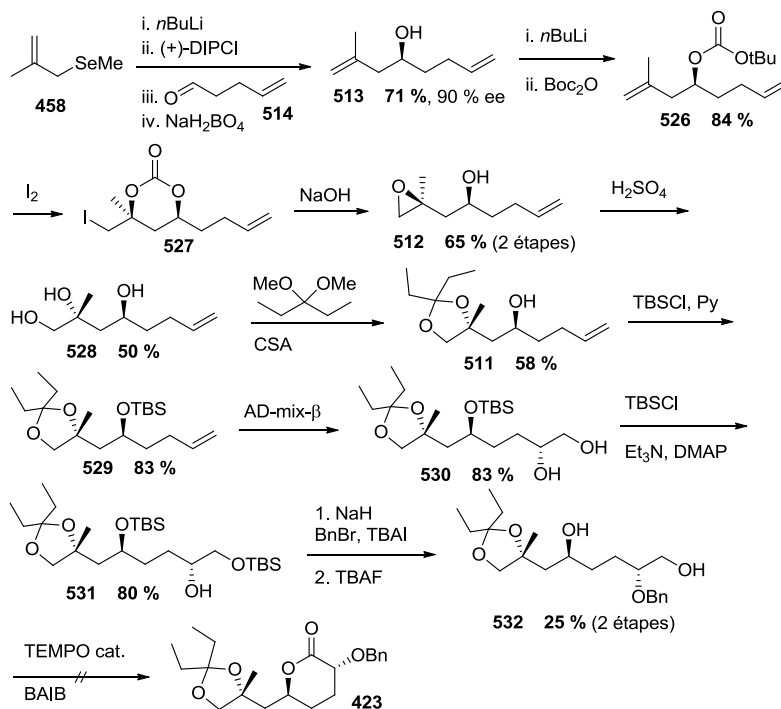


Figure 188 : Troisième route vers la lactone **423**

Bien que la lactone **423** ne put être obtenue à l'aide de nos différentes routes synthétiques, le couplage de l'alcool homoallylique **424** avec la lactone **426** conduisit néanmoins au spirocétal **533** correspondant au fragment *Ouest* de l'acide 7-déoxy-okadaïque (**256**) (Figure 189).

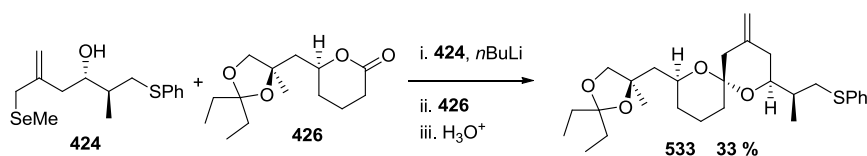


Figure 189 : Synthèse du spirocétal **533**

La formation de ce bicycle montre par ailleurs la pertinence de la route que nous avons choisie pour la synthèse totale de l'acide okadaïque.

Cependant, les différents tests effectués pour conduire à l'isomérisation de la double liaison *exo* de ce bicyclic **533** ne permirent pas d'obtenir le produit **534** désiré (Figure 190).

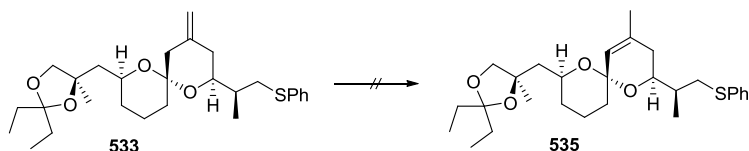


Figure 190 : Isomérisation de la double liaison du spirocétal **533**

Pour conclure, le bicyclic **533**, fragment *Ouest* de l'acide 7-déoxy-okadaïque (**256**) a été construit à l'aide d'une synthèse convergente impliquant l'union de l'alcool homoallylique **424** et de la lactone **426** (Figure 191). Ces derniers sont synthétisés respectivement en 4 étapes avec un rendement de 39 % au départ d'ester de Roche (*R*) **441** et en 7 étapes au départ de l'aldéhyde **502** avec 31 % de rendement. Leur couplage s'effectue quant à lui avec 33 % de rendement et confère un rendement global de 10 % pour la synthèse de ce fragment.

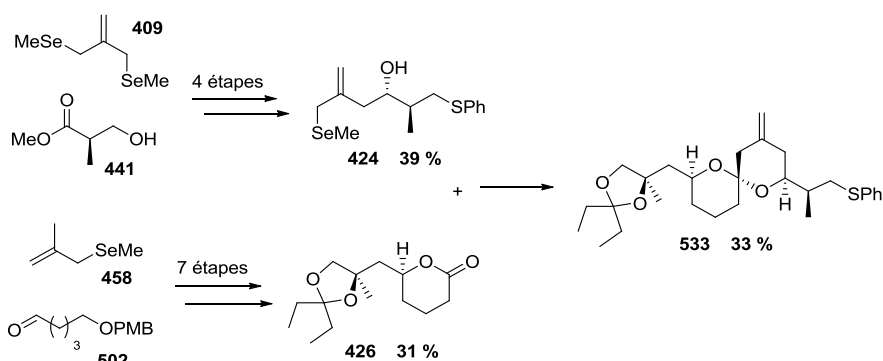


Figure 191 : Synthèse du fragment *Ouest* de l'acide 7-déoxy-okadaïque

Afin de compléter cette approche vers la synthèse totale du produit naturel **256**, deux étapes sont encore nécessaires avant de pouvoir coupler ce fragment au reste du squelette du polyéther désiré.

Tout d'abord, des conditions permettant d'isomériser la double liaison *exo* du bicyclic **533** devront être trouvées pour compléter la construction du

squelette de ce fragment. Ensuite, l'oxydation du sulfure en sulfone devra être réalisée pour permettre l'oléfination de Julia entre ce fragment et un dérivé aldéhydique du reste du squelette du produit naturel. Le protocole de Reich-Ley, impliquant l'addition de PhSeSePh et d'eau oxygénée, fut déjà utilisé sur des produits similaires et est donc envisagé pour cette transformation.¹⁷⁰

De plus, afin d'obtenir le fragment *Ouest* **398** de l'acide okadaïque (**1**), certaines options sont encore à envisager.

Tout d'abord, il existe d'autres méthodes permettant de réaliser l' α -hydroxylation de composés carbonylés. Parmi celles-ci, le complexe de molybdène MoO₅.Py.HMPA (MoOPH), développé par Edwin Vedejs, permettrait d'obtenir le produit **489** au départ de la lactone **426**, en espérant que la sélectivité faciale soit en faveur de l'hydroxyle α (Figure 192).¹⁷¹

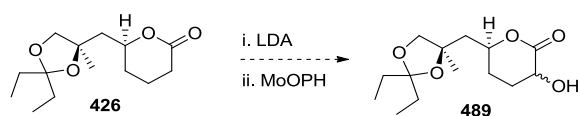


Figure 192 : α -hydroxylation à l'aide du réactif de Vedejs

Une autre alternative impliquerait la formation de l'éther d'énol silylé **536** de la lactone **426** suivie de la dihydroxylation asymétrique de Sharpless de cet adduit (Figure 193). Cette méthode a en effet déjà permis la formation d' α -hydroxycétone et pourrait peut-être être étendue aux lactones.¹⁷²

¹⁷⁰ (a) Reich H.J., Chow F., Peake S.L. *Synthesis* **1978**, 299. (b) Edwards M.P., Ley S.V., Lister S.G., Palmer B.D., Williams D.J. *J. Org. Chem.* **1956**, 49, 3503 (c) Markó I.E., Mekhalfia A., Murphy F., Bayston D.J., Bailey M., Janousek Z., Dolan S. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 69, 565.

¹⁷¹ (a) Vedejs E., Engler D.A., Telschow J.E. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 188. (b) Thurkauf A., Tius M.A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1593.

¹⁷² (a) Hashiyama T., Morikawa K., Sharpless K.B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5067. (b) Lukas R.J., Muresan A.Z., Damaj M.I., Blough B.E., Huang X., Navarro H.A., Mascarella S.W., Eaton J.B., Marxer-Miller S.K., Carroll F.I. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4731.

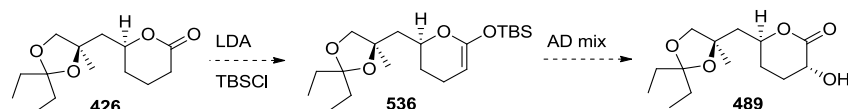


Figure 193 : Dihydroxylation asymétrique vers l'hydroxylactone 489

Par ailleurs, si l' α -hydroxylation de la lactone **426** ne mène pas à la lactone **423**, il serait intéressant d'essayer de diminuer l'encombrement stérique du diol **532**, synthétisé lors de la cinquième route vers cette lactone, en faisant varier les groupes protecteurs du diol terminal (Figure 194).

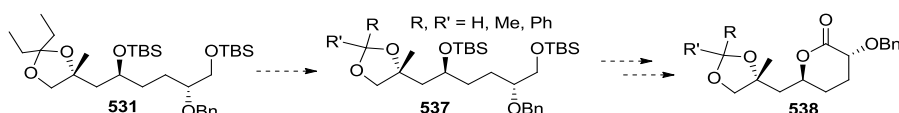


Figure 194 : Echange de groupe protecteur du diol terminal

Enfin, si des conditions d'oxydation étaient trouvées pour permettre la transformation du diol **532** en lactone **423**, une route alternative serait à envisager pour la synthèse de ce diol. En effet, puisque les alcools homométhallyliques semblent présenter un contre-exemple des règles empiriques régissant la sélectivité faciale de la dihydroxylation asymétrique de Sharpless, l'addition d'AD-mix- β au diène **513** permettrait d'obtenir le pentaol **539** (Figure 195). Ce dernier pourrait alors être transformé en diol **532** en cinq étapes et permettrait de raccourcir notre route vers le fragment *Ouest* **398** de l'acide okadaïque de quelques étapes.

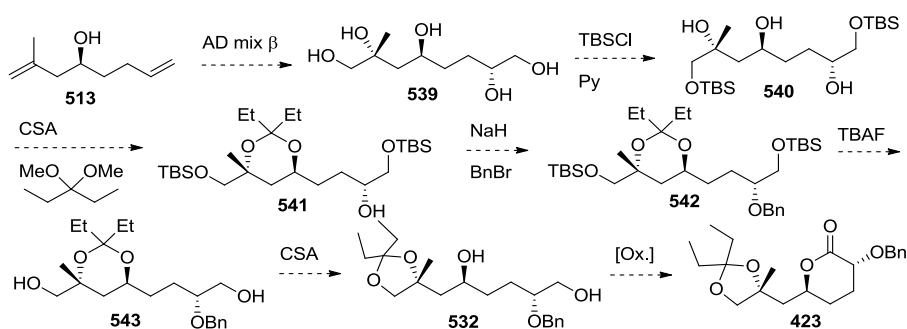


Figure 195 : Nouvelle voie vers la lactone 423

Chapitre 3

Synthèse d'un modèle du fragment *Central*

1. Approche rétrosynthétique globale

Issu de notre découpe en trois fragments *Ouest*, *Central* et *Est*, le fragment *Central* **399** correspond au squelette C15-C27 de l'acide okadaïque (**1**). Sa structure comprend trois hétérocycles oxygénés contigus dont une *trans*-décaline attachée à un tétrahydrofurane formant un spirocétal [5,4] (Figure 196).

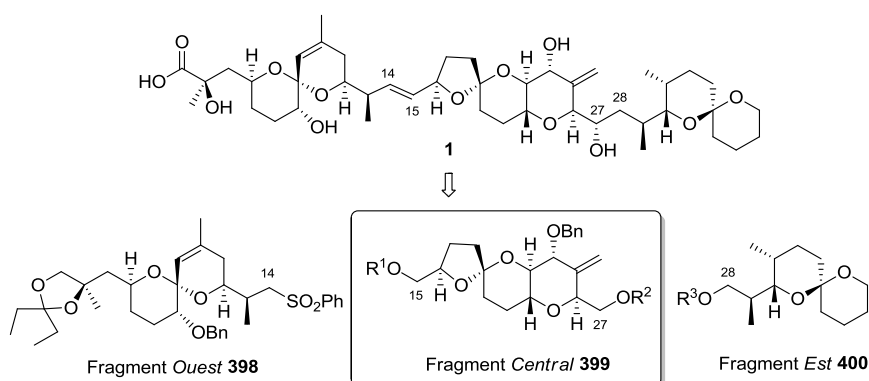


Figure 196 : Approche rétrosynthétique globale

Le couplage de ces fragments est envisagé en commençant par la formation du lien C27-C28 via l'attaque d'un dérivé organométallique du fragment *Est* **400** sur un aldéhyde C27 du fragment *Central*. La création du lien C14-C15 se ferait, quant à elle, grâce à une réaction de Julia entre la sulfone C14 du fragment *Ouest* **398** et un dérivé aldéhyde C15 du squelette C15-C38 nouvellement formé.

De ce fait, le fragment *Central* **399** devra porter des groupes protecteurs sur les alcools C15 et C27 pouvant être sélectivement enlevés afin de pouvoir former successivement les aldéhydes correspondants et permettre la construction du squelette du polyéther **1**.

2. Travaux précédents

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 1, notre groupe de recherche s'est déjà intéressé à ce fragment de l'acide okadaïque.⁴⁵ Un modèle racémique de la *trans*-décaline fût construit au travers de la méthodologie ISMS développée dans notre laboratoire. Cette méthodologie a permis de construire le dihydropyrane *trans* **120** qui fût ensuite transformé en décaline **121** (Figure 197).

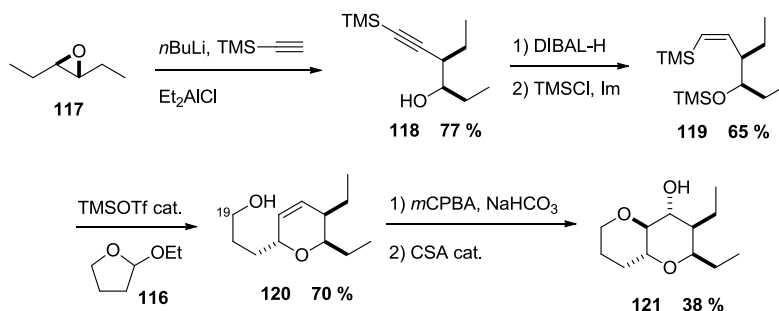


Figure 197 : Synthèse du modèle racémique du fragment *Central*

Cependant, un examen plus approfondi des données spectroscopiques du produit **121** révéla quelques années plus tard que l'époxyde dérivé du dihydropyrane **120** qui avait réagi n'était pas celui donnant accès à la *trans*-décaline **121**, mais bien son diastéréoisomère produisant la *cis*-décaline **549** (Figure 198). Cette observation peut être rationalisée par l'analyse des différents états de transition possibles pour cette transformation.

De fait, dans le cas de l'époxyde α **544**, deux voies peuvent mener à la formation d'un bicyclic par ouverture de l'époxyde. La voie **a** est rendue peu probable pour des raisons stériques puisque qu'il serait difficile pour l'alcool de réaliser une approche à 180° sur la liaison C-O à briser, qui plus

est dans un environnement stériquement encombré par la présence d'un éthyle axial. La voie **b** quant à elle ne respecte pas les règles de Fürst-Plattner et nécessiterait la formation d'un intermédiaire bateau croisé pour former le produit d'ouverture de l'époxyde.¹⁷³

L'époxyde β **545** peut lui aussi emprunter deux chemins différents. La voie **c** va à l'encontre des règles de Fürst-Plattner et mènerait à la formation du bateau croisé **548**. Enfin, la voie **d** est stériquement accessible et mène au produit **549** *via* un intermédiaire chaise.

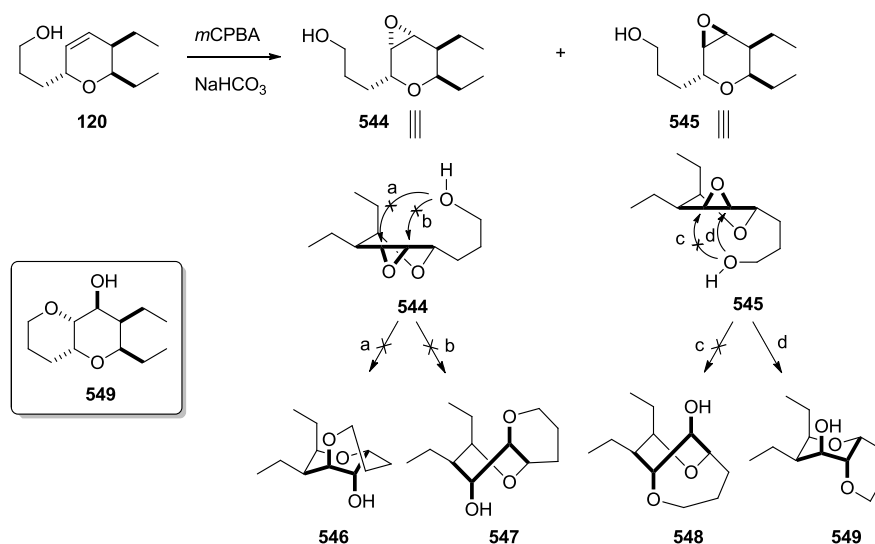


Figure 198 : Formation de la décaline **549**

Par ailleurs, toujours sur base des règles de Fürst-Plattner, l'addition d'un nucléophile oxygéné externe sur ce mélange d'époxyde α et β mènerait à un mélange des produits d'ouvertures *trans* **552** et **555** (Figure 199). Cependant, la configuration des centres nouvellement formés

¹⁷³ Les règles de Fürst-Plattner, aussi connues sous le nom d'effet trans-diaxial, décrivent l'addition stéréosélective de nucléophiles sur les dérivés de cyclohexène. (a) Fürst A., Plattner P.A. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275. (b) Kirby A.J. in *Stereoelectronic Effects*, New York: Oxford Science Publications, **2002**, p 54.

correspondrait à la stéréochimie inverse de celle désirée pour l'acide okadaïque.

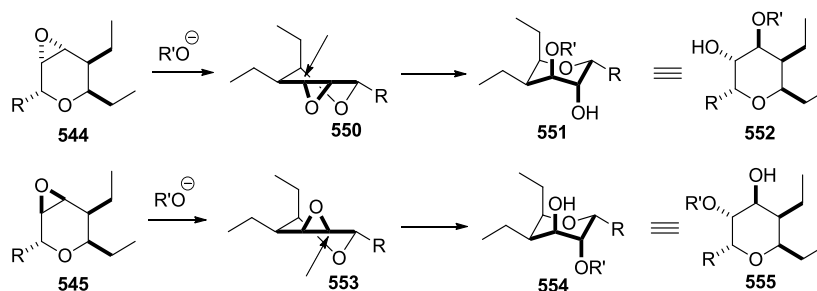


Figure 199 : Addition de nucléophile externe sur le mélange d'époxyde α et β

Ces observations nous poussèrent à revoir notre approche pour la synthèse de ce fragment de l'acide okadaïque.

3. Rétrosynthèse du fragment *Central*

La nouvelle approche que nous envisageons pour le fragment Central **399** s'appuie néanmoins toujours sur la méthode ISMS développée au sein de notre laboratoire. Le squelette final de ce fragment serait obtenu à partir du tricycle **556**, en inversant l'alcool libre et en réalisant l'élimination du sulfoxyde ou sélénioxyde C41 (Figure 200). Le tricycle **556** serait quant à lui obtenu via la spirocétalisation en conditions thermodynamiques du céto-triol **557**, ce qui permettrait le contrôle du centre spiro C19.

Le diol présent sur le tétrahydropyrane **557** proviendrait de la dihydroxylation asymétrique du dihydropyrane **558**, lui-même issu de la condensation ISMS du vinylsilane **560** et de l'aldéhyde **559**.

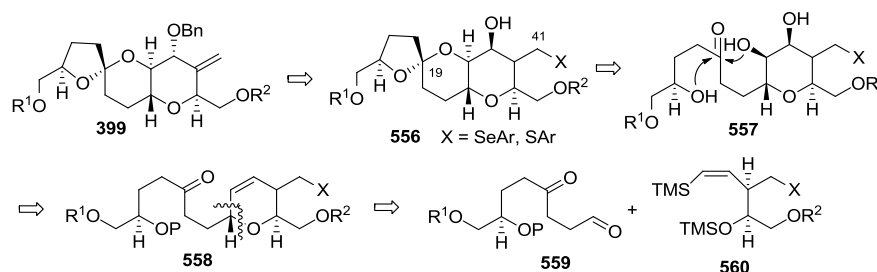


Figure 200 : Rétrosynthèse du fragment *Central*

Afin d'étudier la faisabilité de cette approche synthétique, nous envisageons d'abord de réaliser un modèle du dihydropyrane **558** afin d'étudier sa réactivité pour la formation du tricycle oxygéné. Ceci fût l'objectif du mémoire de Marion Peeters, courageuse étudiante que j'ai eu le plaisir d'encadrer durant son travail de fin d'étude.¹⁷⁴ Les résultats repris dans ce chapitre sont en grande partie le fruit de son acharnement.

4. Synthèse du dihydropyrane modèle

La synthèse du modèle du fragment central **561** passe tout d'abord par la formation du vinylsilane **562**, que nous envisageons de former au départ de l'époxyde **564** (Figure 201).

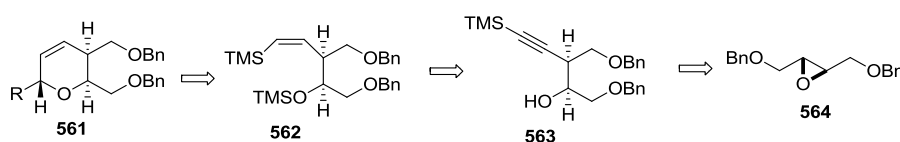


Figure 201 : Rétrosynthèse du dihydropyrane **561**

4.1 Synthèse de l'époxyde

Le 1,4-butyndiol (**565**), réactif peu onéreux, est choisi comme produit de départ pour cette approche. La séquence la plus courte menant à l'époxyde

¹⁷⁴ Peeters M. *Mémoire de maîtrise*, UCL, 2013.

564 impliquerait une dibenzylation, une réduction et enfin une époxydation.

Cependant, la faible solubilité du diol **565** dans les solvants organiques rend sa double benzylation difficile. Par ailleurs, la réduction du dérivé dibenzylé ainsi que celle du diol à l'aide de LiAlH_4 ne nous a pas fourni de bons résultats (Figure 202).

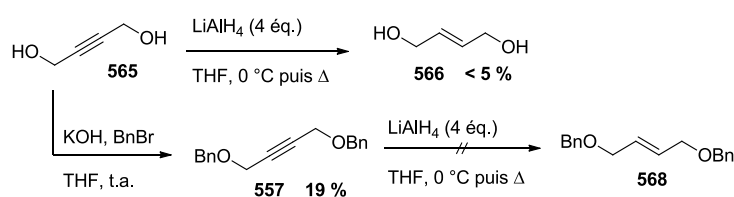


Figure 202 : Dibenzylation et réduction du 1,4-butynediol

La monobenzylation du diol **565** s'est quant à elle révélée plus efficace, particulièrement lorsque que l'eau est utilisé comme solvant (Figure 203).¹⁷⁵

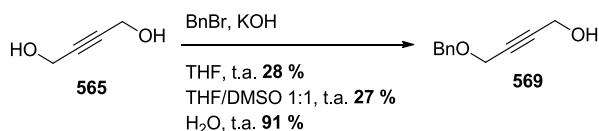


Figure 203 : Monobenzylation du 1,4-butynediol

Ensuite, l'ajout de Red-Al ($\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$) à l'alcool propargylique **569** a permis d'obtenir l'alcool homoallylique **572** avec un contrôle total de la géométrie de la double liaison et un très bon rendement (Figure 204).¹⁷⁶

¹⁷⁵ Citron C.A., Brock N.L., Rabe P., Dickschat J.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4053.

¹⁷⁶ Sellès P., Lett R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4621.

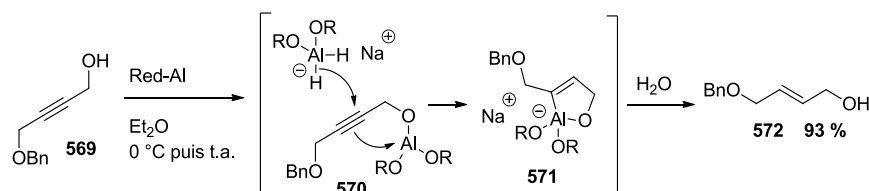
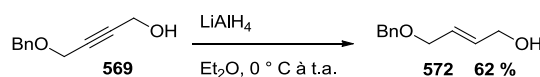
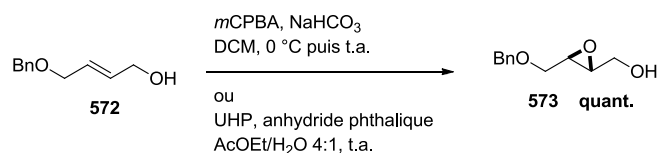


Figure 204 : Réduction de l'alcool propargylique avec Red-Al

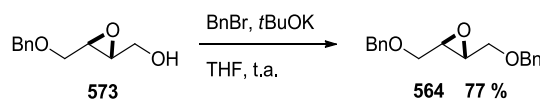
Cette transformation peut aussi s'effectuer à l'aide de LiAlH_4 , réactif bien moins dispendieux que le Red-Al, mais avec un rendement moins élevé (Figure 205).


 Figure 205 : Réduction de l'alcool propargylique 569 par LiAlH_4

Par après, l'époxydation de cet alcool allylique **572** est effectuée via deux méthodes distinctes. L'utilisation de *m*CPBA et de NaHCO_3 dans le DCM fournit quantitativement l'époxyde **573**, tout comme le font deux équivalents d'UHP (complexe d'urée-peroxyde d'hydrogène) et d'anhydride phthalique (Figure 206).¹⁷⁷


 Figure 206 : Epoxydation de l'alcool homoallylique **572**

Enfin, après une courte optimisation, la seconde benzylation, dans des conditions évitant le réarrangement de Payne, mène à l'époxyde dibenzylé **564** avec un bon rendement (Figure 207).


 Figure 207 : Seconde benzylation de l'alcool **573**

¹⁷⁷ Cooper M.S., Heaney H., Newbold A.J., Sanderson W.R. *Synlett* **1990**, 1990, 533.

4.2 Synthèse du vinylsilane

Cet époxyde **564** en main, nous nous sommes alors intéressés à l'introduction des deux carbones manquant, nécessaires à la construction du vinylsilane **562**. L'ouverture de l'époxyde à l'aide d'un anion dérivé du triméthylsilylacétylène (**574**) devrait nous mener uniquement au produit **563** désiré grâce à la symétrie C2 de l'époxyde.

Pour ce faire, nous avons tout d'abord reproduit les conditions décrites par notre groupe pour cette transformation (Figure 208).⁴⁵ Cependant, quelle que soit la température à laquelle la réaction est menée, l'époxyde **564** est récupéré en fin de réaction.

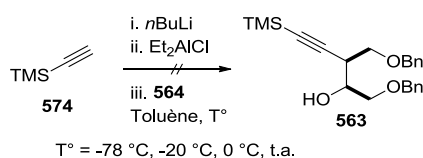


Figure 208 : Essais d'ouverture de l'époxyde **564**

Face à ce manque de réactivité de l'époxyde **564**, nous avons tenté diverses approches pour obtenir le produit d'ouverture **563** recherché (Tableau 17). Tout d'abord, nous avons ajouté du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis au dérivé lithié de l'acétylène, avant et après l'addition de l'époxyde ainsi que dans différents solvants (Entrées 1 à 3).¹⁷⁸ L'époxyde de départ est récupéré dans tous les cas. Par ailleurs, nous n'avons pas augmenté la température de réaction pour ces deux expériences à cause du trimère de bore **576** dont la formation est décrite dans ces conditions lorsque la température dépasse -78 °C (Figure 209).¹⁷⁹

Nous avons ensuite ajouté un équivalent d'HMPA afin de complexer l'ion lithium et ainsi réaliser une meilleure séparation des charges pour augmenter la nucléophilie de l'acétylène, sans succès (Entrée 4).

¹⁷⁸ Yamaguchi M., Hirao I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 391.

¹⁷⁹ Yamaguchi M., Noyobayashi Y., Hirao I. *Tetrahedron* **1984**, 40, 4261.

Nous avons aussi rajouté du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ après formation de l'acétylénure d'aluminium à -78°C et à -40°C (Entrées 5 et 6).¹⁸⁰ L'époxyde est encore une fois récupéré en fin de réaction lorsque celle-ci est menée à -78°C et l'on isole le produit d'addition de l'ion chlorure **575** à -40°C .

Enfin, l'ajout de triméthylaluminium permet de générer le complexe ate d'aluminium, plus réactif, et d'isoler le produit d'ouverture **573** avec un bon rendement.¹⁸¹

 Tableau 17 : Ouverture de l'époxyde **564**


Entrée	Conditions	Résultat
1	i. <i>n</i> BuLi ii. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ iii. 564 THF, -78°C	0 %
2	i. <i>n</i> BuLi ii. 564 iii. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ THF, -78°C	0 %
3	i. <i>n</i> BuLi ii. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ iii. 564 Tol, -78°C	0 %
4	i. <i>n</i> BuLi ii. HMPA iii. 564 THF, -78°C à 40°C	0 %
5	i. <i>n</i> BuLi ii. Et_2AlCl iii. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ iv. 564 Et_2O , -78°C à t.a.	0 %
6	i. <i>n</i> BuLi ii. Et_2AlCl iii. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ iv. 564 Et_2O , -40°C à t.a.	0 %*
7	i. <i>n</i> BuLi ii. AlMe_3 iii. 564 Tol 0°C à 50°C	88 %

* Formation du produit **575**.


 Figure 209 : Sous-produit de la réaction d'ouverture de l'époxyde **564**

Nous avons ensuite voulu réduire cet alcyne **563** en vinylsilane **577** afin de pouvoir réaliser la condensation ISMS et aboutir au dihydropyrane modèle du fragment *Central*. Pour ce faire, divers réducteurs connus pour effectuer

¹⁸⁰ Alexakis A., Jachiet D. *Tetrahedron* **1989**, 45, 6197.

¹⁸¹ (a) Skrydstrup T., Bénéchie M., Khuong-Huu F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7145.
 (b) Bastin R., Dale J.W., Edwards M.G., Papillon J.P.N., Webb M.R., Taylor R.J.K. *Tetrahedron* **2011**, 67, 10026.

ce type de transformation furent mis en présence de l'alcyne **563** (Tableau 18).

Tout d'abord, l'hydroboration de ce dérivé n'a pas permis de réduire la triple liaison et le produit de départ est récupéré quantitativement en fin de réaction (Entrées 1 et 2).

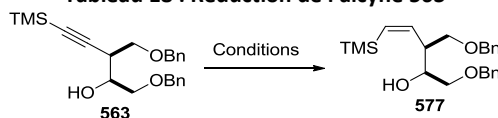
Ensuite, nous avons additionné 2,2 équivalents de DIBAL-H au composé **563**. Bien que cette procédure ait déjà été utilisée dans notre groupe pour des transformations similaires, le produit de départ fût récupéré en fin de réaction (Entrée 3). Par ailleurs, lorsque nous avons augmenté la quantité d'hydrure jusqu'à trois ou quatre équivalents, un produit de débenzylation apparaît (Entrées 4 et 5). Les données spectroscopiques de ce produit de monodébenzylation ne nous permirent cependant pas de déterminer quel groupe benzylique est clivé dans ces conditions.

La réduction de l'alcyne par de l'hydrogène, en présence du catalyseur de Lindlar, nous permettrait d'obtenir l'alcène *Z* sans hydrogénolyser les groupes benzylés.¹⁵⁷ Malheureusement, l'alcool **563** est encore récupéré en fin de réaction (Entrée 6).

L'utilisation d'une quantité catalytique du complexe de Nickel P2 développé par Herbert Brown a permis d'observer des traces du produit de réduction **577** (Entrée 7).¹⁸² Lorsque des quantités stœchiométriques de tous les réactifs sont engagées, l'alcène **577** est isolé avec 10 % de rendement (Entrée 8). Enfin, lorsque l'hydrogène gazeux est introduit dans le milieu réactionnel au travers d'un fritté plongé dans la solution, la conversion est complète après quelques heures et 81 % du produit réduit **573** est isolé (Entrée 9).

¹⁸² (a) Brown C.A., Brown H.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1005. (b) Brown C.A., Ahuja V.K. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226.

Tableau 18 : Réduction de l'alcyne 563



Entrée	Conditions	Résultat
1	BH ₃ ·THF, cyclohexène, THF, 0 °C puis t.a.	0 %
2	BH ₃ ·DMS, cyclohexène, THF, 0 °C puis t.a.	0 %
3	DIBAL-H (2,2 éq.), Et ₂ O, 0 °C puis reflux	0 %
4	DIBAL-H (3 éq.), Et ₂ O, 0 °C puis reflux	0 % (diol)
5	DIBAL-H (4 éq.), Et ₂ O, 0 °C puis reflux	0 % (diol)
6	H ₂ , catalyseur de Lindlar, EtOH, t.a.	0 %
7	H ₂ , Ni(OAc) ₂ , NaBH ₄ , EDA, EtOH, t.a. (cata.)	0 %
8	H ₂ , Ni(OAc) ₂ , NaBH ₄ , EDA, EtOH, t.a. (stœchio.)	10 %
9	H ₂ [*] , Ni(OAc) ₂ , NaBH ₄ , EDA, EtOH, t.a. (stœchio.)	81 %

* L'hydrogène est introduit en solution au travers d'un fritté

Finalement, l'étherification de l'alcool **577** en triméthylsilyléther **562** est effectuée dans les conditions standards avec un très bon rendement (Figure 210).

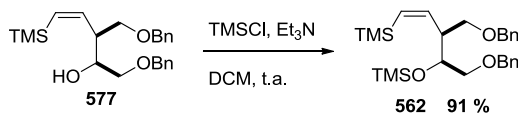


Figure 210 : Étherification de l'alcool 577

4.3 Synthèse du dihydropyrane

Afin d'obtenir le dihydropyrane **578** modèle du fragment *Central* de l'acide okadaïque, nous avons reproduit les conditions décrites par notre groupe pour cette annélation. Nous avons mis en présence le vinylsilane **562** avec le dihydrocinnamaldéhyde ainsi qu'avec une quantité catalytique de TMSOTf dans le DCM à -78 °C (Figure 211). Le milieu est extrait après avoir été réchauffé à 0 °C pendant une heure et permet l'isolation du dihydropyrane **578** avec 80 % de rendement sous forme d'un diastéréoisomère. La configuration relative entre les différents substituants n'a cependant pas encore pu être déterminée avec certitude.

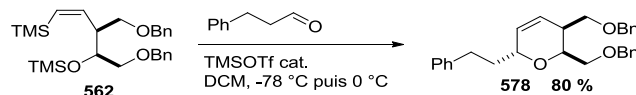


Figure 211 : Formation du dihydropyran **578** par condensation ISMS

5. Conclusions et perspectives

Le dihydropyran **578**, modèle du fragment *Central* de l'acide okadaïque a été synthétisé en 8 étapes avec de bons rendements tout au long de la séquence (Figure 212). Les réactifs utilisés sont par ailleurs peu onéreux et l'utilisation de blocs de construction ne provenant pas du *chiral pool* en fait une approche aisément ajustable.

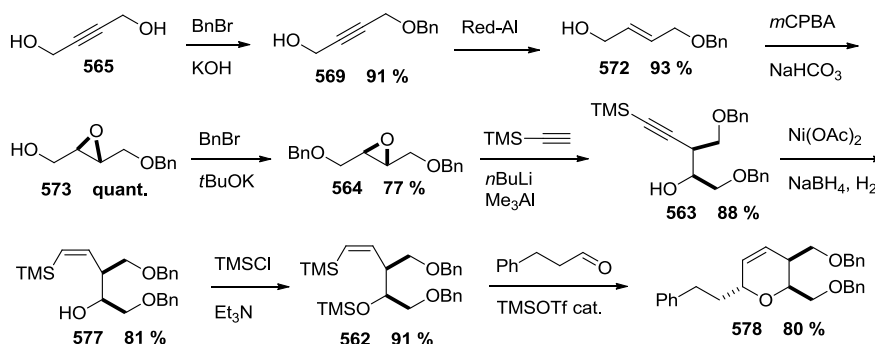


Figure 212 : Synthèse du dihydropyran **578**

La stéréochimie relative de cet hétérocycle reste cependant à déterminer, tout comme l'étude de sa réactivité face à la dihydroxylation vers le tricycle du squelette de l'acide okadaïque.

Ces investigations figurent parmi les objectifs de la thèse de Jean-François Body, qui a commencé un doctorat au sein de notre groupe en 2014.¹⁸³ L'objectif de sa recherche est d'étudier les différents paramètres de la réaction ISMS pour la formation de dihydropyranes *cis* et *trans* et d'appliquer cette méthodologie à la construction du fragment *Central* **399** de l'acide okadaïque (**1**). Pour l'aider dans cette tâche, Damien Dewez

¹⁸³ Body J.-F. *Thèse de doctorat*, UCL, en cours.

réalisa son travail de fin d'étude sous sa supervision et construisit divers dihydropyranes qu'il soumit aux conditions de dihydroxylation.¹⁸⁴

Ils construisirent tout d'abord le dihydropyrane **579** de manière énantiosélective en utilisant notre route synthétique mais en remplaçant l'époxydation par celle asymétrique de Barry Sharpless (Figure 213).¹⁸⁵

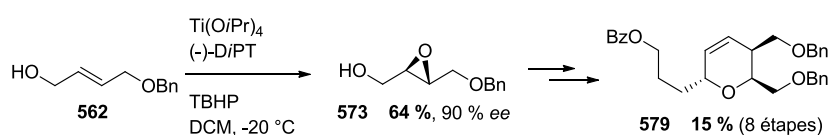


Figure 213 : Synthèse énantiosélective du dihydropyrane **579** par Damien Dewez

La dihydroxylation de ce composé dans les conditions d'Upjohn a ensuite fournis les diols **580** et **581** avec un rapport de 3 pour 1 en faveur du diol α (Figure 214).

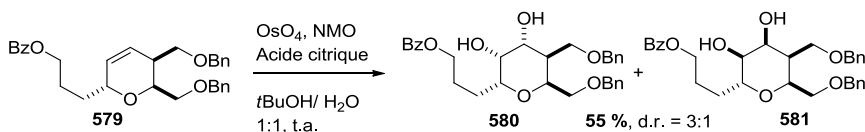


Figure 214 : Dihydroxylation du dihydropyrane **579**

La stéréochimie du diol majoritaire **580** est cependant opposée à celle requise pour la construction du fragment *Central* de l'acide okadaïque. Il serait toutefois possible de l'inverser en utilisant le protocole de dihydroxylation asymétrique de Sharpless, bien que celui-ci soit décrit comme peu efficace pour les oléfines *cis*-1,2-disubstituées.¹⁵⁰

Ensuite, si le produit de dihydroxylation est obtenu avec de bonnes sélectivités, il nous faudra appliquer ces conditions à un dihydropyrane possédant toutes les fonctionnalités nécessaires à notre fragment **399** de l'acide okadaïque. Pour construire ce dernier, nous pourrions nous appuyer sur les travaux de Masaaki Miyashita qui travailla à l'ouverture

¹⁸⁴ Dewez D. *Mémoire de Maitrise*, UCL, **2015**.

¹⁸⁵ Katsuki T., Sharpless K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.

stéréospécifique d'époxysulfures à l'aide de différents nucléophiles basés sur l'aluminium.¹⁸⁶

Parmi ses travaux, l'addition d'un acétylénure d'aluminium lui permit d'obtenir l'alcyne **584** avec un bon rendement et une bonne sélectivité issue de la formation du sulfonium intermédiaire **583** (Figure 215).

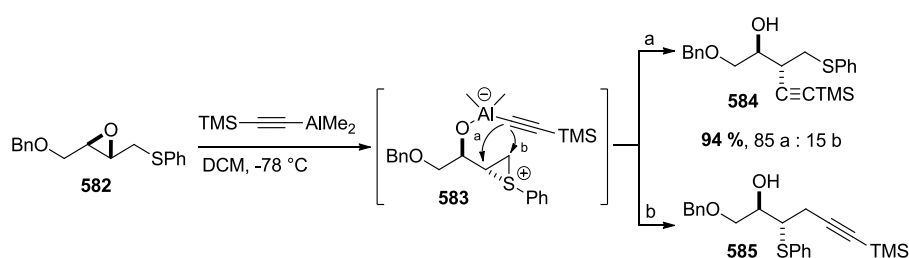


Figure 215 : Ouverture stéréospécifique d'époxysulfure

Cet alcyne **584** pourrait alors être transformé en agent d'annélation **586** qui serait couplé à l'aldéhyde **559** par condensation ISMS et fournir le dihydropyrane fonctionnalisé **587** (Figure 216). Enfin, la dihydroxylation de l'alcène présent sur le cycle suivie de la déprotection de l'alcool secondaire mènerait à un céto-triol qui cycliserait spontanément en tricycle spirocétal **588**.

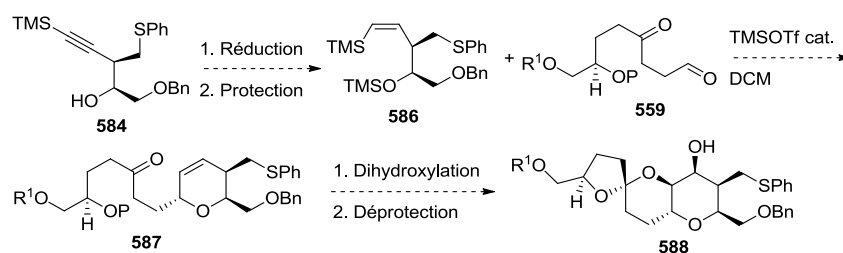


Figure 216 : Perspectives vers le fragment *Central*

L'alcool restant serait alors inversé et protégé tandis que le sulfure serait oxydé en sulfoxyde et fournirait la double liaison par élimination. Le produit obtenu correspondrait alors au fragment *Central* de l'acide okadaïque (**1**) et pourrait ensuite être couplé aux autres unités pour achever la synthèse totale du polyéther.

¹⁸⁶ Sasaki M., Tanino K., Miyashita M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5388.

Chapitre 4

Synthèses du fragment *Est*

1. Approche rétrosynthétique globale

De notre découpe de l'acide okadaïque (**1**) en trois sous-unités, le fragment *Est* **400** comprend le squelette C28 à C38 du polyéther. Il contient par ailleurs quatre centres chiraux et un motif spirocéta (Figure 217). Le couplage entre ce fragment et le reste de la molécule est envisagé *via* l'attaque d'un dérivé organométallique du C28 du fragment *Est* **400** sur l'aldéhyde C27 du fragment *Central* **399**. Une fonction alcool est donc choisie comme précurseur de ce dérivé organométallique puisque ces derniers sont facilement transformables en leurs divers halogénures correspondants.

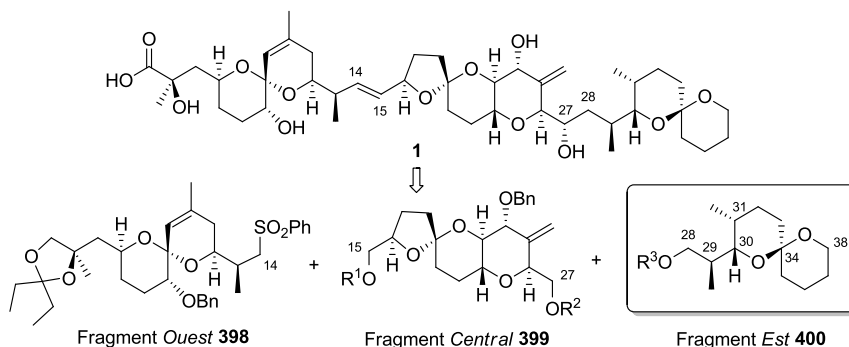


Figure 217 : Approche rétrosynthétique de l'acide okadaïque

2. Travaux précédents

Comme décrit au chapitre 1, notre groupe de recherche s'est déjà intéressé à la construction du fragment **Est 400** de l'acide okadaïque (Figure 218).⁴⁴ La construction d'un modèle de ce fragment, publiée en 1997, avait eu recours à une version modifiée de la méthode de Taddei-Ricci pour la formation du premier cycle **111** et à des conditions d'oxydation cyclisante pour celle du spirocétal **113**.

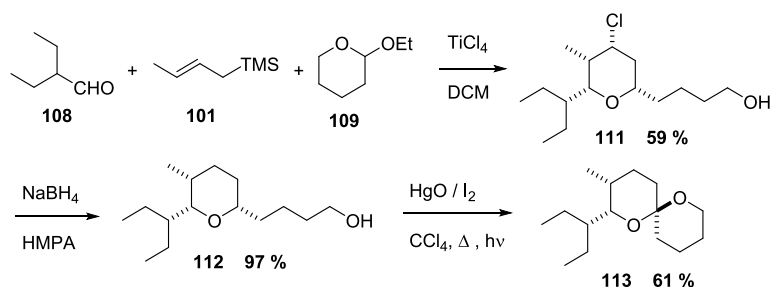


Figure 218 : Synthèse du modèle du fragment *Est*

Cependant, l'utilisation de réactifs toxiques rend cette approche peu enviable, bien qu'elle soit extrêmement courte et efficace. Il serait donc profitable, lors du développement de la version énantiosélective de cette voie synthétique, de trouver des variantes moins pernicieuses.

3. Approche rétrosynthétique du fragment *Est*

Nous envisageons donc de préparer le fragment **400** de la toxine **1** en utilisant les mêmes étapes clés que pour le modèle **113**, ceci tout en trouvant des conditions alternatives pour la cyclisation oxydante de **400** au départ de **589** ainsi que pour la réduction du lien carbone-chlore du tétrahydropyrane **590** (Figure 219).

Par ailleurs, il nous faudra changer l'approche pour la formation de la triade de centres chiraux C29 à C31 présents sur ce fragment. En effet, l'utilisation

de trialkylcrotylsilane pour l'allylation d'aldéhydes α -chiraux est décrite comme fournissant de pauvres excès énantiomériques.¹⁸⁷ Nous envisageons donc d'assembler le tétrahydropyrane **590** en plusieurs étapes, *via* la formation de l'alcool homoallylique **592** qui serait obtenu par crotylstannation de l'aldéhyde **594** issu de l'ester de Roche (**S**) (**148**).

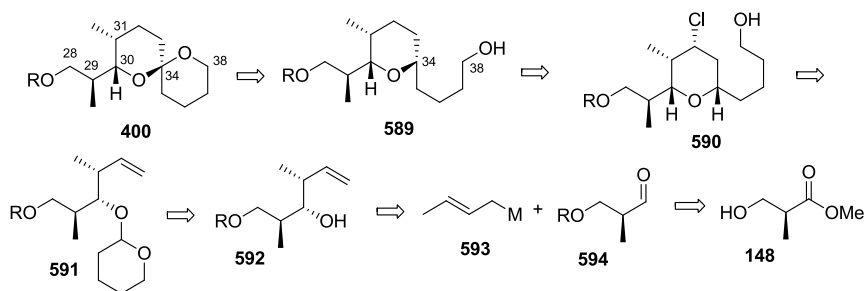


Figure 219 : Approche rétrosynthétique du fragment *Est*

Une autre voie synthétique est également envisagée pour ce fragment **400**. Elle impliquerait la cyclisation en conditions acides et thermodynamiques de l'acétal-diol **595** (Figure 220). Cet acétal serait obtenu au départ du malonate **596** au travers de son oxydation électrochimique dans le méthanol. Cette méthodologie originale, développée dans notre laboratoire, fera l'objet de discussions plus loin dans ce chapitre.

Le malonate **596** proviendrait quant à lui de l'addition des deux halogénures **598** et **599** sur un malonate commercial **597**. L'halogénure **599** possédant la triade de centres chiraux de ce fragment **400** pourrait facilement être dérivé de l'alcool homoallylique **592** envisagé dans l'approche précédente.

¹⁸⁷ Hoffmann R.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, 21, 555.

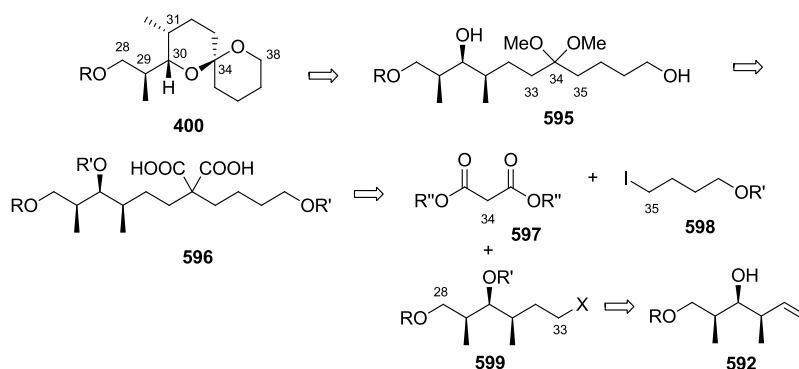


Figure 220 : Seconde approche rétrosynthétique du fragment *Est*

4. Synthèse de l'alcool homoallylique

La construction de l'alcool homoallylique **592**, nécessaire pour l'obtention du fragment *Est* **400** *via* nos deux approches, est envisagée selon le protocole de Gary Keck impliquant la crotylstannation d'un aldéhyde chiral (Figure 221).⁵³ Cette approche fût d'ailleurs utilisée dans la plupart des synthèses de ce fragment de l'acide okadaïque.^{49, 90}

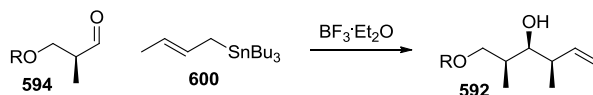


Figure 221 : Crotylstannation de l'aldéhyde **594**

Les résultats repris dans les paragraphes suivants furent effectués en collaboration avec Mathias Louppe, étudiant de l'Institut Paul Lambin, qui fit son stage de dernière année au sein de notre groupe de recherche.¹⁸⁸

4.1 Synthèse de l'aldéhyde chiral

Le premier partenaire nécessaire à cette approche est l'aldéhyde **594**, obtenu au départ d'ester de Roche (*S*) (**148**). La première étape consiste en la protection de l'alcool par un groupement silylé. Deux groupes

¹⁸⁸ Louppe M. *Rapport de Stage IPL*, UCL, 2012.

protecteurs différents ont été choisis pour cette approche, le TBS et le TBDPS.

La protection à l'aide de TBSCl fournit quantitativement l'éther silylé **601**, tout comme le fait le TBDPSCI pour l'obtention du produit **602** (Figure 222).

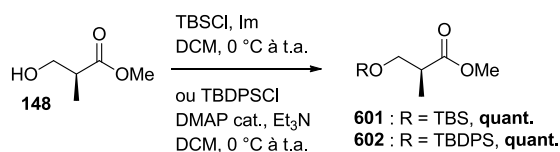


Figure 222 : Protection de l'ester de Roche (5)

Ces esters sont alors traités par du DIBAL-H à -78 °C pour fournir directement les aldéhydes correspondants. Toutefois les produits de réduction sont obtenus avec des rendements trop modestes et sont accompagnés de produits de réactions secondaires. Ainsi, ces esters sont réduits jusqu'aux alcools correspondants pour ensuite être réoxydés proprement en aldéhydes dans les conditions de Swern. Les produits **149** et **603** sont tous deux obtenus avec des rendements modérés sur deux étapes (Figure 223).

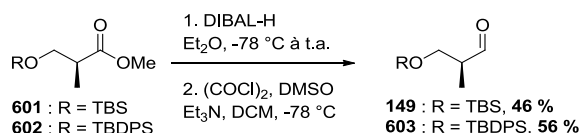


Figure 223 : Réduction-oxydation des esters **601** et **602**

4.2 Synthèse du crotyltributylstannane

Pour réaliser la synthèse de l'agent de crotylation, du chlorure de tributylstannane **604** est d'abord mis en présence de lithium métallique pour former l'organolithien correspondant. L'addition subséquente de chlorure de crotyle **605** devrait mener à la formation du produit **600**. Cependant, aucune conversion en produit désiré n'est observée (Figure

224).¹⁸⁹ La pureté du lithium métallique utilisé pour cette transformation est mise en cause pour expliquer ce manque de réactivité.

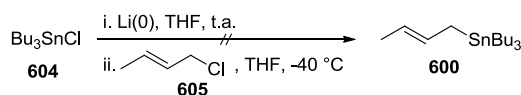


Figure 224 : Essai pour la synthèse du crotylstannane **600**

Une autre voie pour générer le dérivé lithien du tributylstannane implique la déprotonation de l'hydruire correspondant à l'aide d'une base lithiée telle que le LDA.¹⁹⁰ Cependant, lorsque cette réaction fût effectuée avec de l'hydruire de tributylétain commercial, aucun produit d'addition sur le chlorure de crotyle **605** ne fût isolé. Des observations similaires avaient déjà été réalisées dans notre laboratoire et la préparation de lots frais de cet hydruire permit de résoudre ces problèmes de réactivité.

La préparation d'hydruire de tributylétain au départ d'oxyde de tributylétain **607** et de polyméthylhydrosiloxane (PHMS) **606** en phase pure conduisit à l'isolation du produit désiré **608** avec un bon rendement (Figure 225).¹⁹¹

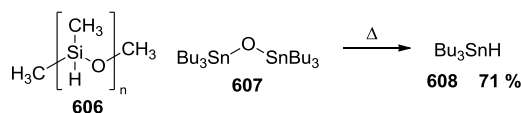


Figure 225 : Synthèse de l'hydruire de tributylétain

Cet hydruire est alors additionné à une solution de LDA dans le THF pour former le stannyllithien (Figure 226). Le chlorure de crotyle **605** est ensuite additionné à cette solution et permet ainsi la formation du produit **600** avec 85 % de rendement.

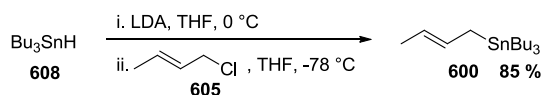


Figure 226 : Synthèse du crotylstannane **600**

¹⁸⁹ Matarasso-Tchiroukhine E., Cadiot P. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 121, 155.

¹⁹⁰ Dussault P.H., Eary C.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7133.

¹⁹¹ Hayashi K., Iyoda J., Shiihara I. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 10, 81.

4.3 Allylation des aldéhydes chiraux

Les deux aldéhydes **149** et **603** préparés précédemment sont alors couplés à ce crotylstannane **600** dans les conditions de Gary Keck (Figure 227). Les alcools homoallyliques sont obtenus avec de bons rendements avec une diastéréosélectivité supérieure à 95 pour 5.¹⁹²

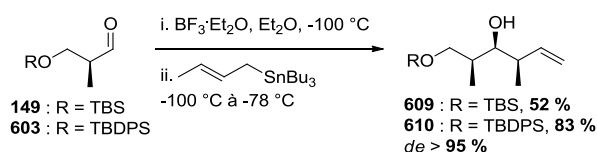


Figure 227 : Crotylation des aldéhydes chiraux

Les données spectroscopiques de ces alcools homoallyliques correspondent à celles de la littérature¹⁹³ et la configuration absolue de l'alcool est confirmée par dérivatisation à l'aide de la technique des esters de Mosher.¹³⁹ La relation *syn-syn* de la triade de centres chiraux de ces produits de crotylation peut être rationalisée grâce à une approche Felkin-Anh couplée à un état de transition ouvert.

Cet état de transition, proposé par Yoshinori Yamamoto, implique par ailleurs que la diastéréosélectivité de cette réaction ne dépende pas de la stéréochimie du crotylstannane utilisé. En effet, parmi les différents états de transition possibles, les structures **611** et **614** sont celles possédant le moins de contraintes stériques (Figure 228). Cependant, bien que provenant respectivement des isomères *E* et *Z* du crotylstannane, ils mènent tous deux au produit erythro **615**.

¹⁹² Basée sur l'analyse des spectres RMN.

¹⁹³ Ferrie L., Reymond S., Capdevielle P., Cossy J. *Org Lett* **2006**, 8, 3441.

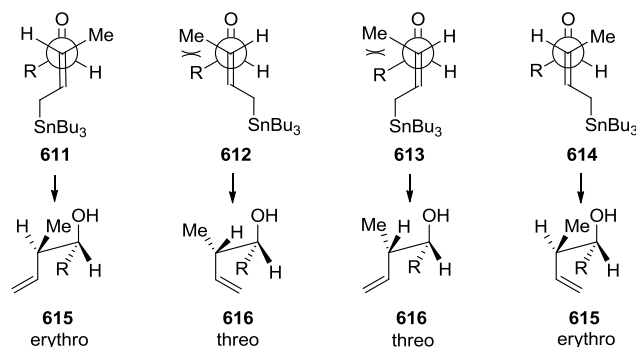


Figure 228 : Etats de transitions possibles pour la crotylstannylation

Ensuite, la relation *syn* qui existe entre le méthyle provenant de l'aldéhyde et l'alcool du produit final est rationalisée par une approche Felkin-Anh grâce à l'utilisation de BF₃·Et₂O comme acide de Lewis (Figure 229).¹⁹⁴

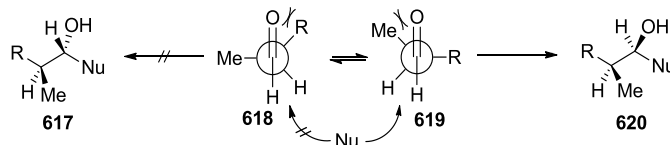


Figure 229 : Contrôle Felkin-Anh de la face d'approche

5. Synthèse du fragment *Est* par photochimie

La première approche envisagée pour la synthèse du fragment *Est* au départ de ces alcools homoallyliques consiste tout d'abord à greffer sur ces derniers le squelette nécessaire à la formation du second cycle. Jean Boris Nshimyumuremyi, lors son travail de fin d'étude, s'est joint à notre équipe et s'attela à la complétion de ce projet.¹⁹⁵

¹⁹⁴ Anh N.T., Eisenstein O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 155.

¹⁹⁵ Nshimyumuremyi J.-B. *Mémoire de maîtrise*, UCL, **2015**.

5.1 Formation des THP-acétals

L'alcool homoallylique **609** est d'abord transformé en acétal **621** correspondant à l'aide de dihydropyrane et d'APTS avec un rendement modeste (Figure 230).

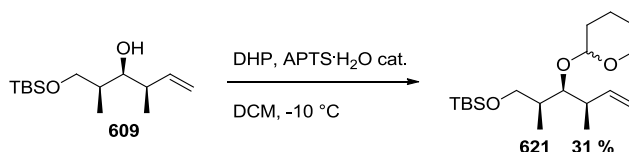


Figure 230 : Acétalisation de l'alcool **609**

Cependant, lorsque nous avons réitéré les conditions de cette acétalisation, des problèmes de reproductibilités sont apparus. En effet, le produit **622**, issu de la désilylation et de la double protection en acétal, est isolé presque quantitativement (Figure 231).

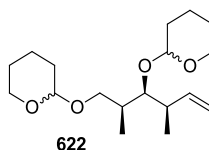


Figure 231 : Sous-produit de l'acétalisation de l'alcool **609**

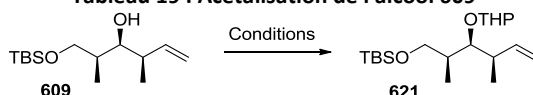
Nous avons donc cherché des conditions plus douces pour former l'acétal **621**, puisque le groupe silylé TBS se montre sensible en conditions acides (Tableau 19).

Tout d'abord, l'addition d'un acide plus doux, le pyridinium *para*-toluènesulfonate (PPTS), ne permet pas de convertir l'alcool **609** en acétal **621** dans nos conditions de réaction (Entrée 1). Ensuite, l'utilisation de sulfate de fer (III), qui fût décrit par Lingjun Li pour effectuer ce type de transformation, ne permit pas non plus d'isoler le produit désiré (Entrée 2).¹⁹⁶ Enfin, l'utilisation de CSA, disponible sous sa forme non-hydratée contrairement à l'APTS, génère l'acétal **621** avec un rendement de 36 %

¹⁹⁶ Li L., Zhu L., Zhang X., Zhang G., Qu G. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1120.

(Entrée 3). L'absence d'eau, couplée à une acidité suffisamment élevée, semble donc présenter les paramètres nécessaires à cette transformation.

Tableau 19 : Acétalisation de l'alcool 609



Entrée	Conditions	Rendement
1	PPTS (0,02 éq.), DHP (5 éq.), DCM, -10 °C	0 %
2	Fe ₂ (SO ₄) ₃ (0,01 éq.), DHP (1,2 éq.), t.a.	0 %
3	CSA (0,02 éq.), DHP (5 éq.), DCM, -20 °C	36 %

Cependant, les rendements en acétal **621** restent relativement faibles comparés à ceux obtenus pour l'acétalisation du dérivé **610** portant le groupe TBDPS. Cet alcool est en effet converti en dérivé tétrahydropyrane **623** avec un rendement de 95 % (Figure 232).

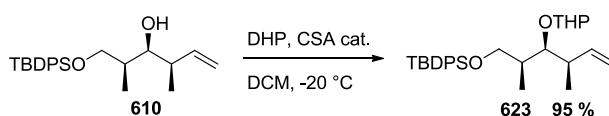


Figure 232 : Acétalisation de l'alcool 610

5.2 Cyclisation intramoléculaire de Taddei-Ricci

Afin de former le premier cycle tétrahydropyrane du fragment *Est* **400**, les acétals **621** et **623** sont alors soumis aux conditions de cyclisation utilisées pour notre modèle **111**. Cette variante de la méthodologie de Taddei-Ricci permet d'obtenir les cycles **624** et **625** au travers de l'intermédiaire **110** avec respectivement 30 % et 89 % de rendement (Figure 233).

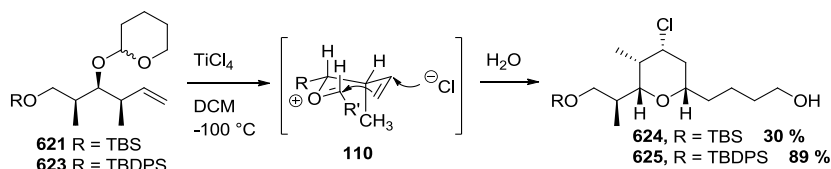


Figure 233 : Cyclisation des acétals en chloro-tétrahydropyranes

Le faible rendement obtenu pour le dérivé TBS **624** est assigné à la sensibilité du groupe silylé en milieu acide. Le TiCl_4 étant un acide de Lewis fort, il n'est pas étonnant d'observer un rendement plus faible dans le cas de l'acétal **621** par rapport à **623** puisque le groupe TBDPS est moins prompt à la déprotection en conditions acides.

Le résultat décevant pour la construction du tétrahydropyrane **624** ajouté à la difficulté d'obtenir efficacement son précurseur **621** nous poussèrent à mettre de côté cette voie synthétique impliquant le groupe TBS.

Cependant, le bon rendement obtenu pour la formation du cycle **625** valide l'approche en trois étapes pour la construction de ce tétrahydropyrane. Par ailleurs, le rendement global de 70 % observé pour ces transformations est supérieur à celui de 59 % obtenu pour la procédure *one-pot* du modèle **111** (Figure 234).

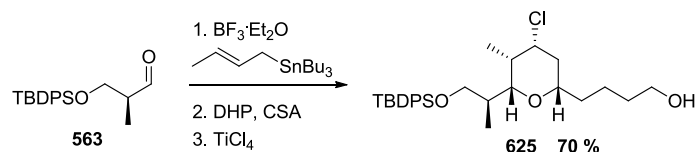


Figure 234 : Formation du chloro-tétrahydropyrane

Le chloro-tétrahydropyrane **625** en main, nous avons dès lors procédé à la réduction de la liaison carbone-chlore à l'aide des conditions de Chrysostomos Chatgililoglu.¹⁹⁷ L'addition de tris(triméthylsilyl)silane (TTMSS) et d'azobisisobutyronitrile (AIBN) à une solution du produit **625** dans le toluène à reflux permet d'obtenir le produit de réduction **626** avec un rendement de 65 % (Figure 235).



Figure 235 : Réduction de la liaison C-Cl du THP **625**

¹⁹⁷ Ballestri M., Chatgililoglu C., Clark K.B., Griller D., Giese B., Kopping B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 678.

Les conditions mises en œuvre pour cette transformation utilisent des réactifs bien moins toxiques que pour la réduction du chlorure modèle **111** tandis que le toluène remplace l'HMPA comme solvant de réaction.

5.3 Cyclisation oxydante de Suárez

La cyclisation oxydante de l'alcool **626** représente la dernière étape de la construction du fragment *Est 400* de l'acide okadaïque.

Pour réaliser cette cyclisation, nous nous sommes basés sur la méthode d'Ernesto Suárez qui transforma les dérivés de sucres **627** et **630** en spirocétals correspondants à l'aide d'iode, de bis-acétoxyiodobenzène (BAIB) et de lumière (Figure 236).¹⁹⁸

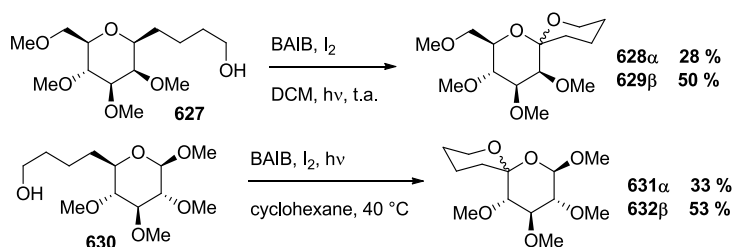


Figure 236 : Cyclisation oxydante d'Ernesto Suárez

Le mécanisme postulé pour cette transformation implique tout d'abord la formation de l'hypoiodite **633** (Figure 237).^{198c} Ce dernier subit alors une rupture homolytique sous l'effet de la lumière pour mener au radical correspondant **634** qui effectue un transfert d'atome d'hydrogène (HAT) [1,6] et produit le radical **635**.¹⁹⁹ Ce dernier est ensuite oxydé en oxonium

¹⁹⁸ (a) Concepción J.J., Francisco C.G., Hernández R., Salazar J.A., Suárez E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1953. (b) Martín A., Salazar J.A., Suárez E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4489. (c) Leóna E.I., Martín A., Pérez-Martín I., Quintanal L.M., Suárez E. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5248.

¹⁹⁹ Des études mécanistiques réalisées par Ernesto Suárez ont par ailleurs montré que ce transfert d'atome d'hydrogène HAT-[1,6] était en compétition avec un autre mécanisme impliquant un HAT-[1,5] suivi de la migration [1,2] de l'atome d'hydrogène pour mener au même intermédiaire **635**.^{198c}

636 transformé en spirocétals **628** et **629** via l'attaque intramoléculaire de l'alcool primaire.

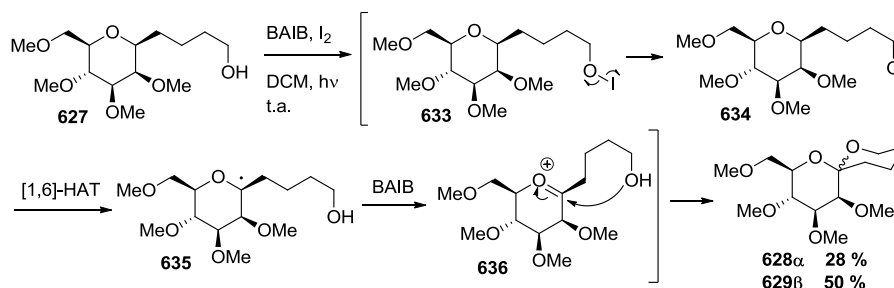


Figure 237 : Mécanisme postulé pour l'oxydation cyclisante de Suárez

Ces conditions de réaction sont alors appliquées à l'alcool **626** et permettent d'isoler le spirocétal **637**, fragment *Est* de l'acide okadaïque, avec un rendement de 61 % (Figure 238). Par ailleurs, un seul diastéréoisomère est observé après réaction. Cette stéréosélectivité proviendrait soit directement de l'addition stéréosélective de l'alcool sur l'oxonium, soit *via* la formation *in situ* d'acide iodhydrique qui permet l'isomérisation du centre spiro vers le produit thermodynamique.

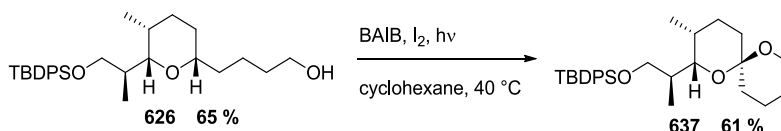


Figure 238 : Cyclisation oxydante pour la formation du fragment *Est* de l'acide okadaïque

Le rendement obtenu à l'aide de cette méthode est comparable à celui de la synthèse du modèle. Cependant, l'utilisation de ces conditions présente une nette amélioration puisque l'oxyde de mercure est remplacé par le BAIB et que le cyclohexane remplace le CCl_4 à titre de solvant.

6. Synthèse du fragment *Est* par électrochimie

La seconde approche envisagée pour la construction du fragment *Est* **400** de l'acide okadaïque implique la double cyclisation intramoléculaire du diol-acétal **595** en conditions acides (Figure 239). Cet acétal serait quant à lui obtenu au départ du malonate correspondant **596** au travers de son oxydation dans une cellule électrochimique.

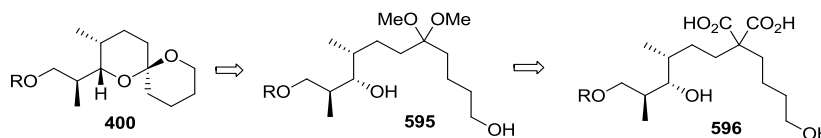


Figure 239 : Seconde approche pour le fragment *Est*

6.1 Electrochimie organique

Le développement de l'électrochimie organique s'est imposé au fur et à mesure des années comme une alternative intéressante et respectueuse de l'environnement des méthodes de synthèses classiques.²⁰⁰ Des transformations simples à l'aide d'électrons, peu ou pas de sous-produits et l'utilisation du réactif le moins cher du monde : les électrons provenant de l'électricité, sont les grandes forces de ces méthodes. Parmi ces dernières, les décarboxylations électrochimiques de Kolbe et de Hofer-Moest ont été largement utilisées pour construire divers blocs de constructions pour la synthèse (Figure 240).²⁰¹

²⁰⁰ (a) Yoshida J., Kataoka K., Horcajada R., Nagaki A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265. (b) Lund H., Hammerich O. in *Organic Electrochemistry*, 4th ed., Marcel Dekker, New York, **2001**. (c) Shono, T. *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1984**.

²⁰¹ (a) Kolbe H. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *89*, 257. (b) Hofer H., Moest M. *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *323*, 284. (c) Utley J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 157.

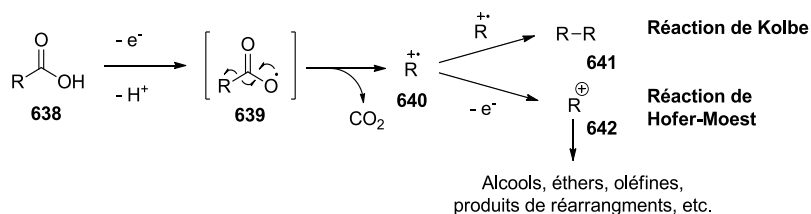


Figure 240 : Décarboxylations électrochimiques de Kolbe et Hofer-Moest

Dans ce contexte, notre laboratoire s'intéresse depuis de nombreuses années à l'application de méthodes électrochimiques dans des domaines d'application divers.²⁰² Parmi ces travaux, il fût notamment possible de construire les orthoesters **645** au départ des acides **643** avec d'excellents rendements *via* leur décarboxylation oxydante dans le méthanol (Figure 241).²⁰³ Par ailleurs, les sous-produits de réaction ne sont autres que le dioxyde de carbone et l'hydrogène, tous deux gazeux, ce qui facilite la purification des produits.

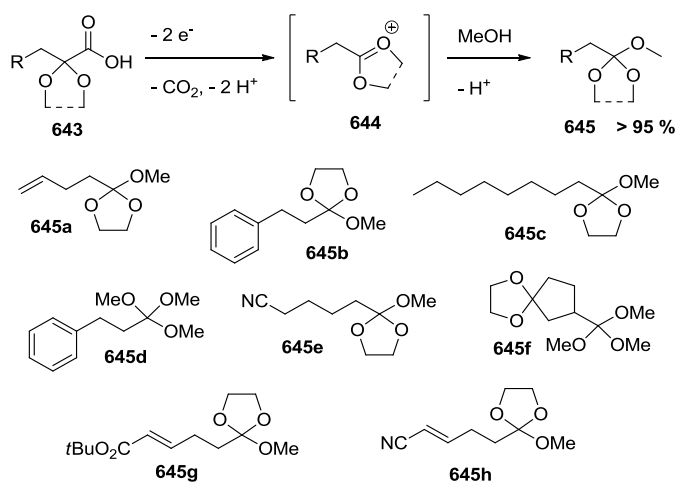


Figure 241 : Préparation d'orthoesters par électrochimie

²⁰² (a) Lam K., Markó I.E. *Synlett* **2012**, 23, 1235-1239 (b) Lam K., Markó I.E. *Org. Lett.* **2011**, 13, 406. (c) Lam K., Markó I.E. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10930. (d) Lam K., Markó I.E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2752. (e) Lam K., Markó I.E. *Chem. Commun.* **2009**, 95. (f) Lebreux F., Buzzo F., Markó I.E. *ECS Trans.* **2008**, 13, 1. (g) Lebreux F., Buzzo F., Markó I.E. *Synlett* **2008**, 18, 2815.

²⁰³ Lebreux F. *Thèse de doctorat*, UCL, **2008**.

Ces excellents résultats nous poussèrent à envisager d'étendre ces travaux à la formation d'acétals **651** au départ d'acides maloniques **646** par double décarboxylation dans le méthanol (Figure 242).

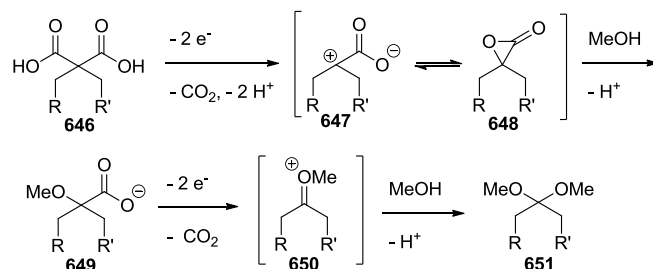


Figure 242 : Oxydation électrochimique de malonates en acétals

Cette approche permettrait donc la construction d'acétals ou de cétones non-symétrique **655** et **658** au départ de malonates commerciaux **652** (Figure 243). Ainsi, elle offrirait une alternative intéressante à l'utilisation de dithiane **657** comme synthon doublement nucléophile, équivalent Umpolung d'une fonction cétone.²⁰⁴

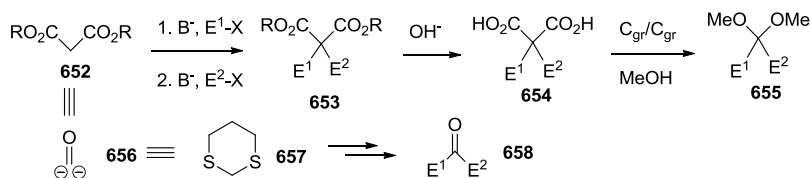


Figure 243 : Transformation de malonates en acétals disubstitués **655**

La formation d'acétals et de cétones au départ de malonates, notamment par électrochimie,^{205a} est cependant déjà décrite dans la littérature.²⁰⁵ Néanmoins, ces transformations nécessitent soit de nombreuses étapes, soit des réactifs toxiques, accompagnés de faibles rendements et d'une tolérance limitée de fonctionnalités.

²⁰⁴ Corey E.J., Seebach D.J. *Org. Chem.* **1966**, *31*, 4097.

²⁰⁵ (a) Nokami J., Yamamoto T., Kawada M., Izumi M., Ochi N., Okawara R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *12*, 1047. (b) Meinwald J., Tufariello J.J., Hurst J.J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2914. (c) Tufariello J.J., Kissel W.J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *49*, 6145.

C'est donc dans cette optique qu'avec Alice Ameryckx, dans le cadre de son travail de fin d'étude, nous nous sommes intéressés à la construction de divers malonates disubstitués et de leur transformation en acétals dans nos conditions d'électrochimie.²⁰⁶ Ces travaux furent ensuite repris par Xiya Luo et complétés par Xiaofeng Ma lors de leurs séjours au sein de notre groupe de recherche.²⁰⁷

Les conditions de réaction furent optimisées et permirent de transformer les malonates **659** en acétals **660** ou cétones **661** correspondants avec généralement de bons rendements (Figure 244). Par ailleurs, cette méthode tolère une large gamme de groupements fonctionnels tels que des esters, des cétones, des acétals ainsi que des systèmes insaturés, conjugués ou isolés.

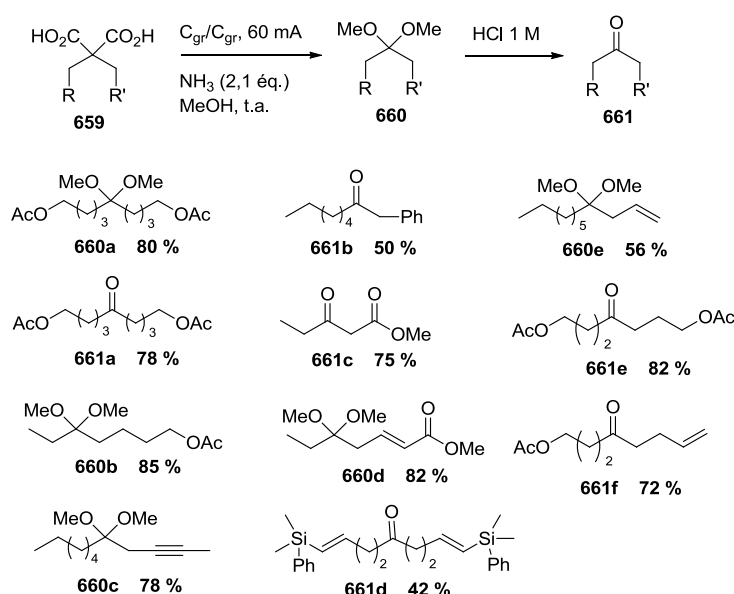


Figure 244 : Oxydation électrochimique des malonates **659**

²⁰⁶ Ameryckx A. *Mémoire de maîtrise*, UCL, **2012**.

²⁰⁷ Markó I.E., Ma X., Luo X., Dochain S., Mathot C. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 4690.

Afin d'appliquer cette méthode à la synthèse de notre fragment *Est*, nous nous sommes attelés à la construction du malonate **596** nécessaire à la construction de **400** *via* cette méthode.

6.2 Segment C28-C33

Afin d'assembler le précurseur malonate **596**, il nous faut tout d'abord former l'halogénure **599** au départ de l'alcool homoallylique **610** synthétisé précédemment.

Pour ce faire, l'alcool secondaire du produit **610** est tout d'abord converti avec un excellent rendement en acétate **662** à l'aide d'anhydride acétique et d'une quantité catalytique de DMAP dans la pyridine (Figure 245).

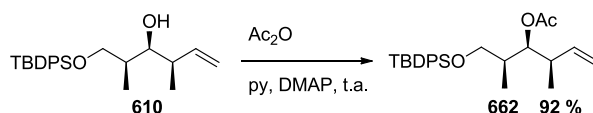


Figure 245 : Acétalisation de l'alcool homoallylique **610**

Le groupe protecteur acétate est choisi car il est suffisamment robuste pour résister aux conditions réactionnelles nécessaires à la construction du malonate **596**. Il sera cependant facilement saponifié en conditions biphasiques acides ou basiques et permettra de réaliser en une seule opération la déprotection des acétates et la spirocétalisation vers le fragment *Est* de l'acide okadaïque.

L'alcène terminal présent sur la structure du produit **662** est ensuite transformé en alcool terminal **663** par hydroboration suivie d'un traitement post-opératoire à l'aide de perborate de sodium (Figure 246). Ce traitement permet de couper sélectivement la liaison carbone-bore sans toucher aux autres fonctions de la molécule.

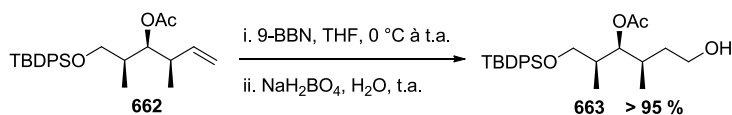
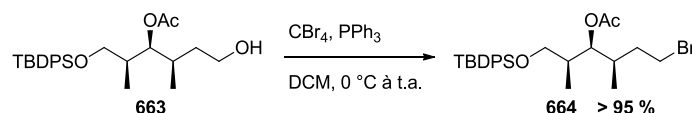


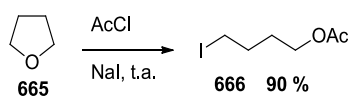
Figure 246 : Hydroboration de l'alcène **662**

Enfin, l'alcool est transformé en dérivé bromé correspondant **664** à l'aide d'une réaction d'Appel impliquant l'addition de tétrabromométhane et de triphénylphosphine à l'alcool **663** dans le DCM (Figure 247).²⁰⁸

Figure 247 : Formation du bromure **664**

6.3 Formation du malonate C28-C38

La seconde partie du squelette du fragment *Est*, comprenant la chaîne C35-C38, est synthétisée en une seule étape au départ de tétrahydrofurane. En effet, la mise en présence de chlorure d'acétyle, d'iodure de sodium et de tétrahydrofurane mène avec un excellent rendement à l'isolation de l'iodoacétate **666** (Figure 248).²⁰⁹

Figure 248 : Préparation de l'iodoacétate **666**

Par ailleurs, ce segment **666** du fragment *Est* possède le même groupe protecteur que le bromure de l'autre segment **664**, ce qui permettra de réaliser la déprotection de ces deux alcools après couplage en une seule et même étape.

Ensuite, l'approche la plus convergente pour la synthèse du fragment *Est* consiste à joindre d'abord cet iodure au carbone central du malonate **667** avant de coupler l'adduit formé au bromure **664**. La première étape de cette séquence fonctionne avec un bon rendement et fournit le malonate monosubstitué **668** (Figure 249). La seconde alkylation ne permet cependant pas d'obtenir le malonate disubstitué **669**, même à l'aide de

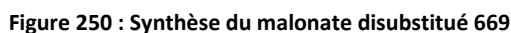
²⁰⁸ (a) Baughman T.W., Sworen J.C., Wagener K.B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943. (b) Appel R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.

²⁰⁹ Oku A., Harada T., Kita K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 681.

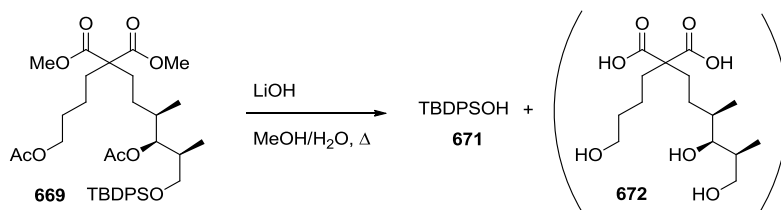


L'encombrement stérique important du malonate monosubstitué **668** nous poussa à inverser la séquence d'introduction des halogénures **664** et **666**. Ainsi, cette séquence profite de la plus grande électrophilie du dérivé iodé **666** tout en permettant l'utilisation d'un plus large excès d'électrophile puisqu'il s'agit du réactif le moins cher.

Cette seconde route permet donc d'obtenir le malonate **670** comprenant le fragment portant la triade de centres chiraux (Figure 250). Ensuite, l'addition de cinq équivalents de l'iodure **666** à l'anion dérivé de ce malonate mena au produit disubstitué **669** avec un bon rendement.

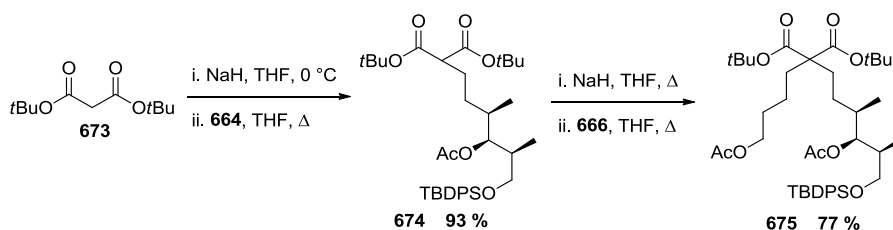


Cependant, la saponification de ce produit dialkylé **669** vers le diol-diacide correspondant ne mena qu'à l'isolation du silanol du groupe TBDPS issus de la déprotection basique de l'éther silylé (Figure 251).


 Figure 251 : Saponification du malonate **669**

Ce résultat, ajouté aux faibles rendements obtenus lors de l'électrolyse des malonates portant des alcools libres,²⁰⁷ nous encouragea à réitérer notre séquence au départ d'un autre malonate commercial. Les esters *tert*-butyliques permettraient en effet d'éviter ce genre de problème puisqu'ils peuvent conduire aux acides carboxyliques correspondants sans toucher les fonctions acétates, ni cliver l'éther silylé.

Le di-*tert*-butylmalonate **673**, commercial, subit alors la même séquence de réactions que le diméthoxymalonate **667** et conduisit au squelette du fragment *Est* **675** avec de bons rendements sur les deux étapes (Figure 252).


 Figure 252 : Synthèse du di-*tert*-butylmalonate disubstitué **675**

Parmi les conditions permettant de transformer un *tert*-butylester en acide carboxylique, l'addition de trichlorure d'aluminium est décrite comme n'affectant ni les acétates, ni les éthers silylés TBDPS.¹⁵⁷ De fait, le diacide **676** est formé avec un excellent rendement lorsque le di-*tert*-butylester **675** est mis en présence d'un demi équivalent d' AlCl_3 (Figure 253).

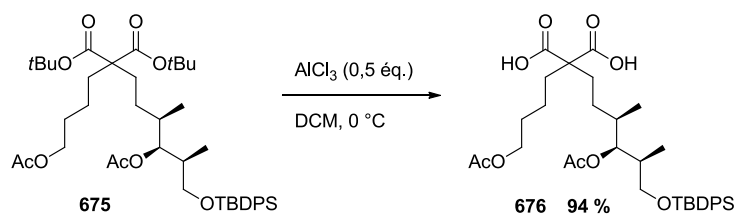


Figure 253 : Formation du diacide **676**

Cependant, le suivi de l'évolution de la réaction et la purification du diacide **676** sont relativement ardues, ce qui rend les rendements variables en fonction des essais menés dans des conditions semblables.

6.4 Oxydation électrochimique

Le malonate **676** est enfin plongé dans une cellule électrochimique en présence de 2,1 équivalents d'ammoniac dans le méthanol à température ambiante. Un courant constant de 60 mA est appliqué entre les électrodes jusqu'à conversion complète du diacide **676**. Cependant, le brut réactionnel obtenu est relativement complexe et proviendrait de l'hydrolyse partielle de la fonction acétal du produit d'oxydation **677** (Figure 254).

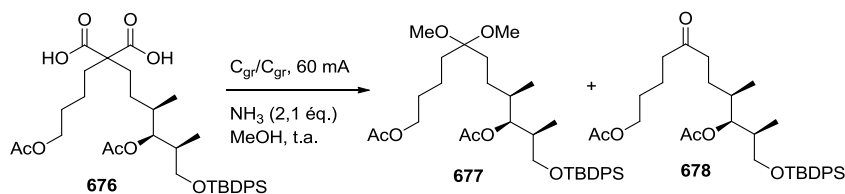
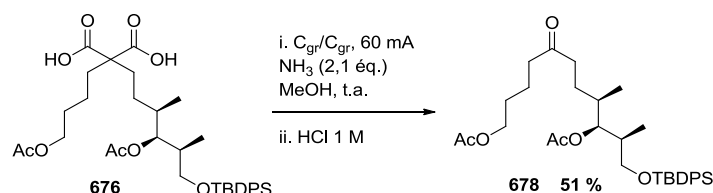
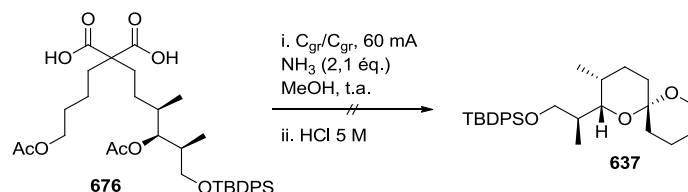


Figure 254 : Electrolyse du diacide **676**

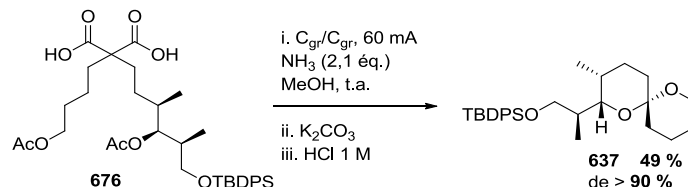
Un traitement post-opératoire acide est alors réalisé en fin de réaction pour hydrolyser entièrement l'acétal **677** en cétone **678**. Ces conditions permettent d'isoler la cétone **678** avec un rendement de 51 % (Figure 255).

Figure 255 : Electrolyse du diacide **676**, work-up acide

La saponification des acétates et la double cyclisation en conditions acides permettraient ensuite d'obtenir le bicyclic spirocétal du fragment *Est* **637** de l'acide okadaïque. Afin d'obtenir directement ce spirocétal après oxydation électrochimique du malonate **676**, le pH de la solution utilisée lors du traitement post-opératoire fût diminué dans le but de cliver les acétates (Figure 256). Cependant, ces conditions acides ne permirent pas d'isoler le spirocétal **637** alors qu'un milieu réactionnel complexe, probablement issu d'une dégradation partielle des produits, est obtenu.

Figure 256 : Electrolyse du diacide **676**, work-up plus acide

Un traitement basique est alors appliqué en fin de réaction, puisque l'addition de carbonate de potassium est décrite comme saponifiant les fonctions acétates.¹⁵⁷ Après 12 h en conditions basiques, le pH de la solution est amené à 1 par ajout d'HCl 1 M et permet l'isolation du fragment *Est* **637** avec une stéréosélectivité supérieure à 95 pour 5 avec un rendement de 49 % (Figure 257).

Figure 257 : Electrolyse du diacide **676**, work-up basique puis acide

Ces conditions permettent donc d'obtenir directement le motif spirocétal de ce fragment de l'acide okadaïque grâce à un choix judicieux des groupes protecteurs utilisés lors de cette séquence réactionnelle.

7. Conclusions et perspectives

Le fragment *Est* **400** de l'acide okadaïque (**1**) a été synthétisé avec succès en utilisant deux voies synthétiques distinctes. Ces deux voies emploient également un intermédiaire commun, l'alcool homoallylique **610**, synthétisé en quatre étapes au départ de l'ester de Roche (*S*) (Figure 258).

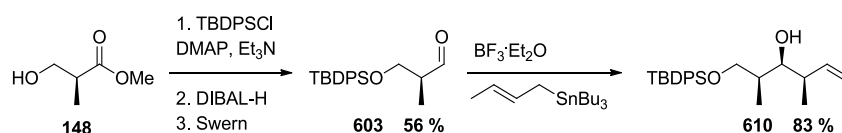


Figure 258 : Synthèse de l'alcool homoallylique **610**

L'utilisation de la procédure de Gary Keck pour effectuer la crotylation de l'aldéhyde **603** permet de fixer les deux autres centres chiraux de cet intermédiaire au départ du centre asymétrique portant le substituant méthyle provenant de l'ester de Roche.

La première voie synthétique, qui s'appuie sur le modèle développé dans notre groupe pour ce fragment, passe par la formation successive des deux cycles tétrahydropyranes du motif spirocétal. Le premier cycle est formé dans des conditions modifiées de Taddei-Ricci tandis que le second est obtenu par fermeture oxydante dans les conditions d'Ernesto Suárez (Figure 259).

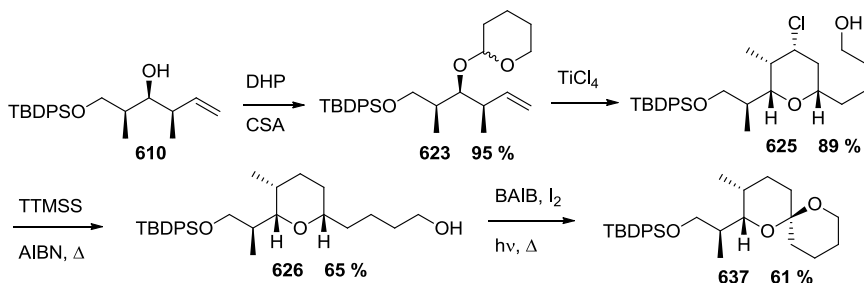


Figure 259 : Synthèse du fragment *Est*, première approche

Une séquence de 8 étapes fût donc nécessaire à la construction de ce fragment **637** de l'acide okadaïque. Elle procède avec un rendement global de 16 %. Par ailleurs, les réactifs toxiques tels que l'oxyde de mercure ou l'HMPA, utilisés pour le modèle **113**, furent efficacement remplacés par des réactifs moins pernicioeux sans perte de rendements. Cette amélioration rend donc notre approche plus viable d'un point de vue environnemental.

La seconde voie synthétique empruntée pour construire le fragment *Est* de l'acide okadaïque impliqua tout d'abord le développement d'une méthode d'oxydation de dérivés malonates en leurs acétals correspondants.

L'électrochimie des malonates **659** permet l'isolation d'acétals **660** et de cétones **661** correspondants lorsqu'un courant constant est appliqué dans une cellule d'électrolyse à une solution de ces diacides **659** dans le méthanol en présence d'ammoniac (Figure 260).

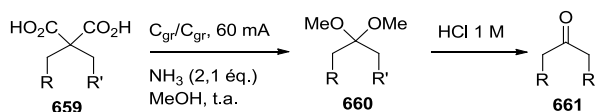


Figure 260 : Electrolyse de malonates

La construction du malonate nécessaire à l'application de cette méthode électrochimique pour la synthèse du fragment *Est* de l'acide okadaïque débute avec l'alcool homoallylique **610**. Ce dernier est protégé, l'alcène transformé en alcool terminal et cet alcool en bromure **664** correspondant avec d'excellents rendements (Figure 261).

Ensuite, ce bromure est greffé sur le carbone central du *tert*-butylmalonate **673**. Une seconde alkylation mène ensuite au malonate disubstitué **675**. Ce dernier est transformé en diacide **676** avant de subir les conditions d'oxydation électrochimiques pour former l'acétal correspondant. Le milieu réactionnel est directement traité par du carbonate de potassium, suivi de l'addition d'une solution acide aqueuse, afin d'isoler le spirocétal **637**.

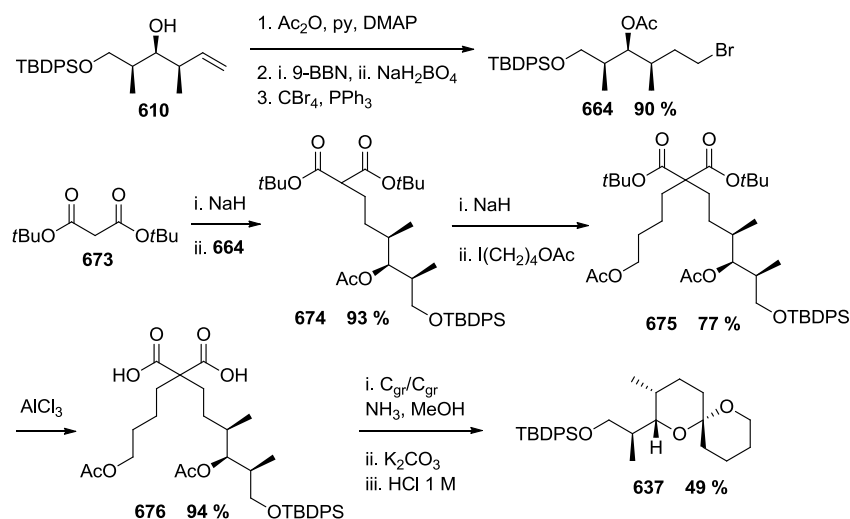


Figure 261 : Synthèse du fragment *Est*, seconde approche

Cette séquence de 11 étapes procède avec d'excellents rendements globaux et permet d'isoler le spirocétal **637**, fragment *Est* de l'acide okadaïque avec un rendement total de 14 %.

Cette approche bénéficierait néanmoins de quelques améliorations. Tout d'abord, l'inversion des étapes de greffage des deux chaînes alkyles sur le malonate central permettrait de rendre cette approche plus convergente et donc plus efficace. Par ailleurs, les rendements obtenus lors de la formation de l'alcool homoallylique **610**, et en particulier ceux de la séquence réduction/oxydation vers l'aldéhyde **603**, sont loin d'être satisfaisants. Cependant, ces transformations sont décrites dans la littérature avec des rendements quasi quantitatifs, ce qui permettrait d'améliorer significativement le rendement global des deux routes synthétiques empruntées dans ce chapitre.

Enfin, la comparaison de ces voies synthétiques avec les différentes routes décrites dans le chapitre 1 de ce manuscrit sera discutée au cours du prochain chapitre, dans les conclusions et perspectives générales de cette thèse.

Chapitre 5

Conclusions et perspectives générales

L'acide okadaïque (**1**), un polyéther naturel produit par diverses espèces de dinoflagellés, fût extrait pour la première fois en 1981 de l'éponge marine *Halichondria okadai*, d'où il tire son nom (Figure 262). Toxine principale responsable des empoisonnements diarrhéiques dû aux fruits de mer (DSP), sa concentration dans les produits voués à la consommation est régulée au niveau mondial afin d'endiguer les intoxications.

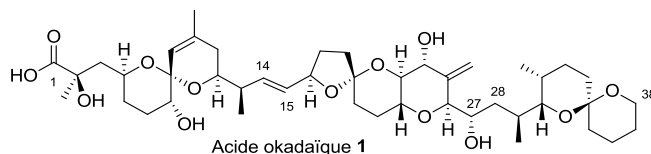


Figure 262 : Structure de l'acide okadaïque

Cependant, l'inhibition puissante et sélective de l'acide okadaïque envers les protéines phosphatases 1 et 2A (PP1 et PP2A) fait de cette toxine un outil particulièrement intéressant et largement utilisé par la communauté scientifique en tant que sonde mécanistique d'une large gamme de processus biochimiques.

Malheureusement, bien que ce polyéther soit disponible commercialement auprès de nombreux fournisseurs, son prix relativement élevé reste un obstacle vers sa plus grande utilisation.

Pour pallier ce problème, la communauté des chimistes organiciens de synthèse s'attèle depuis de nombreuses années à la synthèse totale de cette toxine ainsi qu'à celle d'analogues naturels et synthétiques. De fait, trois synthèses totales du polyéther ont été réalisées jusqu'à présent, ainsi que plusieurs approches originales vers certaines sous-unités et analogues naturels.

Dans ce contexte, nous nous sommes attelés lors de cette thèse de doctorat à la synthèse de l'acide okadaïque *via* la construction de trois fragments selon une découpe entre les liens C14-C15 et C27-C28 (Figure 263).

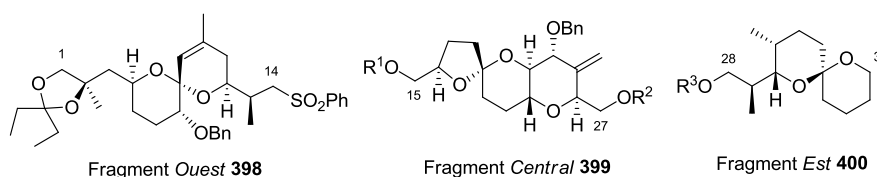


Figure 263 : Fragments cibles de la thèse de doctorat

La synthèse du premier de ces fragments, comprenant le squelette C1 à C14, fût réalisée en prenant appui sur une méthodologie développée dans notre groupe pour la synthèse de spirocétals au départ de lactone et de séléniure allyliques. Cette méthode nous a tout d'abord permis d'obtenir le spirocétal **421**, modèle du fragment *Ouest* de l'acide okadaïque (**1**) (Figure 264).

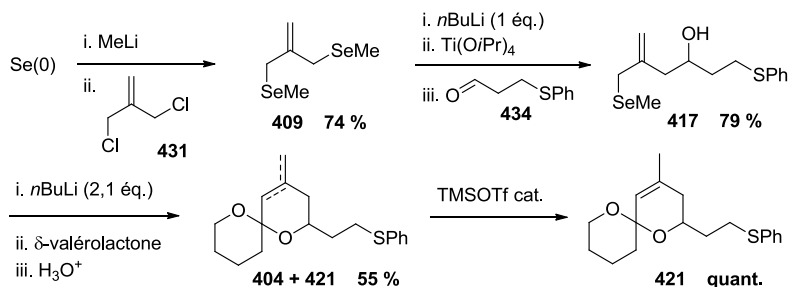


Figure 264 : Synthèse d'un modèle du fragment *Ouest*

Le premier partenaire de couplage nécessaire à l'assemblage du fragment *Ouest* **398**, l'alcool **424**, fût réalisé en 4 étapes au départ d'ester de Roche (*R*) en utilisant l'allylation asymétrique de Brown comme étape clé (Figure 265).

Figure 265 : Synthèse de l'alcool homoallylique 424

La lactone **426** fût donc construite par méthallylation asymétrique de l'aldéhyde **502**, suivi de l'iodocarbonatation de l'alcool homoallylique **503**. L'iodocarbonate intermédiaire **504** fût ensuite transformé en triol **506**, protégé et oxydé en lactone **426** avec d'excellents rendements.

Figure 266 : Synthèse de la lactone 426

L'assemblage de ces deux sous-unités, à l'aide de la méthode utilisée pour le modèle **421**, nous permit d'obtenir le spirocétal **533**, fragment *Ouest* de l'acide 7-déoxy-okadaïque, avec un rendement de 33 % (Figure 267). Cependant, contrairement au modèle **421**, aucune des conditions testées pour isomériser la double liaison de ce bicyclic ne conduisit à l'oléfine *endo* souhaitée.

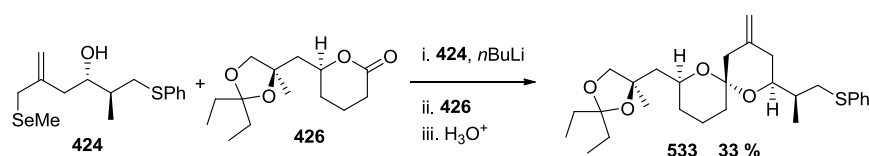


Figure 267 : Synthèse du spirocétal **533**

Parallèlement, un modèle racémique fût construit pour la sous-unité *Centrale* **399** du polyéther **1**. La condensation ISMS nous permit de construire le premier des trois cycles présents sur ce fragment avec la relation *trans* désirée entre les substituants en α de l'oxygène (Figure 268).

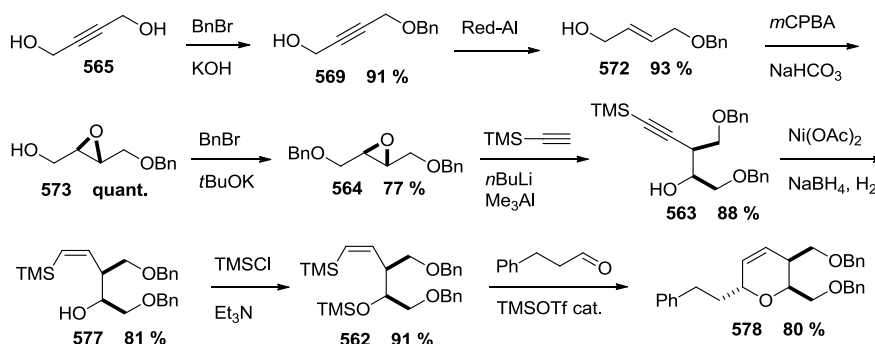


Figure 268 : Synthèse d'un modèle du fragment *Central*

De plus, deux approches distinctes furent utilisées pour obtenir le dernier fragment de cette synthèse. Chacune démarrant d'un intermédiaire commun, l'alcool homoallylique **610**. Cet alcool fût synthétisé en quatre étapes au départ de l'ester de Roche (*S*) au travers de la crotylation diastérosélective de Gary Keck (Figure 269).

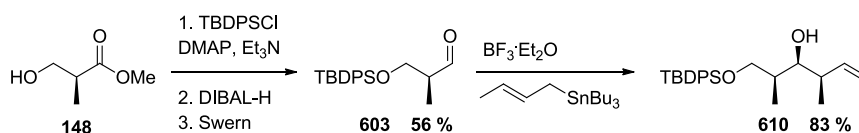
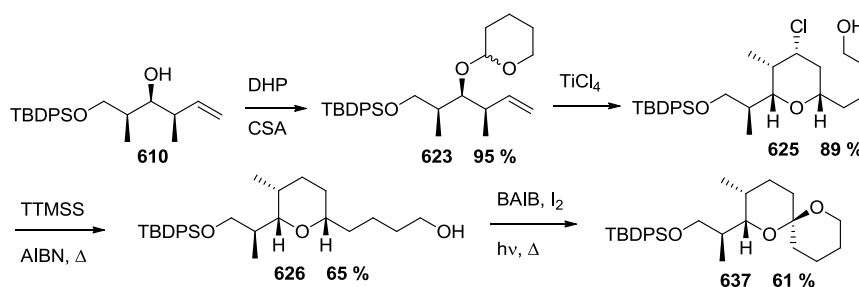


Figure 269 : Synthèse de l'alcool homoallylique 610

Au cours de la première route empruntée pour la construction du fragment *Est*, les deux cycles de l'unité spirocétale furent obtenus séquentiellement (Figure 270). Une version modifiée des conditions de Taddei-Ricci permit d'abord de former le tétrahydropyrane **625** alors que le processus photochimique de Suárez conduisit au deuxième cycle du spirocétal **637**.


 Figure 270 : Première route vers le fragment *Est* 400

Enfin, la seconde approche pour la synthèse du fragment *Est* **400** utilisa comme étape clé l'oxydation électrochimique d'acides maloniques en leurs acétals correspondants. L'alcool homoallylique **610** fût pour ce faire tout d'abord transformé en bromure **664** correspondant (Figure 271). Ce dernier fût alors greffé sur un malonate commercial suivit du reste du squelette de cette sous-unité. L'oxydation électrochimique de l'acide **676**, suivit de la saponification des acétates et de la fermeture en milieu acide du diol-acétal correspondant a permis d'isoler le spirocétal **637** avec un rendement de 49 %.



Réalisée en 8 étapes avec un rendement global de 10 %, notre synthèse du spirocétal **533** du fragment *Ouest* de l'acide 7-déoxy-okadaïque (**256**) est l'une des synthèses les plus courtes et efficaces existantes, bien qu'il reste deux opérations à effectuer avant de pouvoir le coupler au reste du squelette du polyéther. Cette approche convergente a permis de former en une seule opération le noyau spirocétal de cette sous-unité au départ de deux partenaires simples d'accès et aisément modifiables.

Nos travaux vers le fragment *Central* **399**, quant à eux, ont permis de valider l'approche que nous désirons réaliser pour synthétiser ce tricycle. Il s'agirait par ailleurs de la seule approche ne s'appuyant pas sur un sucre

pour la construction de son squelette. Cette différence pourrait s'avérer avantageuse pour la construction d'analogues synthétique de la toxine **1**.

L'approche photochimique pour le fragment *Est* **400** est, quant à elle, la plus courte des synthèses existantes. Son rendement global est par ailleurs comparable à ceux obtenus précédemment.²¹⁰ Par ailleurs, nous avons réduit considérablement la toxicité des produits utilisés par rapport au modèle développé quelques années auparavant.

Enfin, l'approche électrochimique pour le fragment *Est* **400** présente, elle aussi, un rendement global et un nombre d'étape comparables aux synthèses décrites dans la littérature. L'utilisation de l'électrochimie organique comme étape clé procure cependant un net avantage à cet approche. Cette méthode, dont les sous-produits de réactions ne sont autres que de l'hydrogène et du CO₂, permet d'obtenir directement le spirocétaï souhaité au travers d'une méthode respectueuse de l'environnement.

Auteurs	Fragment <i>Ouest</i> A	Fragment <i>Central</i> B	Fragment <i>Est</i> C	Couplage	Total
Minoru Isobe	C1-C14 36-22 1 %	C15-C27 31-23 7 %	C28-C38 15-15 7 %	A(BC) 19-19 1 %	101-50 0,01 %

Portion du squelette du fragment	Nombre total d'étapes	Nombre d'étapes de la séquence linéaire la plus longue	Rendement de la séquence linéaire la plus longue	Ordre de couplage des fragments

Figure 272 : Schéma explicatif du Tableau 20

²¹⁰ Les rendements calculés pour les deux routes vers le fragment *Est* prennent en compte un rendement de 88 % pour la formation de l'aldéhyde **603** obtenu par l'équipe de Janine Cossy.¹⁹³

Tableau 20 : Synthèses de l'acide okadaïque et de ses dérivés

Auteurs	Fragment <i>Ouest A</i>		Fragment <i>Central B</i>	Fragment <i>Est C</i>	Couplage	Total	
Minoru Isobe	C1-C14 36-22 1 %		C15-C27 31-23 7 %	C28-C38 15-15 7 %	A(BC) 19-19 1 %	101-50	0,01 %
István E. Markó	/		C19-C27 ^a 6-6-13 %	C29-C38 ^a 3-3-35 %	/	/	
Craig J. Forsyth	C1-C14 27-19 1 %		C16-C27 17-17 15 %	C28-C38 10-10 30 %	A(BC) 11-11 12 %	65-28	0,15 %
Richard H. Schlessinger	C1-C8 16-16 1 %	C9-C18 12-12 15 %	C19-C27 12-12 26 %	C28-C38 10-10 33 %	/	/	
Steven V. Ley	C1-C14 20-16 5.2 %		C15-C26 14-10 21,4 %	C27-C38 14-14 33 %	A(BC) 12-12 6 %	60-28	0,3 %
7-déoxy-AO C.J. Forsyth	C1-C14 ^b 21-18 3 %		C16-C27 ^c 17-17 15 %	C28-C38 ^c 10-10 30 %	A(BC) 10-10 5 %	58-27	0,75 %
Jacques Eustache	/		/	C28-C38 8-8-35 %	/	/	
C1-C28 C.J. Forsyth	C1-C14 ^b 20-17 3 %		C15-C27 19-19 3 %	/	(AB) 5-5 36 %	/	
Révisions C.J. Forsyth	C1-C14 ^b 17-13 19 %		C15-C27 13-13 22 %	C28-C38 12-12 12 %	(BC) 8-8 23 %	/	
DTX-2 C.J. Forsyth	C1-C14 23-18 8 %		C16-C27 14-14 12 %	C28-C38 ^d 11-8 30 %	A(BC) 11-11 20 %	59-25	2,2 %
Makoto Sasaki	/		C15-C26 11-11 17 %	C27-C38 10-10 46 %	(BC) 8-8 42 %	/	
Ce travail	C1-C14 ^b 12-8 10 %		C20-C27 ^a 8-8 34 %	C28-C38 ^e 7-7 24 %	C28-C38 ^f 10-10 22 %	/	/

^a : Modèle racémique. ^b : Dérivé 7-déoxy. ^c : Même route synthétiques que précédemment.

^d : Domaine terminal différent. ^e : Route photochimique. ^f : Route électrochimique

Finalement, mise à part la complétion des synthèses de fragments entamée, suivie du couplage de ces derniers vers l'acide okadaïque (**1**) et son dérivé 7-déoxy **256**, certaines perspectives pour améliorer ces routes sont à envisager.

En particulier pour le fragment *Ouest*, dont la fermeture de dérivés céto-diols en spirocétal s'est avéré difficile au fur et à mesure des synthèses de cette sous-unité.

La méthode ISMS, qui a déjà permis à notre groupe de former des spirocétals,¹¹⁹ appliquée au vinylsilane **680** et à l'ortholactone **681** permettrait de passer par l'intermédiaire **682** vers le fragment *Ouest* **679** (Figure 273). Cet oxonium **682** serait bien plus réactif que son équivalent cétone et permettrait donc d'obtenir le bicycle **679** avec un meilleur rendement.

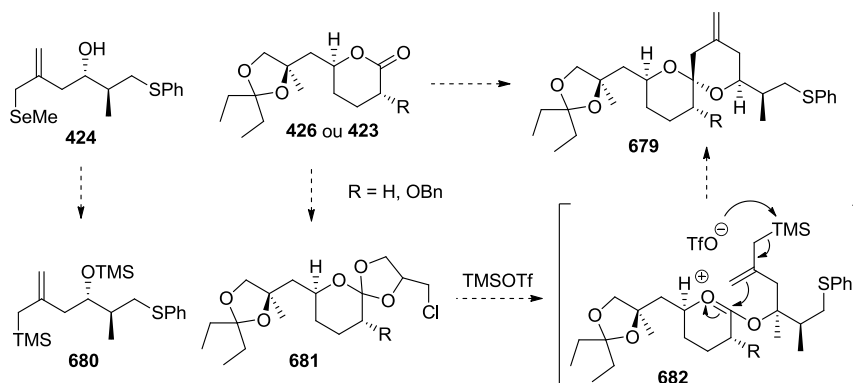


Figure 273 : Synthèse du fragment *Ouest* par ISMS

Chapitre 6

Experimental Section

1. Instrumentation

^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra were recorded on Bruker Avance II-300 spectrometers (^1H 300 MHz and ^{13}C 75 MHz). ^1H chemical shifts are reported in ppm downfield from internal tetramethylsilane ($\delta = 0$ ppm) or CHCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm). ^{13}C NMR spectra are reported using CDCl_3 as the internal standard ($\delta = 77.16$ ppm). If necessary, the structures were confirmed by 2 dimensional analysis (COSY, HMQC and HMBC). ^1H spectra are described as follow: chemical shift (multiplicity, coupling constant (Hz), integration, attribution). ^{13}C are described as follow: chemical shift (attribution). Multiplicity is designed as: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; qui = quintet; sex = sextet; sep = septet; b = broad; and m = multiplet. When the compound present two enantiotopic signals, the attribution is written Ha and Hb for each signal.

Infrared spectra were recorded by transmittance on a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer and reported in wavenumber (cm^{-1}). The samples were analyzed as thin films deposited on a ZnSe ATR crystal by solvent evaporation. Signal intensities are denoted as: s = strong; m = medium; w = weak and b = broad.

Low- and high-resolution mass spectra were recorded by Mr. Raoul Rozenberg from the Mass Spectrometry Service, Université catholique de Louvain.

Optical rotation ($[\alpha]_D$) were recorded on a Atago AP-100 at Université Libre de Bruxelles ($L = 100$ mm, $\lambda = 589$ nm). Concentrations are reported in g/ml.

HPLC were recorded by Fabio Lucaccioni, Université catholique de Louvain. The LC system was a Gilson liquid chromatograph equipped with two pumps, a manometric module 805, a dynamic mixer 811D, a Rheodyne 7725i injection valve with a 20 mL injection loop and an Amchro Croco-Cil column. The LC separation were performed at 25°C on a Chiralcel OD-H column (25 cm x 4,1 mm ID x 5 mm) from Daicel Corporation (Chiral Technologies, France). The mobile phase was a mixture of hexane (Hex) and isopropanol (IPA) or tert-butyl methyl ether (TBME); the flow-rate was 1,0 mL/min and the injection volume 20 mL. UV and CD detection were carried out using a chiral detector (circular dichroism) Jasco CD2095 Plus (Jasco Benelux, The Netherlands). The UV detection was usually set to 254 nm.

2. Procedures

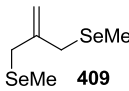
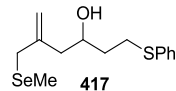
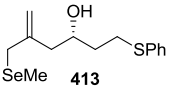
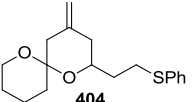
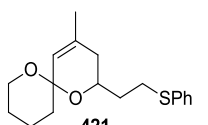
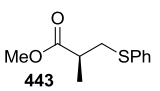
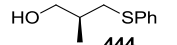
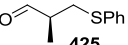
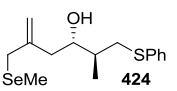
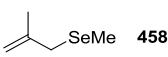
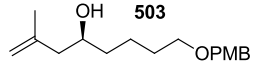
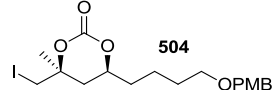
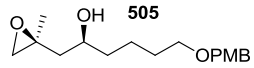
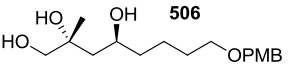
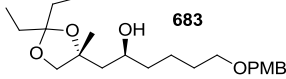
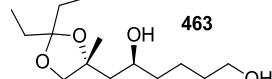
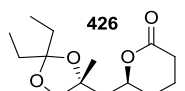
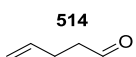
All the experiments were performed under argon with magnetic stirring unless otherwise stated. When inert atmosphere was required, the glassware was assembled, purged with argon and flame dried under a stream of argon until the glass emitted an orange light. Argon was previously dried by passing it through a bed of silica gel doped with cobalt(II) chloride.

All the reagents were used as received unless otherwise stated. TMSOTf, methallyl chloride, and δ -valerolactone were distilled prior to use. All the solvents were analytical grade and used as received unless otherwise stated. Dry tetrahydrofuran, diethyl ether and were distilled from sodium benzophenone ketyl. Dry dichloromethane and toluene were distilled from calcium hydride. Carbon tetrachloride was washed with H_2SO_4 then distilled from phosphorus pentoxide. Technical grade ethyl acetate and petroleum ether (40 to 65 °C fraction) were evaporated under reduced pressure.

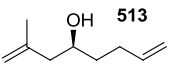
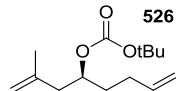
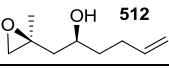
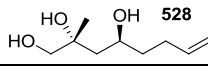
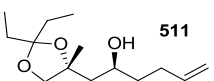
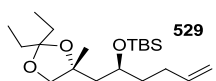
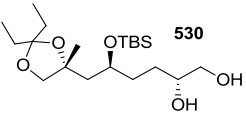
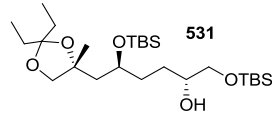
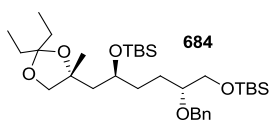
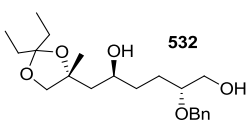
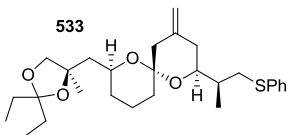
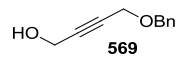
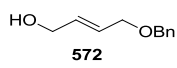
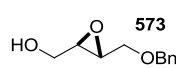
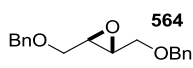
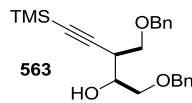
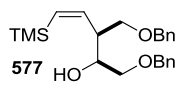
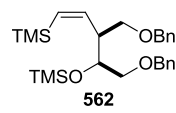
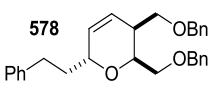
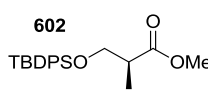
Thin layer chromatographies were performed on Merck Millipore F₂₅₄ silica gel 60 plates (200 μm thickness, aluminum supported). The plates were visualized using ultra-violet light (254 nm) and stained using an alkaline KMnO_4 or Vanilline solutions. Column chromatographies were performed

under pressure with the stated solvents using Sigma-Aldrich silica gel 60 (70–230 mesh).

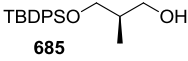
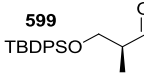
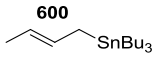
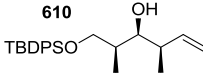
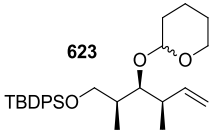
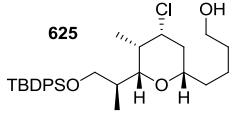
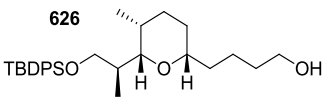
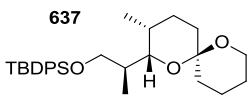
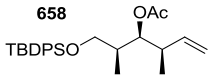
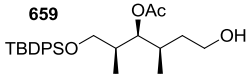
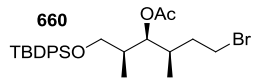
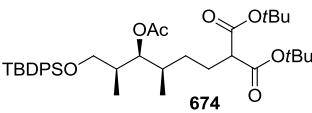
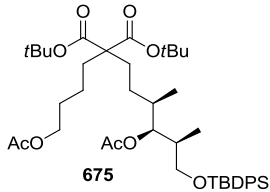
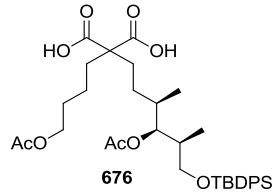
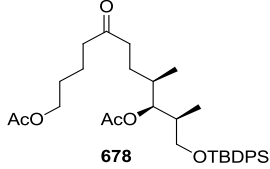
3. List of compounds

 409	p.233	 417	p.234
 413	p.235	 404	p.236
 421	p.237	 443	p.238
 444	p.239	 425	p.240
 424	p.241	 458	p.242
 503	p.243	 504	p.244
 505	p.245	 506	p.246
 683	p.247	 463	p.248
 426	p.249	 514	p.250

Experimental section

	p.251		p.252
	p.253		p.254
	p.255		p.256
	p.257		p.258
	p.259		p.260
	p.261		p.262
	p.263		p.264
	p.265		p.266
	p.267		p.268
	p.269		p.270

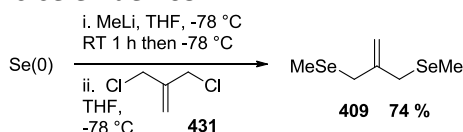
Chapitre 6

 685	p.271	 599	p.272
 600	p.273	 610	p.274
 623	p.275	 625	p.276
 626	p.277	 637	p.278 p.286
 658	p.279	 659	p.280
 660	p.281	 674	p.282
 675	p.283	 676	p.284
 678	p.285		

4. Compounds synthesized in chapter 2

4.1 Model

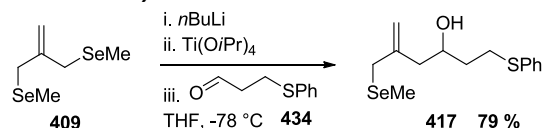
4.1.1 Bis-selenide **409**



To a stirred suspension of selenium powder (100 mesh, 23.69 g, 300 mmol, 2 equiv.) in THF (500 ml) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise MeLi (3 M in diethoxymethane, 100 ml, 2 equiv.). The solution was then warmed to room temperature for 1 hour then cooled down to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was then added dropwise *via* cannula to a solution of dichloride **431** (18.75 g, 150 mmol, 1 equiv.) in THF (300 ml) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 30 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the solution was warmed to room temperature and quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (300 ml). Diethyl ether (800 ml) was added and the layers were separated. The organic phase was washed with saturated aqueous solution of NaHCO_3 (300 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then purified by distillation under reduced pressure (77 to $100\text{ }^\circ\text{C}$, 1.7×10^{-1} mbar) or purification over flash chromatography (eluent Petroleum ether) afforded 26.9 g of the product **409** (26.9 g, 111 mmol, 74 %) as a colorless liquid.

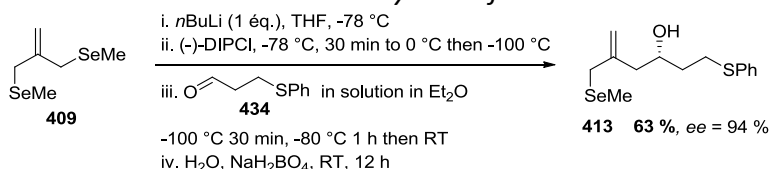
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 4.89 (s, 2H, H-4), 3.35 (s, 4H, H2), 1.92 (s, 6H, H-1). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 141.5 (C-3), 114.0 (C-4), 28.8 (C-2), 4.4 (C-1). CAS: [188245-07-0]. The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.¹²⁶

4.1.2 Homoallylic alcohol model



To a stirred solution of diselenide **409** (7.26 g, 30 mmol, 1 equiv.) in THF (300 ml) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added carefully $n\text{BuLi}$ (2.5 M in hexane, 13.2 ml, 33 mmol, 1.1 equiv.). After 5 min, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (9.78 ml, 33 mmol, 1.1 equiv.) was added to the solution, followed by aldehyde **434** (5.73 g, 34.5 mmol, 1.15 equiv.) in THF (20 ml). The solution was stirred at this temperature for 10 min and warmed to room temperature for 1 hour. Diethyl ether (300 ml) and 1 M HCl (200 ml) were then added to the solution, the layers were separated and the organic layer was washed with aqueous saturated solution of NaHCO_3 (200 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified over flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 9/1) to yield the product **417** (7.42 g, 23.7 mmol, 79 %) as a colorless liquid.

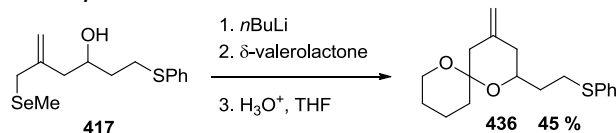
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 7.39-7.20 (m, 5H, H-11, H-12, H-13), 4.95 (s, 1H, H-4a), 4.93 (s, 1H, H-4b), 3.96 (m, 1H, H-6), 3.20-3.04 (m, 4H, H-2 and H-6), 2.47 (dd, $J = 3.2$ and 14.0 Hz, 1H, H-5a), 2.21 (dd, $J = 9.3$ and 14.2 Hz, 1H, H-5b), 2.03 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-7), 1.92 (s, 3H, H-1), 1.83 (m, 2H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 142.2 (C-3), 136.5 (C-10), 129.0, 129.2 (C-11 and C-12), 126.0 (C-13), 115.5 (C-4), 68.3 (C-6), 43.0 (C-5), 36.5 (C-9), 30.8 (C-2), 30.2 (C-8), 4.5 (C-1). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.¹²³

4.1.3 *Enantioselective allylation for the model*

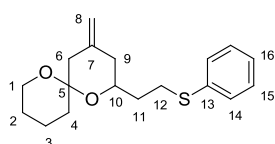
To a stirred solution of diselenide **409** (968 mg, 4 mmol, 1 equiv.) in THF (20 ml) at -78 °C was added carefully *n*BuLi (1.6 M in hexane, 2.62 ml, 4.2 mmol, 1.05 equiv.). After 5 min, (-)-DIP-Cl (1.34 g, 4.4 mmol, 1.1 equiv.) in Et₂O (10 ml) was added and the solution was warmed to room temperature for 30 min then cooled down to -100 °C. A solution of aldehyde **434** (730 mg, 4.4 mmol, 1.1 equiv.) in Et₂O (10 ml) was then added dropwise. The solution was warmed to -80 °C for 1 hour then room temperature for 30 min and quenched with water (20 ml). Sodium perborate tetrahydrate (2.03 g, 13.2 mmol, 3.3 equiv.) was added to the biphasic solution which was stirred at room temperature for 12 hours. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et₂O (20 ml) and the combined organic phases were washed with 1 M HCl (50 ml), NaHCO₃ sat. (20 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified over flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 9/1) to yield the product **413** (789 mg, 2.52 mmol, 63 %) as a colorless liquid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.39-7.20 (m, 5H, H-11, H-12, H-13), 4.95 (s, 1H, H-4a), 4.93 (s, 1H, H-4b), 3.96 (m, 1H, H-6), 3.20-3.04 (m, 4H, H-2 and H-6), 2.47 (dd, *J* = 3.2 and 14.0 Hz, 1H, H-5a), 2.21 (dd, *J* = 9.3 and 14.2 Hz, 1H, H-5b), 2.03 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-7), 1.92 (s, 3H, H-1), 1.83 (m, 2H, H-8). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 142.2 (C-3), 136.5 (C-10), 129.0, 129.2 (C-11 and C-12), 126.0 (C-13), 115.5 (C-4), 68.3 (C-6), 43.0 (C-5), 36.5 (C-9), 30.8 (C-2), 30.2 (C-8), 4.5 (C-1). **HPLC** : column OD-H, Hex/IPA 95/5, 1.0 mL/min - *t*_R = 13.87 min (enantiomer 1) and *t*_R = 18.69 min (enantiomer 2). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.¹²³

4.1.4 Spiroketalization

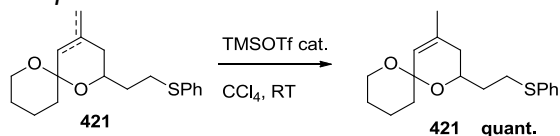


To a stirred solution of alcohol **417** (946 mg, 3 mmol, 1 equiv.) in THF (12 ml) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added carefully *n*BuLi (2.5 M in hexane, 2.4 ml, 6 mmol, 2 equiv.). After 5 min, δ -valerolactone was added to the solution. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 hours, warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and poured into a 1 M HCl solution (10 ml) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution is allowed to reach room temperature for 1 hour, then diethyl ether (10 ml) was added, the layers separated and the aqueous phase extracted with diethyl ether (3 x 10 ml). The combined organic phases were washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 (20 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified over flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 15/1) to yield the product **436** (411 mg, 1.35 mmol, 45 %) as a colorless liquid.

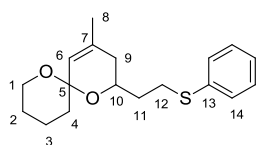


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 7.38-7.28 (m, 4H, H-14 and H-15), 7.22-7.16 (m, 1H, H-16), 4.81 (m, 2H, H-8), 3.85-3.77 (m, 1H, H-10), 3.67-3.64 (m, 2H, H-1), 3.25-3.10 (m, 1H, H-12a), 3.08-3.01 (m, 1H, H-12b), 2.32-2.13 (m, 3H, H-6 and H-9a), 2.01-1.48 (m, 9H, H-9b, H-2, H-3, H-4, H-11). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 141.6 (C-7), 136.6 (C-13), 128.9, 128.9 (C-14 and C-15), 125.8 (C-16), 110.4 (C-8), 96.6 (C-5), 68.3 (C-10), 61.1 (C-1), 44.7 (C-6), 39.8 (C-9), 35.6 (C-11), 35.4 (C-4), 29.6 (C-12), 25.0 (C-2), 18.9 (C-3). CAS: [190965-17-4]. The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.¹¹⁹

4.1.5 Spiroketal isomerization



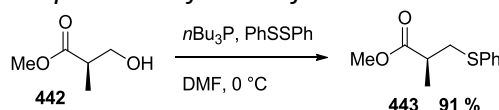
TMSOTf (0.09 ml, 0.5 mmol, 1 equiv.) was added to a stirred solution of spiroketal **436** (152 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in CCl_4 (5 ml) at room temperature. After completion of the reaction, monitored by TLC, the reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 (5 ml), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 10 ml). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 15/1) to yield the product **421** (150 mg, 0.49 mmol, 98 %) as a colorless liquid.



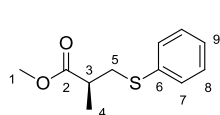
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 7.39-7.28 (m, 4H, H-14 and H-15), 7.21-7.16 (m, 1H, H-16), 5.37 (s, 1H, H-6), 4.09-4.03 (m, 1H, H-10), 3.84 (dt, $J = 2.8$ and 11.5 Hz, 1H, H-1a), 3.67-3.63 (m, 1H, H-1b), 3.29-3.20 (m, 1H, H-12a), 3.12-3.02 (m, 1H, H-12b), 1.98-1.50 (m, 13H, H-2, H-3, H-4, H-8, H-9, H-11). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 136.6 (C-13), 135.8 (C-7), 128.9, 128.9 (C-14 and C-15), 125.8 (C-16), 124.8 (C-6), 94.2 (C-5), 65.9 (C-10), 61.3 (C-1), 35.5, 35.2 (C-4 and C-11), 29.8 (C-12), 25.1 (C-2), 22.7 (C-8), 18.8 (C-3). IR (thin film), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3075 (s), 2869 (m), 1656 (m). MS (ESI) m/z (%): 305 (75).

4.2 Selenide moiety

4.2.1 Preparation of thiosulfide ester

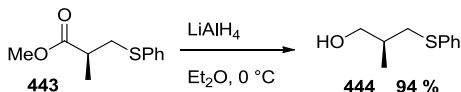


Tri-*n*-butylphosphine (728 mg, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) was added to a mixture of methyl (*R*)-3-hydroxy-2-methylpropanoate (354 mg, 3 mmol, 1 equiv.) and diphenyl disulfide (786 mg, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) in DMF (6 ml) at 0 °C. After stirring for 4 hours, at which point the temperature had reached 20 °C, water (5 ml) and Et₂O (6 ml) were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 5 ml) and the combined organic phases were washed with brine (10 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified with column chromatography (eluent EP/AcOEt 15:1 to 10:1) to yield the product **443** (574 mg, 2.73 mmol, 91 %) as a colorless liquid.

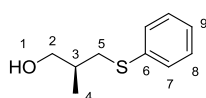


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.39-7.21 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 3.67 (s, 3H, H-1), 3.27 (dd, *J* = 7.1 and 13.4 Hz, 1H, H-5a), 2.93 (dd, *J* = 7.0, 13.4 Hz, 1H, H-5b), 2.70 (sextet, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3), 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-4). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 175.4 (C-2), 135.7 (C-6), 130.1, 129.0 (C-7 and C-8), 126.5 (C-9), 51.8 (C-1), 39.7 (C-3), 37.4 (C-5), 16.7 (C-4). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.¹³⁷

4.2.2 Ester reduction

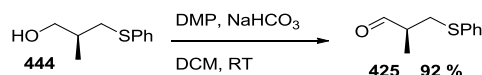


LiAlH₄ (2.56 g, 67.34 mmol, 2 equiv.) was added to a stirred solution of ester **443** (7.08 mg, 33.67 mmol, 1 equiv.) in Et₂O (300 ml) at 0 °C. The reaction was warmed to room temperature, stirred for 5 hours, quenched with MeOH (20 ml) and Rochelle's salt (50 ml) and stirred for another 5 hours. The layers were then separated, the aqueous phase was extracted with Et₂O (50 ml) and the combined organic phases were washed with brine (100 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude product was used with no further purification for the next step but could be purified using column chromatography (eluent EP/AcOEt 15:1) to yield the title product **444** (5.77 g, 31.65 mmol, 94 %) as a colorless liquid.

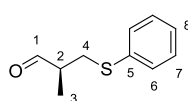


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.38-7.26 (m, 4H, H-7 and H-8), 7.20-7.15 (m, 1H, H-9), 3.68-3.58 (m, 2H, H-2), 3.08 (dd, *J* = 6.5 and 13.0 Hz, 1H, H-5a), 2.85 (dd, *J* = 6.1, 13.0 Hz, 1H, H-5b), 1.96 (sextet, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-3), 1.57 (bs, 1H, H-1), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-4). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 136.8 (C-6), 129.0, 128.9 (C-7 and C-8), 125.9 (C-9), 66.8 (C-2), 37.4 (C-5), 35.5 (C-3), 16.5 (C-4). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.¹³⁷

4.2.3 Thioalcohol oxidation



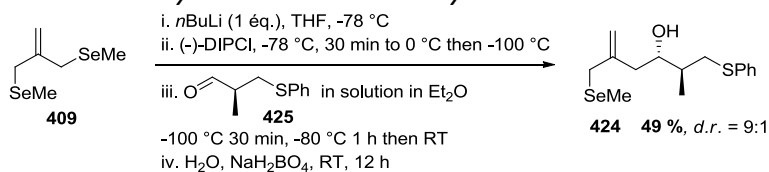
Alcohol **444** (4.125 g, 22.66 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of DMP (11.49 g, 27.20 mmol, 1.2 equiv.) and NaHCO_3 (5.71 g, 67.98 mmol, 3 equiv.) in DCM (500 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred 1 hour, quenched with saturated solutions of NaHCO_3 (100 ml) and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 100 ml). The combined organic phases were washed with brine (200 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified over flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 9/1) to yield the product **425** (3.76 g, 20.85 mmol, 92 %) as a colorless liquid.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 9.69 (s, 1H, H-1), 7.39-7.22 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 3.31 (dd, J = 6.5 and 13.4 Hz, 1H, H-4a), 2.93 (dd, J = 7.1, 13.4 Hz, 1H, H-4b), 2.67-2.59 (m, 1H, H-2), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-3). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 202.6 (C-1), 135.7 (C-5), 130.0, 129.0 (C-6 and C-7), 126.5 (C-8), 45.8 (C-2), 34.8 (C-4), 13.4 (C-3). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.²¹¹

²¹¹ Raghavan S., Reddy S.R., Tony K.A., Kumar C.N., Varma A.K., Nangia A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5838.

4.2.4 Asymmetric selenide allylation



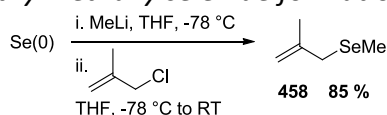
To a stirred solution of diselenide **409** (5.32 g, 22 mmol, 1.1 equiv.) in THF (100 ml) at -78 °C was added carefully *n*BuLi (2.5 M in hexane, 9.6 ml, 24 mmol, 1.2 equiv.). After 5 min, (-)-DIP-Cl (6.4 g, 19.97 mmol, 1 equiv.) in Et₂O (70 ml) was added and the solution was warmed to room temperature for 30 min then cooled down to -100 °C. A solution of aldehyde **425** (3.6 g, 19.97 mmol, 1 equiv.) in Et₂O (30 ml) was then added dropwise over a cooled addition funnel at -78 °C. The solution was warmed to -80 °C for 1 hour then room temperature for 30 min and quenched with water (70 ml). Sodium perborate tetrahydrate (10.15 g, 66 mmol, 3.3 equiv.) was added to the biphasic solution which was stirred at room temperature for 12 hours. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et₂O (50 ml) and the combined organic phases were washed with 1 M HCl (100 ml), NaHCO₃ sat. (70 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified over flash column chromatography (eluent PE/AcOEt 9/1) to yield the product **424** (3.22 g, 9.78 mmol, 49 %) as a colorless liquid. (If necessary, traces of camphor alcohol could be easily removed under vacuum (10⁻¹ mbar) at 40 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.28-7.14 (m, 5H, H-12, H-13 and H-14), 4.96-4.95 (m, 2H, H-4), 3.74-3.68 (m, 1H, H-6), 3.28 (dd, *J* = 4.4 and 12.8 Hz, 1H, H-5a), 3.19-3.14 (m, 2H, H-2), 2.82 (dd, *J* = 8.4 and 12.8 Hz, 1H, H-5b), 2.58 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-10a), 2.11 (dd, *J* = 10.3 and 14.1 Hz, 1H, H-10b), 1.93-1.87 (m, 5H, H-1 and H-8), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-9). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 142.7 (C-3), 137.4 (C-11), 129.2, 129.2 (C-12 and C-13), 126.0 (C-14), 115.7 (C-4), 72.5 (C-6), 39.8, 39.2 (C-2 and C-5), 37.3 (C-10), 30.8 (C-8), 16.0 (C-9), 4.6 (C-1). IR (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3409 (b), 2964 (m), 2920 (s), 2852 (m), 1633 (m), 1583 (m), 1479 (s), 1456 (w), 1436 (s), 1425 (m), 1375 (m), 1261 (m), 1217 (w), 1188 (m), 1128 (w), 1087 (m), 1024

(s), 987 (m), 898 (s), 750 (s), 690 (s), 667 (m). **MS** (ESI) m/z (%): 331 (32), 330 (14), 329 (94) $[MH]^+$, 327 (41), 326 (19), 325 (20), 313 (21) $[M-OH]^+$, 235 (100) $[M-MeSe]^+$. **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for $[C_{15}H_{21}O_1^{32}S_1^{80}Se_1]^+$: 329.0472, measured: 329.0472. $^{23}[\alpha]_D = + 8.0^\circ$ ($c = 0.112$ in $CHCl_3$).

4.3 Lactone moiety

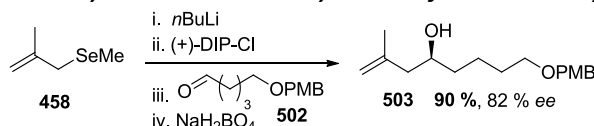
4.3.1 Methylnmethallylselenide formation



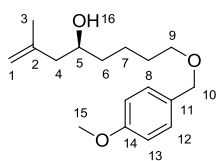
To a suspension of selenium (100 mesh, 23.69 g, 300 mmol, 1 equiv.) in THF (300 ml) at -78°C was slowly added MeLi (3 M in diethoxymethane, 100 ml, 300 mmol, 1 equiv.). The mixture was warmed to room temperature, stirred for 1 hour then added via cannula to a solution of methallyl chloride (29.26 ml, 300 mmol, 1 equiv.) in THF (300 ml) at -78°C . The solution was warmed to room temperature for 1 hour then quenched with 1 M HCl (600 ml). The layers were separated and the organic phase was washed with 1 M HCl (ca. 10-15 x 200 ml) until all THF was removed from the organic layer. At that stage, the organic phase was denser than the aqueous phase, the layers were separated and the organic phase was purified by distillation (150°C , 1 atm to remove diethoxymethane then $50-70^\circ\text{C}$, 10-20 mbar) yielding the selenide **458** (38.25 g, 255 mmol, 85 %) as a colorless liquid.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 4.82 (s, 1H, H-1a), 4.80, s, 1H, H-1b), 3.17 (s, 2 H, H-4), 1.91 (s, 3H, H5), 1.86 (s, 3H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 141.8 (C-2), 112.8 (C-1), 32.5 (C-4), 21.0 (C-3), 4.1 (C-5). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2920 (m), 2850 (m), 1458 (w), 1274 (m), 1261 (m), 750 (s).

4.3.2 Asymmetric methallylation of PMB-aldehyde



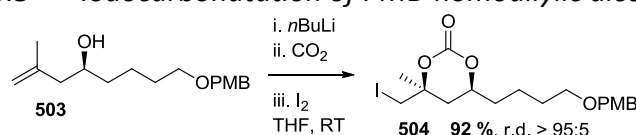
To a stirred solution of selenide **458** (3.52 g, 23.49 mmol, 1.3 equiv.) in THF (25 ml) at -78°C was slowly added $n\text{BuLi}$ (2.5 M in hexane, 9.76 ml, 24.39 mmol, 1.35 equiv.). After 5 minutes at this temperature, (+)-DIP-Cl (5.8 g, 18.07 mmol, 1 equiv.) in Et_2O (15 ml) was added to the solution. The reaction was warmed to room temperature for 30 min then cooled to -78°C . Aldehyde **502** (4.02 g, 18.07 mmol, 1 equiv.) in Et_2O (10 ml) was then added dropwise *via* a cooled addition funnel at -78°C . The mixture was stirred at this temperature for 1 hour then warmed to room temperature. Water (40 ml) and sodium perborate tetrahydrate (9.17 g, 59.63 mmol, 3.3 equiv.) were added to the solution which was stirred at room temperature for 12 hours. Et_2O (20 ml) and water (20 ml) were added and the layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (30 ml). The combined organic phases were washed with 1 M HCl (40 ml) and NaHCO_3 sat. (40 ml), dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 9:1 to 4:1) to yield the alcohol **503** (3.22 g, 9.78 mmol, 49 %) as a colorless liquid. (If necessary, traces of camphor alcohol could be easily removed under vacuum (10^{-1} mbar) at 40°C).



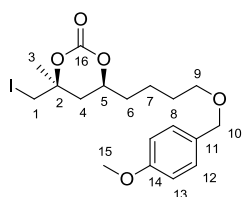
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 7.28-7.25 (m, 2H, H-12), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-13), 4.88 (s, 1H, H-1a), 4.80 (s, 1H, H-1b), 4.44 (s, 2H, 10), 3.81 (s, 3H, H-15), 3.74-3.72 (m, 1H, H5), 3.46 (t J = 6.4 Hz, 2H, H-9), 2.21 (dd, J = 13.8 and 3.8 Hz, 1H, H-4a), 2.08 (dd, J = 13.7 and 9.3 Hz, 1H, H-4b), 1.76 (s, 3H, H-3), 1.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-16), 1.65-1.62 (m, 2H, H-6), 1.58-1.47 (m, 4H, H-7 and H-8). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 159.2 (C-14), 143.0 (C-2), 130.8 (C-11), 129.4 (C-12), 113.9 (C-13), 113.6 (C-1), 72.7 (C-10), 70.2 (C-9), 68.6 (C-5), 55.4 (C-15), 46.3 (C-4), 37.0 (C-6), 29.9 (C-8), 22.6, 22.5 (C-3 and C-7). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3608 (b), 2931 (m), 2858 (m), 1647 (m), 1612 (s), 1585 (m), 1512 (s), 1456 (m), 1363 (m), 1301 (m), 1245 (s), 1172 (s), 1095 (s), 1033 (s), 889 (m), 819 (s), 750 (s). **MS** (ESI) m/z (%): 301 (21) $[\text{MNa}]^+$, 279 (3) $[\text{MH}]^+$, 261 (42) $[\text{M-OH}]^+$, 227

(10), 161(10), 121 (100) [PMB]⁺. **HRMS** (+ ESI) *m/z* calculated for [C₁₇H₂₇O₃]⁺: 279.1955, measured: 279.1954. ²³[α]_D = - 7.5° (c = 0.034 in CHCl₃).

4.3.3 Iodocarbonatation of PMB-homoallylic alcohol



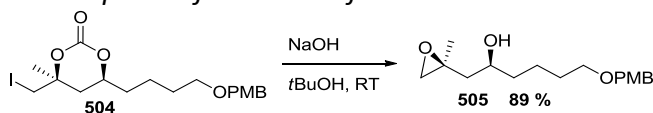
To a stirred solution of alcohol **503** (3.568 g, 12.8 mmol, 1 equiv.) in THF at room temperature was slowly added *n*BuLi (2 M in hexane, 6.4 ml, 12.8 mmol, 1 equiv.). Carbon dioxide was bubbled into the solution for 1 hour after being dried by passing it through a bed of silica gel doped with cobalt (II) chloride. Iodine (7.15 g, 28.16 mmol, 2.2 equiv.) in THF (20 ml) was then added to the solution. After stirring for 4 hours, the reaction was quenched with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (80 ml). Et₂O was then added and the layers were separated. The organic phase was washed with Na₂S₂O₃ sat. until the solution became colorless then the combined aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 100 ml). The combined organic phases were finally washed with brine (150 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was used immediately in the next step of the synthesis due to the low stability of the product **504** but could be purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 9:1 to 4:1) to yield the iodo-carbonate **504** (5.28 g, 11.77 mmol, 92 %) as a yellow liquid.



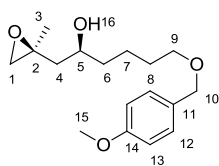
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-12), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-13), 4.50-4.40 (m, 3H, H-10 and H-5), 3.79 (s, 3H, H-15), 3.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-9), 3.36 (s, 2H, H-1), 2.06 (dd, *J* = 14.1 and 3.0 Hz, 1H, H-4a), 1.93-1.48 (m, 10H, H-3, H-4b, H-6, H-7, H-8).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 159.3 (C-14), 149.0 (C-16), 130.6 (C-11), 129.5 (C-12), 113.9 (C-13), 80.6 (C-2), 76.0 (C-5), 72.8 (C-10), 69.7 (C-9), 55.4 (C-16), 37.5 (C-6), 34.9 (C-4), 29.5 (C-8), 24.8 (C-3), 21.5 (C-7), 15.1 (C-1). **MS** (ESI) *m/z* (%): 472 [MNa⁺] (20), 471 [MNa⁺] (100), 467 (18), 466 (85), 299 (11), 121 [PMB⁺] (56). **HRMS** (+ ESI) *m/z* calculated for [C₁₈H₂₆O₅¹²⁷I₁]⁺: 449.0819, measured: 449.0842.

4.3.4 Epoxide formation of PMB-iodocarbonate

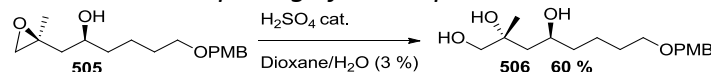


To a solution of iodocarbonate **504** (6.74 g, 15.03 mmol, 1 equiv.) in *tert*-butanol (40 ml) was added NaOH (6 g, 150.3 mmol, 10 equiv.) and water (6 ml). The reaction was stirred for 5 minutes then Et₂O (40 ml) and water (40 ml) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 50 ml). The combined organic phase was washed with brine (50 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent DCM/MeOH 50:1 to 20:1) to yield the epoxide **505** (3.96 g, 13.47 mmol, 89 %) as a colorless liquid.

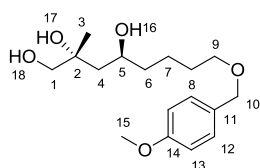


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-12), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-13), 4.43 (s, 2H, H-10), 3.95-3.90 (m, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, H-15), 3.45 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-9), 2.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-1a), 2.62 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-1b), 1.86 (dd, *J* = 14.4 and 2.5 Hz, 1H, H-4a), 1.66-1.59 (m, 3H, H-4b, H-6), 1.50-1.42 (m, 5H, H-7, H-8 and H-16), 1.38 (s, 3H, H-3). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 159.2 (C-14), 130.8 (C11), 129.4 (C-12), 113.9 (C-13), 72.7 (C-10), 70.1 (C-9), 69.1 (C-5), 56.7 (C-2), 55.4 (C-15), 54.2 (C-1), 43.1 (C-4), 37.7 (C-6), 29.8 (C-8), 22.2 (C-3), 21.3 (C-7). IR (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3431 (bs), 2931 (m), 2916 (m), 2850 (m), 1612 (m), 1585 (w), 1512 (s), 1458 (m), 1361 (m), 1301 (m), 1245 (s), 1172 (m), 1093 (s), 1033 (s), 904 (m), 846 (m), 819 (m), 750 (s), 663 (m). MS (ESI) *m/z* (%): 317 (45) [MNa]⁺, 295 (1) [MH]⁺, 277 (8) [M-OH]⁺, 121 (100) [PMB]⁺. HRMS (+ ESI) *m/z* calculated for [C₁₇H₂₇O₄]⁺: 295.1904, measured: 295.1905. ²³[α]_D = + 3.1° (c = 0.026 in CHCl₃).

4.3.5 Acidic opening of PMB-epoxide

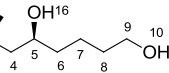


To a stirred solution of epoxide **505** (3.34 g, 11.35 mmol, 1 equiv.) in 1,4-dioxane (300 ml) at room temperature was added water (9 ml) and H_2SO_4 (95 %, 0.05 ml, 1 mmol, 0.08 equiv.). The reaction mixture was stirred for 5 min then quenched with a saturated solution of NaHCO_3 (200 ml). AcOEt was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 150 ml) and the combined organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent DCM/MeOH 40:1 to 15:1) to yield the triol **506** (2.12 g, 6.81 mmol, 60 %) as a slightly yellow liquid.

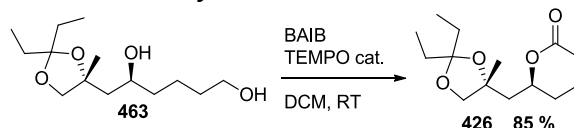


^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-12), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-13), 4.42 (s, 2H, H-10), 3.90-3.87 (m, 1H, H-5), 3.80 (s, 3H, H-15), 3.69-3.60 (m, 1H, H-1a), 3.47-3.39 (m, 3H, H-9 and H-1b), 3.04 (bs, 3H, H-18, H-17 and H-16), 1.67-1.58 (m, 4H, H-4 and H-6), 1.46-1.40 (m, 4H, H-7 and H-8), 1.19 (s, 3H, H-3). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 159.3 (C-14), 130.6 (C-11), 129.5 (C-12), 113.9 (C-13), 73.2 (C-2), 72.8 (C-10), 70.1 (C-1), 69.3 (C-9), 69.1 (C-5), 55.4 (C-15), 45.1 (C-4), 38.3 (C-6), 29.5 (C-8), 25.9 (C-3), 22.2 (C-7). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3342 (bs), 2931 (m), 2921 (m), 2900 (m), 2368 (w), 1612 (m), 1512 (s), 1458 (m), 1440 (m), 1363 (w), 1301 (w), 1245 (s), 1174 (m), 1089 (m), 1033 (s), 846 (m), 819 (m), 750 (s). **MS** (ESI) m/z (%): 313 (16) $[\text{MH}]^+$, 121 (100) $[\text{PMB}]^+$. **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_5]^+$: 313.2009, measured: 313.2009. $^{23}[\alpha]_D = +5.3^\circ$ (c = 0.032 in CHCl_3).

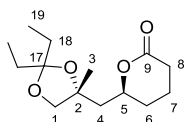
H-18, H-6 and H-4), 1.49-1.16 (m, 4H, H-8 and H-7), 1.34 (s, 3H, H₃), 0.95-0.87 (m, 6H, H-19). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 159.2 (C-14), 130.8 (C-11), 129.5 (C12), 113.8 (C-13), 113.4 (C-17), 81.1 (C-2), 73.8 (C-1), 72.7 (C-10), 70.1 (C-9), 68.6 (C-5), 55.4 (C-15), 45.7 (C-4), 37.8 (C-6), 35.6, 29.8 (C-18a), 29.7 (C-18b), 29.3 (C-8), 27.2 (C-3), 22.3 (C-7), 8.7 (C-19a), 8.0 (C-19b). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3402 (bs), 2966 (m), 2939 (s), 2864 (s), 2356 (w), 1610 (s), 1512 (s), 1458 (s), 1359 (m), 1301 (m), 1245 (s), 1172 (s), 1089 (s), 1070 (s), 1054 (s), 1033 (s), 923 (s), 846 (s), 819 (s), 752 (s), 667 (m). **MS** (ESI) m/z (%): 381 (5) [MH]⁺, 335 (9), 313 (6), 277 (6), 121 (100) [PMB]⁺. **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for [C₂₂H₃₇O₅]⁺: 381.2635, measured: 381.2634. **²³[α]_D** = + 3.9° (c = 0.031 in CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 3.88-3.86 (m, 2H, H-5 and H-1a), 3.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-1b), 3.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-9), 2.45 (bs, 2H, H-16 and H-10), 1.75-1.35 (m, 12H, H-18, H-4, H-6, H-7 and H-8), 1.34 (s, 3H, H-3), 0.94-0.88 (m, 6H, H-19). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 113.6 (C-17), 81.1 (C-2), 73.7 (C-1), 68.6 (C-5), 62.9 (C-9), 45.6 (C-4), 37.6 (C-6), 32.7 (C-8), 29.7 (C-18a), 29.3 (C-18b), 27.3 (C-3), 21.8 (C-7), 8.7 (C-19a), 8.7 (C-19b). IR (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3440 (bs), 2972 (m), 2933 (s), 2916 (m), 1610 (w), 1460 (s), 1375 (m), 1261 (m), 1168 (m), 1114 (m), 1070 (s), 1054 (s), 975 (m), 921 (s), 852 (m), 750 (s), 663 (s). MS (ESI) *m/z* (%): 283 (45) [MNa]⁺, 261 (5) [MH]⁺, 175 (10), 157 (100), 139 (27). HRMS (+ ESI) *m/z* calculated for [C₁₄H₂₉O₄]⁺: 261.2060, measured: 261.2059. ²³[α]_D = + 1.8° (c = 0.021 in CHCl₃).

4.3.8 Oxidation of diol to lactone

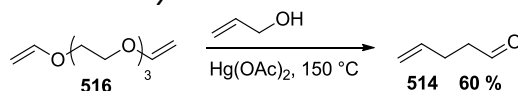


To a solution of diol **463** (1.46 g, 5.62 mmol, 1 equiv.) in DCM (40 ml) at room temperature was added BAIB (5.79 g, 17.98 mmol, 3.2 equiv.) and TEMPO (176 mg, 1.12 mmol, 0.2 equiv.). The reaction was stirred for 6 hours then quenched with a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (50 ml). The combined organic phase was washed with NaHCO_3 sat. (30 ml) then water (30 ml). The combined aqueous phase was then extracted with Et_2O (3 x 50 ml) and the combined organic phase was finally washed with brine (100 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent EP/AcOEt 3:1 to 2:1) to yield the lactone **426** (1.22 g, 4.78 mmol, 85 %) as a colorless liquid.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 4.57-4.49 (m, 1H, H-5), 3.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-1a), 3.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-1b), 2.60 (dt, J = 17.5 and 5.8 Hz, 1H, H-8a), 4.45 (dt, J = 17.8 and 7.3 Hz, 1H, H-8b), 2.05-1.84 (m, 5H, H-4, H-6 and H-7a), 1.69-1.54 (m, 5H, H-18 and H-7b), 1.39 (s, 3H, H-3), 0.90 (td, J = 7.4 and 5.0 Hz, 6H, H-19). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 171.6 (C-9), 113.2 (C-17), 79.5 (C-2), 77.7 (C-5), 75.8 (C-1), 46.6 (C-4), 29.8 (C-18a), 29.6 (C-8), 29.4 (C-18b), 29.0 (C-6), 24.7 (C-3), 18.6 (C-7), 8.6, 8.6 (C-19a and C-19b). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2918 (m), 2852 (m), 2248 (w), 1791 (w), 1716 (bs), 1461 (m), 1377 (m), 1377 (m), 1342 (m), 1247 (s), 1170 (m), 1120 (m), 1037 (s), 977 (w), 914 (s), 840 (w), 729 (s). **MS** (ESI) m/z (%): 279 [MNa^+] (26), 212 (34), 211 (100), 189 (65), 171 (56), 153 (98), 135 (41). **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4^{23}\text{Na}]^+$: 279.1567, measured: 279.1565. $^{23}[\alpha]_D = -210.1^\circ$ (c = 0.067 in CHCl_3).

4.3.9 Pentenal synthesis

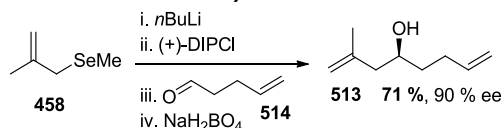


Tri(ethylene glycol) divinyl ether **516** (94 ml, 460 mmol, 2.3 equiv.), allyl alcohol (13.6 ml, 200 mmol, 1 equiv.) and mercury (II) acetate (3.12 g, 10 mmol, 0.05 equiv.) were charged in 250-ml round bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar and a condenser. The mixture was heated 4 hours at $150\text{ }^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. The apparatus was removed from the heating bath and directly distilled under reduced pressure (5×10^{-1} mbar). The vapors were condensed in a condenser at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and collected in a flask plunged in a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ cooling bath. Pentenal **514** (10.09 g, 120 mmol, 60 %) was obtained as a colorless liquid.

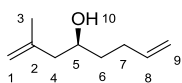
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 9.78 (s, 1H, H-5), 5.90-5.77 (m, 1H, H-2), 5.10-4.96 (m, 2H, H-1), 2.58-2.52 (m, 2H, H-4), 2.48-2.35 (m, 2H, H-3). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 201.7 (C-5), 136.3 (C-2), 115.4 (C-1), 42.5 (C-4), 25.9 (C-3). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.²¹²

²¹² Coldham I., Burrell A.J.M., Guerrand H.D.S., Oram N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1267.

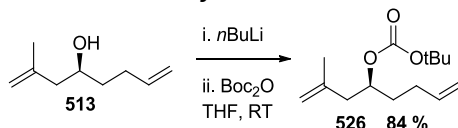
4.3.10 Pentanal methallylation



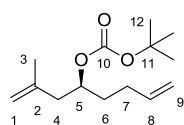
To a stirred solution of selenide **458** (8.81 g, 58.72 mmol, 1.3 equiv.) in THF (60 ml) at -78°C was added slowly *n*BuLi (9.5 M in hexane, 6.42 ml, 60.98 mmol, 1.35 equiv.). After 5 minutes at this temperature, (+)-DIP-Cl (14.49 g, 45.17 mmol, 1 equiv.) in Et₂O (40 ml) was added to the solution. The reaction was warmed to room temperature for 30 min then cooled to -78°C . Aldehyde **514** (3.80 g, 45.17 mmol, 1 equiv.) in Et₂O (20 ml) was then added dropwise over a cooled addition funnel at -78°C . The mixture was stirred at this temperature for 1 hour then warmed to room temperature. Water (80 ml) and sodium perborate tetrahydrate (22.93 g, 149.06 mmol, 3.3 equiv.) were added to the solution which was stirred at room temperature for 12 hours. Et₂O (60 ml) and water (40 ml) were added and the layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et₂O (100 ml). The combined organic phase was washed with 1 M HCl (100 ml) and NaHCO₃ sat. (100 ml), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 20:1) to yield the alcohol **513** (4.52 g, 32.07 mmol, 71 %) as a colorless liquid. (If necessary, traces of camphor alcohol could be easily removed under vacuum (10^{-1} mbar) at 40°C).



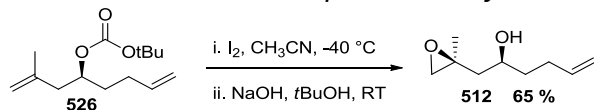
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 5.85 (ddt, J = 16.9, 10.1 and 6.7 Hz, 1H, H-8), 5.05 (ddd, J = 17.1, 3.4 and 1.6 Hz, 1H, H-9a), 4.97 (ddd, J = 10.2, 2.0 and 1.2 Hz, 1H, H-9b), 4.89 (s, 1H, H-1a), 4.80 (s, 1H, H-1b), 3.83-3.66 (m, 1H, H-5), 2.33-2.00 (m, 4H, H-4 and H-7), 1.75 (s, 3H, H-3), 1.73 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-10), 1.68-1.48 (m, 2H, H-6). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 142.9 (C-2), 138.6 (C-8), 114.9 (C-9), 113.7 (C-1), 68.2 (C-5), 46.3 (C-4), 36.3 (C-7), 30.2 (C-6), 22.5 (C-3). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3369 (b), 2925 (s), 2856 (m), 2340 (w), 1641 (m), 1448 (m), 1373 (w), 1274 (m), 1261 (m), 1039 (w), 1002 (w), 910 (m), 891 (m), 763 (m), 750 (s), 653 (m). **MS** (ESI) m/z (%): pending. **²³[α]_D** = -6.9° (c = 0.045 in CHCl₃).

4.3.11 Carbonatation of alkene alcohol **513**

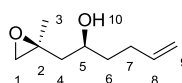
To a stirred solution of alcohol **513** (4.42 g, 31.56 mmol, 1 equiv.) in Et_2O (70 ml) at room temperature was added dropwise *n*BuLi (9.5 M in hexane, 3.32 ml, 31.56 mmol, 1 equiv.). After 5 min at this temperature, Boc_2O (6.89 g, 31.56 mmol, 1 equiv.) in THF (30 ml) was added slowly to the reaction. The mixture was stirred 12 hours at room temperature then quenched with a saturated solution of NaHCO_3 (60 ml). The layers were separated and the organic phase was washed with NaHCO_3 sat. (50 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 30:1) to yield the carbonate **526** (6.39 g, 26.6 mmol, 84 %) as a colorless liquid.



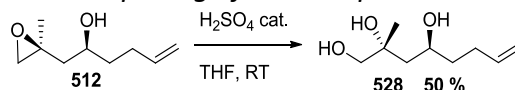
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 5.85-5.75 (m, 1H, H-8), 5.06-4.95 (m, 2H, H-9), 4.85-4.75 (m, 3H, H-1 and H-5), 2.36 (dd, $J = 14.2, 7.7$ Hz, 1H, H-4a), 2.24-2.05 (m, 3H, H-4b and H-6), 1.76 (s, 3H, H-3), 1.68-1.65 (m, 2H, H-5), 1.48 (s, 9H, H12). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 135.5 (C-10), 141.6 (C-2), 137.9 (C-8), 115.2 (C-9), 113.6 (C-1), 81.8 (C-11), 74.9 (C-5), 43.2 (C-4), 33.4 (C-7), 29.8 (C-6), 28.0 (C-12), 22.6 (C-3). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2981 (m), 2929 (m), 2345 (w), 1731 (s), 1643 (m), 1475 (m), 1456 (m), 1392 (m), 1367 (s), 1276 (s), 1255 (s), 1163 (s), 1093 (m), 1037 (w), 991 (w), 972 (w), 912 (m), 891 (m), 842 (m), 792 (m), 750 (s). **MS** (ESI) m/z (%): 263 (14), 207 (8), 185 (40), 149 (10), 137 (16), 123 (100) $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{tBuO}]^+$. **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}_1]^+$: 263.1618, measured: 263.1616. $^{23}[\alpha]_D = -5.9^\circ$ ($c = 0.063$ in CHCl_3).

4.3.12 Iodocarbonatation-epoxidation of alkene-ester **526**

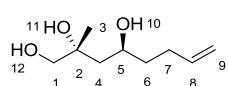
To a solution of carbonate **526** (6.3 g, 26.21 mmol, 1 equiv.) in CH_3CN (250 ml) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ was added iodine (19.96 g, 78.64 mmol, 3 equiv.). The reaction was stirred 30 min at this temperature then quenched with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$ (100 ml) and $NaHCO_3$ sat. (100 ml). Et_2O (200 ml) was then added and the layers were separated. The organic phase was washed with $Na_2S_2O_3$ sat. (70 ml), brine (70 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then dissolved in *tert*-butanol (70 ml) at room temperature and $NaOH$ (4 g, 100 mmol, 4 equiv.) and water (5 ml) were added to the stirring solution. Et_2O (70 ml) and water (70 ml) were added after 12 hours and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 70 ml) and the combined organic phase was washed with brine (60 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent $PE/AcOEt$ 9:1 to 4:1) to yield the epoxide **512** (2.64 g, 17.04 mmol, 65 %) as a colorless liquid.



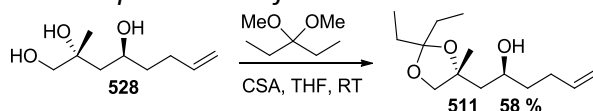
^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm) = 5.84 (ddt, J = 16.9, 10.2 and 6.7 Hz, 1H, H-8), 5.05 (ddd, J = 17.1, 3.4 and 1.6 Hz, 1H, H-9a), 4.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-9b), 4.05–3.88 (m, 1H, H-5), 2.67 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-1a), 2.63 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H-1b), 2.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H-10), 2.29–2.05 (m, 2H, H-7), 1.87 (dd, J = 14.4 and 2.5 Hz, 1H, H-4a), 1.67–1.42 (m, 3H, H-4b and H-6), 1.39 (s, 3H, H-3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz), δ (ppm) = 138.4 (C-8), 115.0 (C-9), 68.7 (C-5), 56.6 (C-2), 54.2 (C-1), 43.1 (C-4), 36.9 (C-6), 29.9 (C-7), 21.4 (C-3). IR (thin film), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3413 (b), 2977 (m), 2918 (s), 2850 (m), 2366 (w), 1733 (m), 1639 (m), 1448 (m), 1375 (m), 1259 (m), 1087 (s), 1045 (m), 995 (m), 906 (s), 854 (w), 790 (m), 752 (s), 667 (s). MS (ESI) m/z (%): 179 (100) $[MNa]^+$, 157 (25) $[MH]^+$, 139 (63) $[M-OH]^+$, 121 (26), 116 (17). HRMS (+ ESI) m/z calculated for $[C_9H_{17}O_2]^+$: 157.1223, measured: 157.1223. $^{23}[a]_D = + 4.0^\circ$ (c = 0.020 in $CHCl_3$).

4.3.13 Acidic opening of alkene epoxide **512**

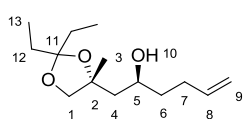
To a solution of epoxide **512** (2.551 g, 16.33 mmol, 1 equiv.) in THF at room temperature was added H_2SO_4 (0.1 M in water, 50 ml, 5 mmol, 0.33 equiv.). After 150 min. at this temperature, the mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 (150 ml), Et_2O (150 ml) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 100 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 9:1 then DCM/MeOH 9:1) to yield the triol **528** (1.42 g, 8.16 mmol, 50 %) as a slightly yellow liquid.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 5.84 (ddt, J = 16.9, 10.1 and 6.6 Hz, 1H, H-8), 5.05 (ddd, J = 17.1, 3.4 and 1.6 Hz, 1H, H-9a), 4.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-9b), 4.01-3.93 (m, 1H, H-5), 3.67 (d, J = 10.9 Hz, 1H, H-1a), 3.49-3.43 (m, 2H, H-1b and H-11), 2.34-2.15 (m, 4H, H-7, H-12 and H-10), 1.77-1.49 (m, 4H, H-4 and H-6). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 138.3 (C-8), 115.2 (C-9), 73.4 (C-2), 69.1 (C-5), 69.0 (C-1), 45.0 (C-4), 37.6 (C-6), 29.9 (C-7), 25.9 (C-3).

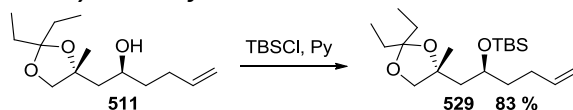
4.3.14 Diol protection of alkene triol **528**

To a solution of triol **528** (1.0 g, 5.68 mmol, 1 equiv.) in THF (40 ml) at room temperature was added dimethoxypentanone (3 g, 22.72 mmol, 4 equiv.) and CSA (530 mg, 2.27 mmol, 0.4 equiv.). The reaction was stirred at this temperature for 12 hours then quenched with NaHCO_3 sat. (40 ml) and Et_2O (40 ml). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (30 ml). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent DCM then DCM/MeOH 40:1) to yield the alcohol **511** (764 mg, 3.30 mmol, 58 %) as a colorless liquid.

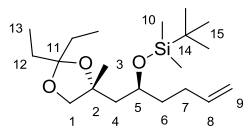


^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 5.83 (ddt, J = 16.9, 10.2 and 6.7 Hz, 1H, H-8), 5.04 (dd, J = 17.1 and 3.4 Hz, 1H, H-9a), 4.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-9b), 3.90-3.83 (m, 2H, H-5 and H-1a), 3.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-1b), 2.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-10), 2.21-2.12 (m, 2H, H-7), 1.76-1.48 (m, 8H, H-12, H-4 and H-6), 1.34 (s, 3H, H-3), 0.92 (td, J = 7.4 and 5.0 Hz, 6H, H-13).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 138.5 (C-8), 115.0 (C-9), 113.5 (C11), 81.1 (C-2), 73.8 (C-1), 68.2 (C-5), 45.6 (C4), 37.1 (C-6), 30.0 (C-12a), 29.7 (C-12b), 29.3 (C-7), 27.2 (C-3), 8.7 (C-13a), 8.7 (C-13b).

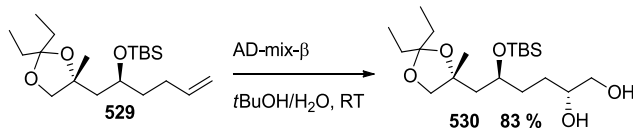
4.3.15 silylation of alcohol **511**

To a solution of alcohol **511** (764 mg, 3.15 mmol, 1 equiv.) in pyridine (20 ml) at room temperature was added TBSCl (1.9 g, 12.6 mmol, 4 equiv.). The reaction was heated at 60 °C for 12 hours then cooled to room temperature and quenched with water (5 ml). A saturated aqueous solution of CuSO₄ (15 ml) and Et₂O (20 ml) was added to the mixture and the layers were separated. The organic phases were washed with CuSO₄ sat. (10 ml) then the combined aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 10 ml). The combined organic phase was finally washed with brine (30 ml), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent EP/AcOEt 40:1 to 20:1) to yield the silyl ether **529** (932 mg, 2.61 mmol, 83 %) as a yellow liquid.

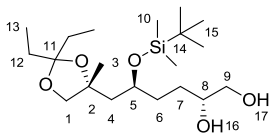


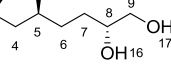
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 5.80 (ddt, *J* = 16.9, 10.2 and 6.7 Hz, 1H, H-8), 5.02 (dd, *J* = 17.0 and 1.8 Hz, 1H, H-9a), 4.95 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-9b), 3.90-3.85 (m, 2H, H-5 and H-1a), 3.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-1b), 2.16-2.01 (m, 2H, H-7), 1.82 (dd, *J* = 13.9 and 4.4 Hz, 1H, H-4a), 1.75-1.56 (m, 7H, H-12, H-4b and H-6), 1.29 (s, 3H, H-3), 0.93-0.87 (m, 15 H, H-13 and H-15), 0.07 (s, 3H, H-10a), 0.05 (s, 3H, H-10b). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 138.7 (C-8), 114.7 (C-9), 112.4 (C-11), 80.3 (C-2), 75.7 (C-1), 69.5 (C-5), 47.1 (C-4), 37.6 (C-6), 29.8 (C-12a), 29.7 (C-12b), 29.2 (C-7), 26.1 (C-15a), 25.8 (C-15b), 24.8 (C-3), 18.1 (C-14), 8.7 (C-13a), 8.6 (C-13b), -2.8 (C-10a), -3.4 (C-10b). IR (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2923 (m), 2858 (w), 1645 (w), 1456 (w), 1274 (m), 1259 (m), 1099 (w), 1049 (w), 910 (w), 838 (w), 750 (s). MS (ESI) *m/z* (%): 311 (100) 289 (18), 253 (24), 197 (40), 157 (16), 139 (67), 121 (28). ²³[α]_D = + 4.3° (c = 0.007 in CHCl₃).

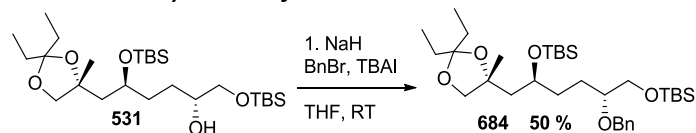
4.3.16 Dihydroxylation of terminal alkene 529



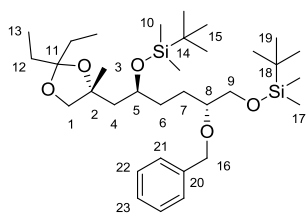
To a vigorously stirred solution of alkene **529** (833 mg, 2.34 mmol, 1 equiv.) in a mix of *t*BuOH (15 ml) and water (15 ml) at room temperature was added AD-mix- β (3.28 g) and methanesulfonamide (222 mg, 2.34 mmol, 1 equiv.). The reaction was stirred for 4 hours then quenched with a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 ml), DCM (30 ml) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 30 ml), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent DCM/MeOH 20:1) to yield the diol **530** (762 mg, 1.94 mmol, 83 %) as a slightly yellow liquid.



**¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 3.97-3.86 (m, 1H, H-5), 3.82 (dd, *J* = 8.3 and 6.4 Hz, 1H, H-1a), 3.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-1b), 3.68-3.55 (m, 2H, H-8 and H-9a), 3.44-3.37 (m, 1H, H-9b), 2.89 (bs, 2H, H-16 and H-17), 1.80-1.43 (m, 10H, H-12, H-4, H-6 and H-7), 1.28 (s, 3H, H-3), 0.91-0.84 (m, 15H, H-13 and H-15), 0.08 (s, 3H, H-10a), 0.06 (s, 3H, H-10b). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 112.8 (C-11), 80.0 (C-2), 75.8 (C-1), 72.5 (C-8), 69.6 (C-5), 66.9 (C-9), 46.5 (C-4), 34.1 (C-6), 29.7 (C-12), 28.3 (C-7), 26.1 (C-15a), 26.0 (C-15b), 24.9 (C-3), 18.1 (C-14), 8.7 (C-13a), 8.6 (C-13b), -3.9 (C-10a), -4.2 (C-10b). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3423 (b), 2925 (s), 2881 (m), 2856 (m), 2366 (w), 1652 (w), 1461 (s), 1375 (m), 1359 (m), 1257 (s), 1170 (m), 1072 (s), 1054 (s), 1004 (m), 977 (w), 921 (s), 835 (s), 810 (m), 754 (s), 667 (m). **MS** (ESI) *m/z* (%): 437 (100) [M-2Na]⁺, 391 (19) [M]⁺, 323 (26), 287 (41), 225 (16), 155 (19). **HRMS** (+ ESI) *m/z* calculated for [C₂₀H₄₃O₅Si]⁺: 391.2874, measured: 391.2874. **²³[α]_D** = -14.6° (c = 0.063 in CHCl₃).

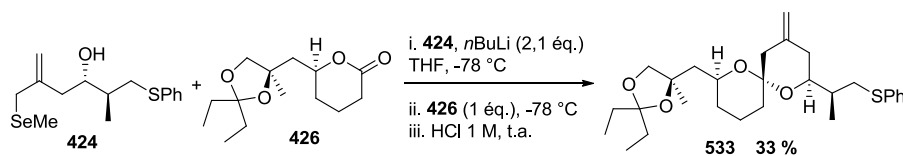
4.3.18 Benzylation of alcohol **531**

To a solution of alcohol **531** (831 mg, 1.64 mmol, 1 equiv.) in THF (16 ml) at 0 °C was added NaH (60 % dispersion in mineral oil, 98 mg, 2.47 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was warmed to room temperature for 30 min then benzyl bromide (0.21 ml, 1.80 mmol, 1.1 equiv.) and TBAI (121 mg, 0.33 mmol, 0.2 equiv.) were added. The mixture was stirred at this temperature for 12 hours then benzyl bromide (0.42 ml, 3.60 mmol, 2.2 equiv.) and TBAI (121 mg, 0.33 mmol, 0.2 equiv.) were added to the reaction. The reaction was stirred for 1 hour then quenched with NH_4Cl sat (20 ml). Et_2O (20 ml) was added to the mixture and the layers were separated. The organic layer were washed with NH_4Cl (20 ml) and the combined aqueous phase was extracted with Et_2O (30 ml). The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent EP/AcOEt 40:1 to 15:1) to yield the ether **684** (487 mg, 0.82 mmol, 50 %) as a slightly yellow liquid and the starting alcohol **531** (240 mg, 0.47 mmol).

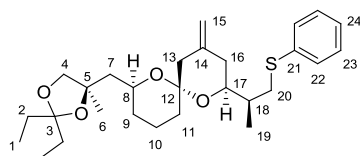


^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 7.34-7.26 (m, 5H, H-21, H-22 and H-23), 4.71-7.53 (m, 1H, H-16a), 4.52 (s, 1H, H-16b), 3.90-3.66 (m, 3H, H-5 and H-1), 3.61-3.30 (m, 3H, H-8 and H-9), 1.78-1.44 (m, 10H, H-12, H-4, H-6 and H-7), 1.29 (s, 3H, H-3), 0.93-0.85 (m, 24H, H-13, H-15 and H-19), 0.06-0.04 (m, 12 H, H-10 and H-17). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 138.6 (C-20), 128.4, 127.8, 127.6 (C-23, C-22 and C-21), 112.3 (C-11), 80.3 (C-2), 75.7 (C-1), 74.8 (C-16), 73.5 (C-8), 71.7 (C-5), 70.3 (C-9), 47.3 (C-4), 34.1 (C-6), 30.2 (C-7), 29.8 (C-12a), 29.7 (C-12b), 26.1 (C-15a), 26.0 (C-15b), 24.9 (C-3), 18.4 (C-18), 18.2 (C-14), 8.7 (C-13a), 8.1 (C-13b), -3.7 (C-10a), -4.1 (C-10b), -4.6 (C-17a), -5.2 (C-17b).

4.3.20 Spiroketalization of 7-deoxy Western fragment



To a stirred solution of alcohol **424** (329 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (10 ml) at -78 °C was added carefully *n*BuLi (2.5 M in hexane, 0.84 ml, 2.1 mmol, 2.1 equiv.). After 5 min, the lactone **426** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (1 ml) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 hours then warmed to 0 °C and poured into a 1 M HCl solution (10 ml) at 0 °C. The solution was warmed to room temperature for 1 hour, then diethyl ether (10 ml) was added, the layers separated and the aqueous phase extracted with diethyl ether (3 x 10 ml). The combined organic phases were washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (20 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent EP/AcOEt 15:1) to yield the spiroketal **533** (156 mg, 0.33 mmol, 33 %) as a colorless liquid.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.38-7.24 (m, 4H, H-22 and H-23), 7.17-7.11 (m, 1H, H-24), 4.82 (s, 1H, H-15a), 4.76 (s, 1H, H-15b), 3.94-3.85 (m, 1H, H-4a), 3.81-3.69 (m, 2H, H-4b and H-7), 3.57 (dd, *J* = 8.9 and

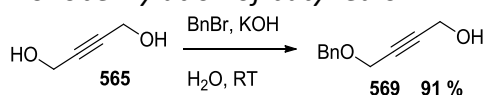
3.1 Hz, 1H, H-20a), 3.48-3.41 (m, 1H, H-17), 2.63 (dd, *J* = 18.6 and 9.0 Hz, 1H, H-20b), 2.33-1.80 (m, 6H, H-16, H-13 and H-7), 1.75-1.50 (m, 8H, H-18, H-10a, H-9 and H-2), 1.35 (s, 3H, H-6), 1.31-1.24 (m, 3H, H-10b and H-11), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-19), 0.95-0.85 (m, 6H, H-1). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 141.6 (C-14), 137.7 (C-21), 129.0, 128.0 (C-22 and C-23), 125.4 (C-24), 112.2 (C-3), 110.7 (C-15), 97.6 (C-12), 80.2 (C-5), 75.6 (C-4), 73.4 (C-8), 67.2 (C-17), 47.2 (C-7), 45.1 (C-13), 39.1 (C-18), 37.8 (C-20), 36.6 (C-16), 35.2 (C-9), 32.1 (C-11), 29.9 (C-2a), 29.7 (C-2b), 25.5 (C-6), 19.0 (C-10), 15.7 (C-19), 8.6 (C-1). IR (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2960 (m), 2931 (s), 2918 (s), 2879 (m), 2368 (w), 1654 (m), 1583 (m), 1481 (m), 1458 (s), 1438 (m), 1375 (m), 1274 (s), 1215 (w), 1166 (m), 1070 (s), 1056 (s), 1024 (m), 989 (s).

927 (m), 887 (m), 864 (w), 833 (w), 750 (s), 690 (s). **MS** (ESI) m/z (%): 497 (45) $[MNa]^+$, 475 (7) $[MH]^+$, 407 (70), 371 (100, 338 (42), 305 (25). **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for $[C_{28}H_{43}O_4^{32}S_1]^+$: 275.2877, measured: 475.2880. $^{23}[\alpha]_D = +49.5^\circ$ ($c = 0.022$ in $CHCl_3$).

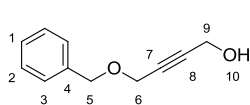
5. Compounds synthesized in chapter 3

5.1 Model preparation

5.1.1 Monobenzylation of butynediol



To a stirred solution of butynediol **565** (34.4 g, 400 mmol, 4 equiv.) and KOH (22.4 g, 400 mmol, 4.0 equiv.) in water (300 ml) was added dropwise benzyl bromide (8.8 ml, 100 mmol, 1 equiv.). The solution was heated at 50 °C for 10 hours then cooled to room temperature and aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 200 ml). The combined organic layers were washed with brine (200 ml), dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 2:1) to afford the benzyl ether **569** (16.1 g, 91 mmol, 91 %) as a colorless oil.

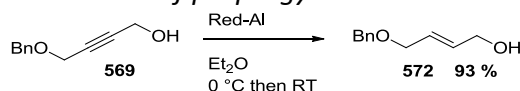


^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm) = 7.37-7.26 (m, 5H, H-1, H-2 and H-3), 4.60 (s, 2H, H-5), 4.33 (bs, 2H, H-9), 4.22 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H, H-6), 1.98 (bs, 1H, H-10).

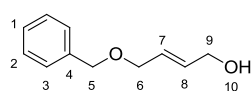
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz), δ (ppm) = 137.5 (C-4), 128.6, 128.2, 128.1 (C-1, C-2 and C-3), 84.9 (C-8), 82.0 (C-7), 71.9 (C-5), 57.6 (C-6), 51.4 (C-9). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3348 (w), 2922 (s), 2845 (m), 2239 (w), 1497 (w), 1454 (m). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.²¹³

²¹³ Génisson Y., Lamandé L., Salma Y., Andrieu-Abadie N., André C., Baltas M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 857.

5.1.2 Reduction of propargylic alcohol

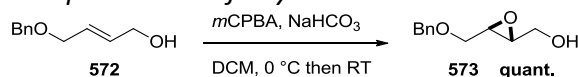


Propargylic alcohol **569** (2.66 g, 15 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether (18 ml) was added dropwise to a stirred solution of sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride (65 % wt in toluene, 15 ml, 49.9 mmol, 3.3 equiv.) in diethyl ether (73 ml) at 0 °C. The resulting solution was stirred at room temperature for 3 h, then cooled to 0 °C and quenched with a 1 M H₂SO₄ solution (9 ml). After 30 min, the solution was diluted with diethyl ether (90 ml) and water (90 ml) and then filtered through Celite. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 x 50 ml). The combined organic layers were washed with water (50 ml) and brine (50 ml), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 4:1 to 2:1) to afford the allylic alcohol **572** (2.5 g, 13.95 mmol, 93 %) as a slightly yellow oil.

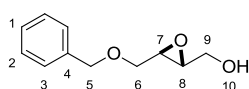


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.36-7.26 (m, 5H, H-1, H-2 and H-3), 5.86-5.67 (m, 2H, H-6 and H-7), 4.53 (s, 2H, H-5), 4.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H-9), 4.0 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, H-6), 1.50 (bs, 1H, H-10). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 138.3 (C-4), 132.3 (C-8), 128.5, 128.0 (C-2 and C-3), 127.9 (C-1), 127.8 (C-7), 72.5 (C-5), 70.2 (C-6), 63.2 (C-9). IR (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3348 (w), 2922 (s), 2854 (s), 1497 (m), 1454 (s). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.²¹³

5.1.3 Epoxidation of allylic alcohol



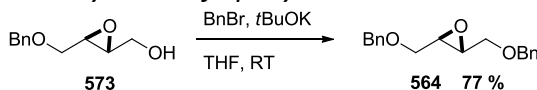
Allylic alcohol **572** (2.32 g, 13 mmol, 1 equiv.) in DCM (30 ml) was added dropwise to a solution of *m*CPBA (4.49 g, 26 mmol, 2 equiv.) and NaHCO_3 (4.37 g, 52 mmol, 4 equiv.) in DCM (400 ml) at 0 °C. The solution was warmed to room temperature, stirred for 48 hours and quenched with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 (300 ml). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 300 ml). The combined organic layer was then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to yield the epoxide **573** (2.72 g, 13 mmol, quant.) as a colorless liquid with no need to further purification.



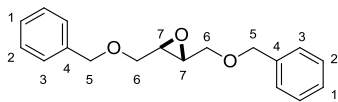
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ = 7.39-7.28 (m, 5H, H-1, H-2 and H-3), 4.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H-5a), 4.55 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H-5b), 3.95 (dd, J = 12.7 and 2.4 Hz, 1H, H-9a), 3.78 (dd, J = 11.5 and 2.7 Hz, 1H, H-6a), 3.66 (dd, J = 12.7 and 4.1 Hz, 1H, H-9b), 3.53 (dd, J = 11.5 and 5.4 Hz, 1H, H-6b), 3.25 (dt, J = 5.4 and 2.7 Hz, 1H, H-7), 3.11 (ddd, J = 4.1, 2.4 and 2.4 Hz, 1H, H-8), 1.72 (bs, 1H, H-10). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 137.9 (C-4), 128.6, 128.0, 127.9 (C-2, C-3 and C-1), 73.5 (C-5), 69.8 (C-6), 61.2 (C-9), 55.8 (C-8), 54.4 (C-7). IR (thin film), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3381 (w), 2920 (s), 2853 (s), 1497 (w), 1454 (m), 869 (m). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.²¹⁴

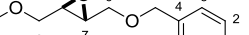
²¹⁴ Nicolaou K.C., Daines R.A., Uenishi J., Li W.S., Papahatjis D.P., Chakraborty T.K. J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 4672.

5.1.4 Benzylation of epoxy-alcohol 569

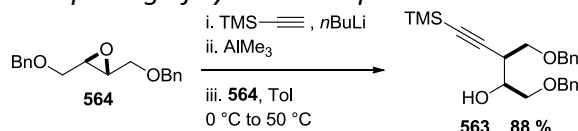


Alcohol **573** (7.69 g, 39.6 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of *t*BuOK (5.33 g, 47.5 mmol, 1.2 equiv.) in THF (400 ml) at room temperature, followed by the addition of benzyl bromide (4.18 ml, 47.5 mmol, 1.2 equiv.). After stirring the solution for 15 hours, the reaction was quenched with NH₄Cl sat. (200 ml). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 100 ml). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 9:1 to 6:1) to afford the dibenzylic ether **564** (8.67 g, 30.5 mmol, 77 %) as a slightly yellow oil.

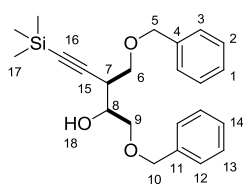


 **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.38-7.27 (m, 10H, H-1, H-2 and H-3), 4.60 (d, J = 11.9 Hz, 2H, H-5a), 4.54 (d, J = 11.9 Hz, 2H, H-5b), 3.75 (dd, J = 11.6 and 2.7 Hz, 2H, H-6a), 3.50 (dd, J = 11.6 and 5.2 Hz, 2H, H-6b), 3.12 (m, 2H, H-7). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ 138.0 (C-4), 128.6, 128.1, 127.9 (C-1, C-2 and C-3), 73.4 (C-5), 69.9 (C-6), 54.6 (C-7). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2922 (m), 2853 (s), 1497 (m), 1452 (s), 873 (m). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.²¹⁵

²¹⁵ Wu F.-L., Ross B.P., McGeary R.P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 1989.

5.1.5 Opening of symmetric epoxide **560**

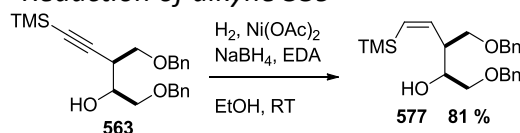
*n*BuLi (2.5 M in hexane, 14.55 ml, 36.38 mmol, 2 equiv.) was carefully added to a solution of trimethylsilylacetylene (5.18 ml, 36.38 mmol, 2 equiv.) in toluene (70 ml) at 0 °C. After 10 min at this temperature, trimethylaluminium (2.0 M in toluene, 18.19 ml, 36.38 mmol, 2 equiv.) was added to the solution which was then warmed to room temperature and stirred for another 20 minutes. Epoxide **564** (5.17 g, 18.19 mmol, 1 equiv.) in toluene (20 ml) was then added to the solution, the temperature was warmed to 50 °C and the mixture was stirred for 15 hours. A saturated solution of NH₄Cl (50 ml) was added to the solution, the solids removed by filtration, the layers were separated and the aqueous phase was washed with AcOEt (3 x 50 ml). The combined organic phases were then washed with water (100 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 9:1) to afford the alcohol **563** (6.12 g, 16 mmol, 88 %) as a colorless liquid.



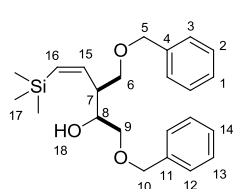
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.37-7.25 (m, 10H, H-1, H-2, H-3, H-12, H-13 and H-14), 4.63-4.55 (m, 4H, H-5 and H-10), 3.96 (m, 1H, H-8), 3.77-3.52 (m, 4H, H-6 and H-9), 3.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-18), 2.92 (m, 1H, H-7), 0.12 (s, 9H, H-17). **¹³C NMR** (CDCl₃,

75 MHz), δ (ppm) = 138.2, 138.0 (C-4 and C-11), 128.5, 127.9, 127.8, 127.7 (C-1, C-2, C-3, C-12, C-13 and C-14), 104.0 (C-3), 88.5 (C-16), 73.6, 73.4 (C-5 and C-10), 72.5 (C-9), 71.7 (C-8), 70.9 (C-6), 36.9 (C-7), 0.2 (C-17). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3423 (w), 2924 (s), 2856 (s), 2170 (m), 1497 (m), 1454 (s). **MS** (APCI) *m/z* (%): 384 (27), 385 (4), 383 (100). **HRMS** (+ ESI) *m/z* calculated for [C₂₃H₃₁O₃Si]⁺: 383.2037, measured: 383.2038.

5.1.6 Reduction of alkyne 559



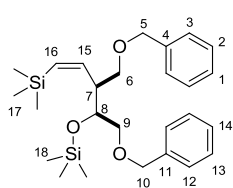
To a solution of nickel (II) acetate (3.85 g, 16.12 mmol, 1 equiv.) in ethanol (160 ml) at room temperature was bubble hydrogen *via* a sintered funnel immersed in the solution. NaBH_4 (612 mg, 16.12 mmol, 1 equiv.) was then added portionwise to the solution, which turned black, and hydrogen were again bubbled into the solution for 15 minutes. Alkyne 563 (6.17 g, 16.12 mmol, 1 equiv.) and ethylenediamine (1.09 ml, 16.12 mmol, 1 equiv.) were sequentially added to the mixture. The reaction was stirred until completion (from 12 hours to 2 days) with frequent bubbling of hydrogen in the solution. The solution was filtered over silica gel and concentrated under reduced pressure. Et_2O (50 ml) and brine (50 ml) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 50 ml). The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 9:1) to afford the alcohol **577** (5.02 g, 13.06 mmol, 81 %) as a yellow liquid.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 7.37-7.25 (m, 10H, H1, H-2, H-3, H-12, H-13 and H-14), 6.18 (dd, J = 14.2 and 10.4 Hz, 1H, H-15), 5.65 (d, J = 14.2 Hz, 1H, H-16), 4.59-4.47 (m, 4H, H-5 and H-10), 3.95 (m, 1H, H-8), 3.68-3.51 (m, 3H, H-6 and H-9a), 3.42 (dd, J = 9.8 and 7.3 Hz, 1H, H-9b), 3.20 (bs, 1H, H-18), 2.68 (m, 1H, H-7), 0.10 (s, 9H, H-17). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 145.3 (C-15), 138.3, 138.2 (C-4 and C-11), 132.7 (C-16), 128.5, 127.9, 127.8, 127.7 (C-1, C-2, C-3, C-12, C-13 and C-14), 73.6, 73.5 (C-5 and C-11), 73.3 (C-9), 72.5 (C-6), 72.3 (C-8), 46.6 (C-7), 0.4 (C-17). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3420 (w), 3034 (w), 2953 (m), 2856 (m), 1607 (m), 1497 (m), 1454 (m). **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for $[\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}]^+$: 385.2194, measured: 385.2195.

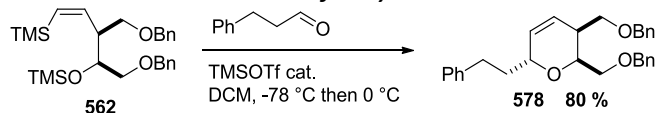
5.1.7 Silylation of alcohol **573**

TMSCl (2.64 ml, 20.89 mmol, 1.6 equiv.) was added dropwise to a solution of alcohol **577** (5.02 g, 13.06 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (2.91 ml, 20.89 ml, 1.6 equiv.) in DCM (130 ml) at 0 °C. The solution was warmed to room temperature, stirred for 12 hours and quenched with a saturated solution of NH₄Cl (50 ml). The layers were separated and the organic phase was washed with NH₄Cl sat. (40 ml), brine (40 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt/Et₃N 40:2:1) to afford the silyl ether **562** (5.39 g, 11.9 mmol, 91 %) as a colorless liquid.

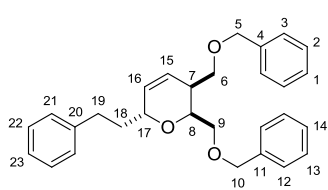


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.30-7.26 (m, 10H, H-1, H-2, H-3, H-12, H-13 and H-14), 6.28 (dd, J = 14.3 and 10.5 Hz, 1H, H-15), 5.63 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H-16), 4.55-4.42 (m, 4H, H-5 and H-10), 3.98 (td, J = 7.0 and 3.5 Hz, 1H, H-8), 3.63-3.51 (m, 3H, H-6 and H-9a), 3.36 (dd, J = 9.9 and 7.0 Hz, 1H, H-9b), 2.63 (m, 1H, H-7), 0.11 (s, 9H, H-17 or H-18), 0.09 (s, 9H, H-17 or H-18). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 147.7 (C-15), 138.9, 138.6 (C-4 and C-11), 131.5 (C-16), 128.4, 128.3, 127.6, 127.4 (C-1, C-2, C-3, C-12, C-13 and C-14), 74.2 (C-9), 73.4, 73.2 (C-5 and C-10), 72.5, 71.1 (C-6 and C-8), 47.2 (C-7), 0.6, 0.5 (C-17 and C-18). **IR** (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2922 (s), 2854 (s), 1607 (m), 1497 (m), 1454 (s). **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for [C₂₆H₄₁O₃Si₂]⁺: 457.2589, measured: 457.2590.

5.1.8 ISMS annelation of vinylsilane 558



TMSOTf (0.43 ml, 2.36 mmol, 0.2 equiv.) was added dropwise to a solution of silyl ether **562** (5.39 g, 11.82 mmol, 1 equiv.) and hydrocinnamaldehyde (1.57 ml, 11.82 mmol, 1 equiv.) in DCM (80 ml) at -78 °C. The solution was stirred at -78 °C for 1 hour then was warmed to room temperature (by removing the cooling bath) for 1 hour. The reaction was then quench with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 ml), the layers were separated and the organic phase was washed with NaHCO₃ sat (40 ml), water (40 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 15:1) to afford the dihydropyran **578** (4.05 g, 9.45 mmol, 80 %) as a slightly yellow liquid.

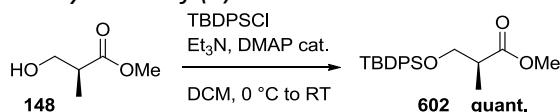


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.37-7.18 (m, 15H, H-1, H-2, H-3, H-12, H-13, H-14, H-21, H-22 and H-23), 5.83 (ddd, *J* = 10.2, 5.1 and 1.9 Hz, 1H, H-15), 5.74 (ddd, *J* = 10.3, 2.6 and 1.0 Hz, 1H, H-16), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-10a), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-10b), 4.47 (s, 2H, H-5) 4.22-4.12 (m, 2H, H-8 and H-17), 3.68-3.57 (m, 3H, H-6 and H-9a), 3.36 (dd, *J* = 9.4 and 5.3 Hz, 1H, H-9b), 2.92-2.87 (m, 1H, H-19a), 2.79-2.73 (m, 1H, H-19b), 2.49-2.46 (m, 1H, H-7), 2.04-1.97 (m, 1H, H-18a), 1.79-1.75 (m, 1H, H-18b). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 142.3 (C-20), 138.7, 138.4 (C-4 and C-11), 131.0 (C-16), 128.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 125.9 (C1, C-2, C-3, C-12, C-13, C-14, C-21, C-22 and C-23), 125.8 (C-15), 73.4 (C-10), 73.3 (C-5), 72.5 (C-17), 71.1 (C-6), 69.7 (C-8), 69.4 (C-9), 37.1 (C-7), 35.3 (C-18), 32.2 (C-19). IR (thin film), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2925 (m), 2856 (m), 1639 (b), 1602 (w), 1494 (m), 1454 (s), 1361 (m), 1197 (m), 1095 (s), 1072 (s), 1027 (w), 912 (w), 732 (s), 696 (s). HRMS (+ ESI) *m/z* calculated for [C₂₉H₃₃O₃]⁺: 429.2424, measured: 429.2425.

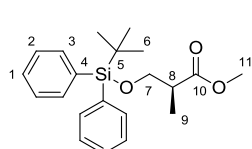
6. Compounds synthesized in chapter 4

6.1 Homoallylic alcohol

6.1.1 Silylation of (*S*) Roche ester



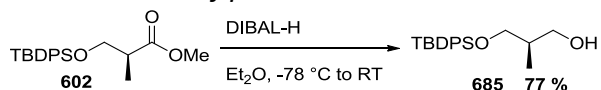
A solution of TBPDSCI (23.86 ml, 91.75 mmol, 1.1 equiv.) in DCM (50 ml) was added dropwise to a stirred solution of (*S*)-methyl 3-hydroxy-2-methylpropionate **148** (9.2 ml, 83.41 mmol, 1 equiv.), Et₃N (11.75 ml, 91.75 mmol, 1.1 equiv.) and DMAP (408 mg, 3.34 mmol, 0.04 equiv.) in DCM (500 ml) at 0 °C. The solution was warmed to room temperature, stirred for 12 hours and quenched with a saturated solution of NH₄Cl (50 ml). Diethyl ether (300 ml) was added, the layers were separated and the organic phase was washed with NH₄Cl sat. (2 x 200 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 15:1) to afford the silyl ether **602** (29.73 g, 83.41 mmol, quant.) as a colorless liquid.



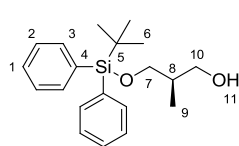
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.70-7.61 (m, 4H, H-3), 7.57-7.31 (m, 6H, H-1 and H-2), 3.83 (dd, *J* = 9.7 and 6.9 Hz, 1H, H-7a), 3.77 (dd, *J* = 8.5 and 5.8 Hz, 1H, H-7b), 3.69 (s, 3H, H-9), 2.81-2.64 (m, 1H, H-8), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-9), 1.04 (s, 1H, H-1). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 175.4 (C-10), 135.5, 134.8, 129.6, 127.6 (C1, C-2, C-3 and C4), 65.9 (C-7), 51.5 (C-11), 42.4 (C-8), 26.7 (C-6), 19.2 (C-5), 13.4 (C-9). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.²¹⁶

²¹⁶ Nicolaou K.C., Schlawe D., Kim D.W., Longbottom D.A., de Noronha R.G., Lizos D.E., Manam R.R., Faulkner D. *J. Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6197.

6.1.2 Reduction of protected ester

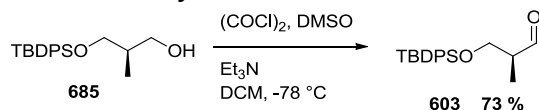


DIBAL-H (32.17 ml, 180.5 mmol, 2.5 equiv.) in Et₂O (150 ml) was added dropwise to a solution of ester **602** (25.744 g, 72.2 mmol, 1 equiv.) in Et₂O (720 ml) at -78 °C. The mixture was stirred at this temperature for 1 hour then warmed to 0 °C for 1 hour. The reaction was quenched with a saturated solution of Rochelle's salt (300 ml) and stirred at room temperature for 12 hours. The layers were then separated and the aqueous phase extracted with Et₂O (2 x 200 ml), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 9:1 to 6:1) to afford the alcohol **685** (18.24 g, 55.6 mmol, 77 %) as a slightly yellow liquid.

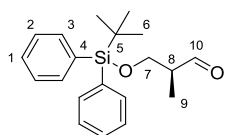


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.77-7.55 (m, 4H, H-3), 7.55-7.32 (m, 6H, H-5 and H-6), 3.83-3.46 (m, 4H, H-7 and H-10), 2.61 (bs, 1H, H-11), 2.03-1.82 (m, 1H, H-8), 1.06 (s, 9H, H-1), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 136.1 (C-2 or C-3), 133.7 (C-4), 130.4 (C-1), 128.3 (C-2 or C-3), 69.3, 68.3 (C-10 and C-7), 37.8 (C-8), 27.4 (C-6), 19.7 (C-5), 13.7 (C-9). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.²¹⁷

²¹⁷ Arima Y., Kinoshita M., Akita H. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18, 1701.

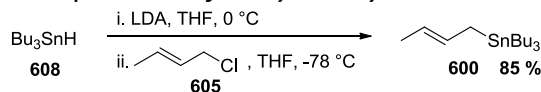
6.1.3 Oxidation of alcohol **672**

A solution of DMSO (7.62 ml, 111.6 mmol, 2 equiv.) in DCM (20 ml) was added dropwise to a stirred solution of oxalyl chloride (6.14 ml, 72.54 mmol, 1.3 equiv.) in DCM (170 ml) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 10 min, a solution of alcohol **685** (18.31 g, 55.8 mmol, 1 equiv.) in DCM (20 ml) were added to the reaction mixture followed by the addition of Et_3N (35.74 ml, 279 mmol, 5 equiv.) in one portion after another 15 min. The reaction was stirred for 1 hour at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ then warmed $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 hour. The reaction mixture was quenched with H_2O (100), extracted with DCM (2 x 100 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 10:1) to yield the aldehyde **603** (13.43 g, 40.73 mmol, 73 %) as a yellow liquid.

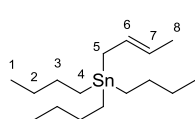


^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 9.79 (d, J = 1.6 Hz, H-10), 7.91-7.57 (m, 4H, H-3), 7.61-7.32 (m, 6H, H-1 and H-2), 3.90 (m, 2H, H-7), 2.73 – 2.40 (m, 1H, H-8), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-9), 1.05 (s, 9H, H-6). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 204.9 (C-10), 136.1 (C-2 or C-3), 133.7 (C-4), 130.4 (C-1), 128.3 (C-2 or C-3), 64.6 (C-7), 49.3 (C-8), 27.29 (C-5), 19.8 (C-6), 10.8 (C-9). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.¹⁹³

6.1.4 Preparation of crotyltrimethylstannane

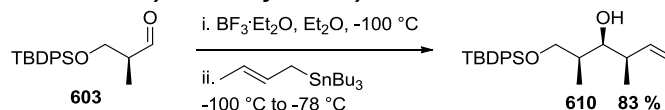


Diisopropylamine (14.71 ml, 109.0 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to *n*BuLi (2.5 M in hexane, 43.6 ml, 109.0 mmol, 1.5 equiv.) at room temperature. THF (200 ml) was then added to the flask and the mixture was cooled to 0 °C. Bu₃SnH (21.15 g, 72.67 mmol, 1 equiv.) was added to the solution. After 5 minutes, the solution was cooled to -78 °C and crotyl chloride **605** (8.5 ml, 87.20 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to 0 °C for 2 hours, quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (100 ml) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 50 ml), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE) to afford the stannane **600** (21.31 g, 61.75 mmol, 85 %) as a colorless liquid containing ca. 20 % of unidentified stannylated side products.

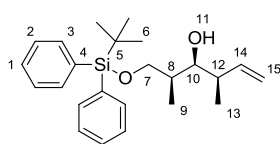


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 5.69-5.41 (m, 1H H-7), 5.30-5.06 (m, 1H, H-6), 1.77-1.41 (m, 12H, H-2 and H-3), 1.42-1.18 (m, 7H, H-4), 0.98-0.74 (m, 16H, H-1 and H-8). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 130.5, 120.3 (C-6 and C-7), 29.3, 27.5, 27.4 (C-2, C-3 and C-5), 17.9, 13.8, 9.2 (C-1, C4 and C-8). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.²¹⁸

²¹⁸ Balduzzi S., Brook M.A., McGlinchey M.J. *Organometallics* **2005**, 24, 2617.

6.1.5 Crotylation of aldehyde **599**

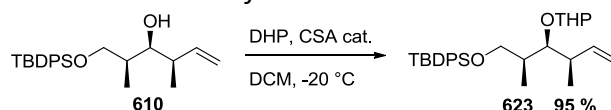
To a solution of aldehyde **603** (13.43 g, 41.19 mmol, 1 equiv.) in DCM (300 ml) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (10.16 ml, 82.38 mmol, 2 equiv.). The solution was stirred 10 min at this temperature and crotylstannane **600** (13.63 g, 45.28 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred for 1 hour at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (150 ml). The solution was warmed to room temperature, Et_2O (300 ml) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (100 ml) and the combined organic phase was washed with brine (200 ml), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 30:1 to 20:1) to afford the alcohol **610** (13.04 g, 34.19 mmol, 83 %) as a colorless liquid.



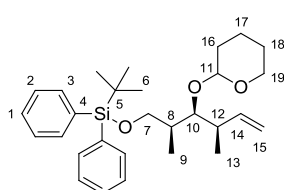
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 7.72-7.61 (m, 4H, H-3), 7.49-7.33 (m, 6H, H-1 and H-2), 5.62 (ddd, $J = 17.2$, 10.2 and 8.7 Hz, H-14), 5.05 (dd, $J = 17.0$ and 2.0 Hz, 1H, H-15a), 4.96 (dd, $J = 10.0$ and 2.0 Hz, 1H, H-15b), 3.77 (dd, $J = 10.0$, 3.7 Hz, 1H, H-7a), 3.71-3.57 (m, 2H, H-7b and H-10), 2.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-11), 2.35-2.27 (m, 1H, H-12), 1.83-1.77 (m, 1H, H-8), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-13), 1.07 (s, 9H, H-6), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, H-9). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 141.4 (C-14), 135.9 (C-2 or C-3), 133.3 (C-4), 123.0 (C-1), 127.9 (C-2 or C-3), 114.7 (C-15), 77.8 (C-10), 69.6 (C-7), 42.2 (C-12), 36.8 (C-8), 27.0 (C-6), 19.3 (C-5), 17.2 (C-13), 9.6 (C-9). IR (film) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3498, 3072, 3047, 2956, 2927, 2856, 1641, 1589, 1469, 1461, 1427, 1390, 1375, 1305, 1261, 1186, 1112, 1085, 1006, 997, 981, 914, 823, 788, 700. MS (CI) m/z (%): 405 (19) $[\text{MNa}]^+$, 383 (100) $[\text{MH}]^+$, 365 (51), 345 (61), 329 (20), 305 (65), 109 (91). HRMS (+ ESI) m/z calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_2^{28}\text{Si}]^+$: 383.2401, measured: 383.2398. $^{23}\text{[}\alpha\text{]}_D = +0.43^\circ$ ($c = 0.125$ in CHCl_3). The analytical data were in good agreement with those reported in the literature.¹⁹³

6.2 Photochemistry route

6.2.1 Ketalization of alcohol **610**

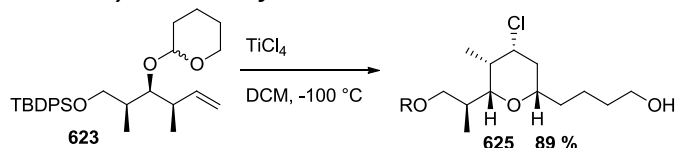


To a solution of alcohol **610** (3.88 g, 10.15 mmol, 1 equiv.) in DCM (150 ml) at -20 °C was added dihydropyran (4.63 ml, 50.75 mmol, 5 equiv.) and CSA (471 mg, 2.03 mmol, 0.2 equiv.). The reaction was stirred at this temperature for 6 hours then quenched with 0.1 M NaOH (50 ml) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 40 ml), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 30:1) to yield the ketal **623** (4.53 g, 9.71 mmol, 95 %) as a colorless liquid.

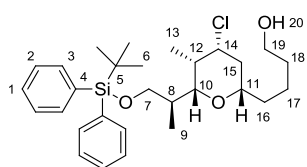


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.74-7.57 (m, 4H, H-3), 7.47-7.30 (m, 6H, H-2 and H-3), 5.89-5.66 (m, 1H H-14), 5.09-4.86 (m, 2H, H-15), 4.64-4.46 (m, 1H, H-11), 4.02-3.44 (m, 5H, H-19, H-7 and H-10), 2.47-2.44 (m, 1H, H-11), 2.00-1.84 (m, 1H, H-8), 1.84-1.67 (m, 1H, H-16), 1.54-1.37 (m, 4H, H-18 and H-19), 1.12-1.02 (m, 12H, H-13 and H-6), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 1.7 H, H-9a), 0.76 (d, J = 6.9 Hz, 1.3H, H-9b). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 142.2 (C-14a), 142.0 (C-14b), 135.6 (C-2 or C-3), 133.8 (C-4a), 133.7 (C-4b), 129.6 (C-1a), 129.4 (C-1b), 127.6, 127.5 (C-2 and C-3), 113.9, 113.5 (C-1a and C-1b), 101.3, 100.6 (C-15a and C15b), 81.8, 81.0 (C-10a and C-10b), 66.8, 66.4 (C-7a and C-7b), 64.0, 63.6 (C-19a and C-19b), 41.4 (C-12), 38.0 (C-8), 31.3, 31.1 (C-16a and C-16b), 26.8 (C-6), 25.5 (C-18), 20.9, 20.6 (C-17a and C-17b), 19.3 (C-5), 17.5, 16.6 (C-11a and C-11b), 11.1, 10.3 (C-9a and C-9b). **IR** (film) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3070, 2956, 2923, 2854, 1461, 1427, 1388, 1375, 1361, 1259, 1201, 1112, 1076, 1033, 999, 964, 910, 869, 823, 738, 700. **MS** (CI) m/z (%): 467 [MH⁺](15), 383 [MH⁺-DHP](100), 365 [MH⁺-DHP-H₂O] (44), 211 [MH⁺-TBDPSOH] (13), 109 [MH⁺-DHP-H₂O-TBDPSOH] (30), 85 [DHP+H⁺] (2). **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for [C₂₉H₄₃O₃³⁵Cl₁²⁸Si₁]⁺: 467.2976, measured: 467.2979. **²³[α]_D** = - 0.6° (c = 0.071 in CHCl₃).

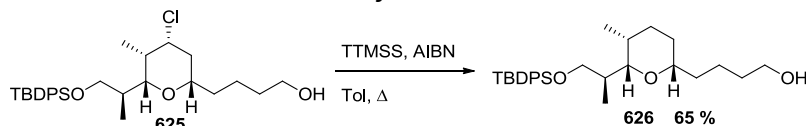
6.2.2 Cyclization of THP-ketal 619



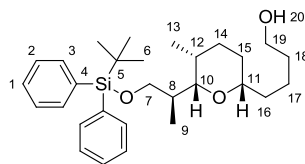
To a solution of TiCl_4 (1 M in DCM, 11.7 ml, 11.7 mmol, 1.3 equiv.) in DCM (180 ml) at $-100\text{ }^\circ\text{C}$ was added the ketal **623** (4.2 g, 9.0 mmol, 1 equiv.) in DCM (20 ml). The mixture was warmed to $-80\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 1 hour. A mix of MeOH and Et_3N (50 % v/v, 20 ml) was slowly added, followed by an aqueous saturated solution of NH_4Cl (60 ml). The mixture was then warmed to room temperature and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 70 ml) and the combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 3:1 to 2:1) to yield the pyran **625** (4.02 g, 7.98 mmol, 89 %) as a colorless liquid.



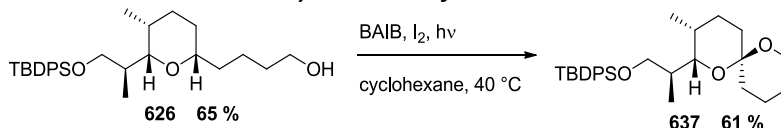
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm) = 7.79-7.56 (m, 4H, H-3), 7.527.31 (m, 6H, H-2 and H-3), 4.15 (dt, $J = 12.4$ and 4.5 Hz, 1H, H-14), 3.68-3.62 (m, 2H, H-19), 3.52 (qd, $J = 10.2$ and 4.6 Hz, 2H, H-7), 3.28-3.25 (m, 1H, H-11), 3.14 (dd, $J = 9.6$ and 1.5 Hz, 1H, H-10), 2.07-1.92 (m, 1H, H-8), 1.89-1.75 (m, 2H, H-12 and H-20), 1.73-1.24 (m, 8H, H-15, H-16, H-17 and H-18), 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-13), 1.06 (s, 9H, H-6), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 135.8 (C-2 or C-3), 133.7 (C-4), 129.9 (C-1), 127.8 (C-2 or C-3), 82.3 (C-10), 77.7 (C-11), 65.3 (C-7), 63.0 (C-19), 62.3 (C-14), 37.7 (C-12), 37.2 (C-8), 37.4, 35.6, 32.7 (C-5, C16 and C18), 27.0 (C-6), 22.0 (C-15), 19.4 (C-17), 15.0 (C-13), 6.6 (C-9). IR (film) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3354, 3070, 3028, 2929, 2856, 1735, 1589, 1471, 1460, 1427, 1390, 1361, 1298, 1110, 1072, 1035, 1008, 823, 771, 740, 702. MS (ESI) m/z (%): 525 (26) $[\text{MNa}]^+$, 427 (36), 425 (100), 383 (15), 109 (16). HRMS (+ ESI) m/z calculated for $[\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{ }^{35}\text{Cl}\text{ }^{28}\text{Si}]^+$: 503.2743, measured: 503.2746. $^{23}[\alpha]_D = -5.0^\circ$ ($c = 0.050$ in CHCl_3).

6.2.3 Dechlorination of THP **625**

To a solution of THP **625** (3.75 g, 7.46 mmol, 1 equiv.) in toluene (dried using freeze-pump-thaw cycling, 75 ml) at room temperature was added TTMSS (2.78 g, 11.19 mmol, 1.5 equiv.) and AIBN (980 mg, 5.97 mmol, 0.8 equiv.). The solution was heated to 110 °C for 1 hour then AIBN (328 mg, 2 mmol, 0.27 equiv.) was added and the mixture was stirred for another 12 hours at this temperature. The solution were then cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 6:1 to 2:1) to yield the THP **626** (2.27 g, 4.85 mmol, 65 %) as a colorless liquid.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.75-7.60 (m, 4H, H-3), 7.49-7.32 (m, 6H, H-2 and H-1), 3.67 (t, J = 6.1 Hz, 2H, H-19), 3.59 (dd, J = 10.0 and 3.9 Hz, 1H, H-7a), 3.50 (m, 1H, H-7b), 3.28-3.20 (m, 1H, H-11), 3.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H, H-10), 1.84-1.27 (m, 13H, H-8, H-12, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18 et H-20), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-13), 1.07 (s, 9H, H-6), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 135.8 (C-2 or C-3), 134.0 (C-4), 129.7 (C-1), 127.8 (C-2 or C-3), 82.6 (C-10), 79.0 (C-11), 65.6 (C-7), 63.2 (C-19), 37.8 (C-8), 36.4, 32.8, 31.5, 28.7 (C-14, C-16, C-17 and C-18), 27.0 (C-6), 22.0 (C-15), 19.5 (C-5), 15.0 (C-13), 12.0 (C-9). **IR** (film) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3072, 3050, 2936, 2862, 1469, 1430, 1387, 1234, 1215, 1112, 1073, 1050, 1032, 1001, 977, 878, 821, 788, 704. **MS** (CI) m/z (%): 469 [MH⁺] (3), 391 [MH⁺-PhH] (75), 313 [MH⁺-2PhH] (11), 213 [MH⁺-TBDPSOH] (65), 195 [MH⁺-H₂O-TBDPSOH] (52), 177 (100), 149 (15), 135 (48), 121 (40), 107 (11). **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for [C₂₉H₄₅O₃²⁸Si₁]⁺: 469.3132, measured: 469.3133. **²³[α]_D** = - 1.1° (c = 0.098 in CHCl₃).

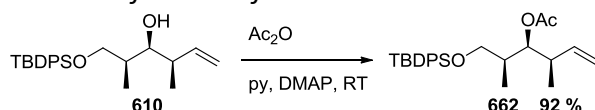
6.2.4 Oxidative cyclization of THP-alcohol **626**

BAIB (354 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) and iodine (253 mg, 1 mmol, 1 equiv.) were added to a solution of THP **626** (468 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in cyclohexane (120 ml) at room temperature. The reaction mixture was heated at 40 °C and irradiated using a 150 W lamp emitting in the UV-visible spectra. The solution was stirred 1 hour in those conditions then quenched with a aqueous solution of Na₂S₂O₃ (70 ml), the layers were separated and the organic phase was washed with brine (50 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 40:1 to 30:1) to yield the spiroketal **637** (284 mg, 0.61 mmol, 61 %) as a colorless liquid.

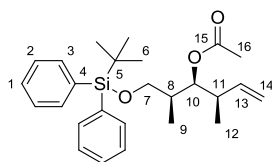
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.72-7.63 (m, 4H, H-3), 7.47-7.32 (m, 6H, H-2 and H-1), 3.74 (td, *J* = 11.5 and 3.5 Hz, H-19a), 3.66-3.55 (m, 3H, H-7a, H-10 and H-19b), 3.55-3.46 (m, 1H, H-7b), 2.10-1.26 (m, 12H, H-8, H-12, H-14, H-15, H-16, H-17 et H-18), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-13), 1.07 (s, 9H, H-6), 0.81 (d, *J* = 7.0 Hz, H-9). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 135.8 (C-2 or C-3), 134.0 (C-4), 129.7 (C-1), 127.8 (C-2 or C-3), 95.8 (C-11), 72.7 (C-10), 65.7 (C-7), 60.4 (C-19), 37.7 (C-8), 36.1, 30.5 (C-15 and C-16), 28.0 (C-12), 27.0 (C-1), 26.6 (C-14, C-17 or C-18), 25.6 (C-14, C-17 or C-18), 19.5 (C-5), 18.9 (C-14, C-17 or C-18), 15.1 (C-13), 11.2 (C-9). **IR** (film) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3070, 3050, 2954, 1589, 1471, 1427, 1386, 1269, 1234, 1180, 1112, 1074, 1045, 999, 977, 877, 823, 700. **MS** (CI) *m/z* (%): 469 [MH⁺] (5), 391 (28), 390 (29), 389 [MH⁺-PhH] (27), 311 [MH⁺-2PhH] (13), 211 [MH⁺-TBDPSOH] (77), 193 [MH⁺-TBDPSOH-H₂O] (100), 175 (46), 147 (26), 133 (24), 119 (18), 105 (5). **HRMS** (+ ESI) *m/z* calculated for [C₂₉H₄₃O₃²⁸Si₁]⁺: 467.2976, measured: 467.2977. ²³[α]_D = + 3.6° (c = 0.036 in CHCl₃).

6.3 Electrochemistry route

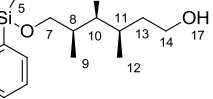
6.3.1 Esterification of alcohol **610**



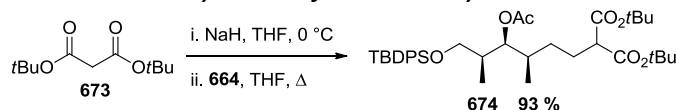
To a solution of alcohol **610** (8.0 g, 20.92 mmol, 1 equiv.) in pyridine (120 ml) at room temperature was added acetic anhydride (3.96 ml, 41.86 mmol, 2 equiv.) and DMAP (128 mg, 1.04 mmol, 0.05 equiv.). The solution was stirred at this temperature for 12 hours then quenched with water (120 ml). Et₂O (150 ml) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 100 ml) and the combined organic phase was washed with a saturated aqueous solution of CuSO₄ (2 x 100 ml), brine (70 ml), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 40:1 to 20:1) to yield the ester **662** (8.15 g, 19.25 mmol, 92 %) as a colorless liquid.



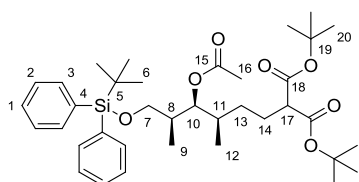
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.72-7.59 (m, 4H, H-3), 7.47-7.30 (m, 6H, H-2 and H-1), 5.66 (ddd, J = 17.3, 10.2 and 8.1 Hz, H-13), 5.11-4.97 (m, 3H, H-14 and H-10), 3.50 (dd, J = 10.0 and 6.9 Hz, 1H, H-7a), 3.40 (dd, J = 10.0 and 6.5 Hz, 1H, H-7b), 2.51-2.44 (m, 1H, H-11), 2.02-1.96 (m, 4H, H-8 and H-16), 1.05 (s, 9H, H-6), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-12), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 171.4 (C-15), 140.6 (C-13), 135.8 (C-2 or C-3), 133.9 (C-4), 129.7 (C-1), 127.7 (C-2 or C-3), 115.1 (C-14), 76.3 (C-10), 66.2 (C-7), 40.2 (C-11), 37.4 (C-8), 27.0 (C-6), 21.0 (C-16), 19.4 (C-5), 16.1 (C-12), 11.0 (C-9). **IR** (film) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3070, 2962, 2931, 2856, 1741, 1471, 1458, 1427, 1388, 1365, 1237, 1112, 1085, 1020, 966, 916, 823, 811, 740, 702, 690. **MS** (APCI) m/z (%): 443 (33), 442 (100), 426 (28), 425 (90), 365 (20), 279 (20), 266 (15), 109 (14). **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for [C₂₆H₃₇O₃²⁸Si₁]⁺: 425.2506, measured: 425.2505. **²³[α]_D** = - 2.0° (c = 0.065 in CHCl₃).


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.67-7.64 (m, 4H, H-3), 7.43-7.38 (m, 6H, H-2 and H-1), 5.00 (dd, J = 6.7 and 4.8 Hz, 1H, H-10), 3.72-3.62 (m, 2H, H-14), 3.57-3.45 (m, 2H, H-7), 2.05 (s, 3H, H-16), 2.04-21.88 (m, 2H, H-8 and H-11), 1.58-1.34 (m, 3H, H-13 and H-17), 1.05 (s, 9H, H-6), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-12), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-9). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 171.1 (C-15), 135.8 (C2 or C-3), 133.7 (C-4), 129.7 (C-1), 127.8 (C-2 or C-3), 77.4 (C-10), 66.1 (C-7), 61.0 (C-14), 37.3 (C-8), 36.8 (C-11), 31.5 (C-13), 27.0 (C-6), 21.0 (C-16), 19.3 (C-5), 14.3 (C-12), 12.9 (C-9). **IR** (film) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3425, 3070, 3051, 2958, 2927, 2856, 1735, 1716, 1469, 1427, 1369, 1240, 1110, 1056, 1020, 964, 823, 740, 702. **MS** (ESI) m/z (%): 465 (15) [MNa]⁺, 443 (18) [MH]⁺, 305 (100), 109 (13). **HRMS** (+ ESI) m/z calculated for [C₂₆H₃₉O₄²⁸Si₁]⁺: 443.2612, measured: 443.2611. **²³[α]_D** = + 2.4° (c = 0.069 in CHCl₃).

281

6.3.4 First alkylation of di-*tert*-butylmalonate

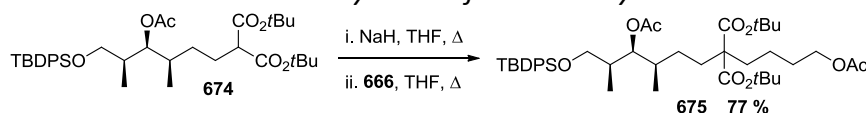
To a solution of di-*tert*-butyl malonate **673** (2.59 g, 12 mmol, 3 equiv.) in THF (20 ml) at 0 °C was added portionwise NaH (60 % dispersion in mineral oil, 480 mg, 12 mmol, 3 equiv.). The reaction was warmed to room temperature and stirred until no gas formation was observed (ca. 5 min). Bromide **664** (2.02 g, 4 mmol, 1 equiv.) was then added and the reaction was heated to 70 °C for 12 hours. The mixture was cooled to room temperature, quenched with brine (20 ml), Et₂O (20 ml) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 20 ml), the combined organic phase was washed with brine (20 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 25:1 to 15:1) to yield the malonate **674** (2.38 g, 3.72 mmol, 93 %) as a slightly yellow liquid.



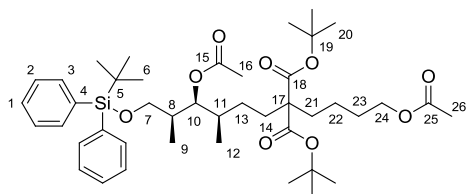
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.66-7.63 (m, 4H, H-3), 7.41-7.37 (m, 6H, H-2 and H-1), 4.95 (dd, *J* = 5.8 and 5.8 Hz), 3.51 (dd, *J* = 10.0 and 6.0 Hz, 1H, H-7a), 3.41 (dd, *J* = 10.0 and 6.3 Hz, 1H, H-7b), 3.06 (dd, *J* = 8.0 and 7.0 Hz, 1H, H-17), 2.00 (s, 3H, H-16),

1.98-1.53 (m, 4H, H-8, H-11 and H-14), 1.50-1.29 (m, 20H, H-20 and H-13), 1.05 (s, 9H, H-6), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-12), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-9). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 170.8 (C-15), 169.0 (C-18), 135.8 (C-2 or C-3), 133.8 (C-4), 129.7 (C-2 or C-3), 81.4 (C-19), 77.3 (C-10), 66.2 (C-7), 54.3 (C-17), 37.3 (C-8), 34.7 (C-11), 31.1 (C-13), 28.1 (C-20), 27.0 (C-6), 26.4 (C-14), 21.0 (C-16), 19.4 (C-5), 14.4 (C-12), 12.3 (C-9). IR (film) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2962 (m), 2929 (m), 1728 (s), 1741 (m), 1456 (m), 1427 (m), 1392 (m), 1367 (s), 1238 (s), 1135 (s), 1110 (s), 1018 (m), 962 (m), 894 (w), 848 (m), 823 (m), 702 (s). MS (APCI) *m/z* (%): 663 (19), 607 (25), 551 (100), 507 (53). HRMS (+ESI) *m/z* calculated for [C₃₇H₅₆O₇²³Na₁²⁸Si₁]⁺: 663.3687, measured: 663.3686. ²³[α]_D = + 0.1° (c = 0.73 in CHCl₃).

6.3.5 Second alkylation of di-tert-butylmalonate



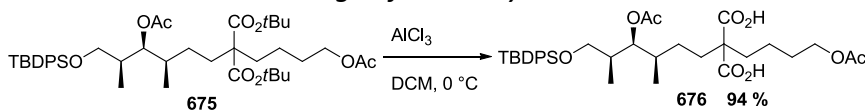
To a solution of malonate **674** (2.0 g, 3.12 mmol, 1 equiv.) in THF (20 ml) at room temperature was added portionwise NaH (60 % dispersion in mineral oil, 131 mg, 3.28 mmol, 1.05 equiv.). The reaction was heated to 70 °C, stirred for 5 minutes and iodoacetate **666** (3.78 g, 15.6 mmol, 5 equiv.) was added to the reaction. The mixture was stirred at 70 °C for 15 hours then cooled to room temperature. Et₂O (20 ml) and brine (30 ml) were then added to the solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 20 ml) and the combined organic phase was then washed with brine (30 ml), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 25:1 to 9:1) to yield the malonate **675** (1.82 g, 2.4 mmol, 77 %) as a yellow liquid.



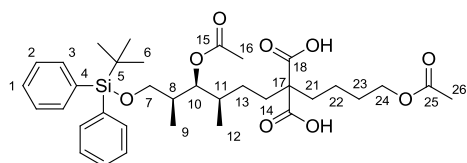
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.67-7.63 (m, 2H, H-3), 7.41-7.27 (m, 6H, H-2 and H-1), 4.96 (dd, J = 5.7 and 5.7 Hz, 1H, H-10), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-24), 3.51 (dd, J = 10.0 and 6.0 Hz, 1H, H-7a), 3.40

(dd, J = 10.0 and 6.4 Hz, 1H, H-7b), 2.02 (s, 3H, H-16), 1.99 (s, 3H, H-26), 1.83-1.58 (m, 8H, H-8, H-11, H-14, H-21, H-23), 1.44 (s, 18H, H-20), 1.29-1.22 (m, 4H, H-22 and H-13), 1.05 (s, 9 H, H-6), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-12), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-9). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 171.2, 171.0, 170.7 (C15-, C-18 and C25), 135.8 (C-2 or C-3), 133.7 (C-4), 129.8 (C-1), 127.8 (C-2 or C-3), 81.1 (C-19), 77.3 (C-10), 66.2 (C-7), 64.3 (C-24), 58.3 (C-17), 37.3 (C-8), 35.2 (C-11), 31.7 (C-13), 29.7 (C-14 or C-21), 29.0 (C-14 or C-21), 28.0 (C-20), 27.7 (C-23), 27.0 (C-6), 21.1 (C-16 or C-26), 21.0 (C-16 or C-26), 20.6 (C-22), 19.4 (C-5), 14.6 (C-12), 12.3 (C-9). IR (film) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2954 (m), 2925 (m), 2856 (m), 1728 (s), 1458 (m), 1427 (w), 1390 (m), 1367 (m), 1274 (m), 1257 (s), 1238 (s), 1170 (m), 1110 (m), 1020 (m), 962 (w), 848 (m), 823 (w), 763 (s), 750 (s), 702 (m). MS (ESI) m/z (%): 777 (72) [MNa]⁺, 772 (44), 565 (35), 505 (100), 427 (25), 387 (41), 327 (20), 267 (11). ²³[α]_D = + 1.9 ° (c = 0.057 in CHCl₃).

6.3.6 Acidic cleavage of tert-butylesters



To a solution of malonate **675** (378 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in DCM (1.5 ml) at 0 °C was added AlCl_3 (44 mg, 0.33 mmol, 0.67 equiv.). After 5 hours at this temperature, AlCl_3 (44 mg, 0.33 mmol, 0.67 equiv.) was added to the solution, the mixture was warmed to room temperature and stirred 12 hours. The reaction was quenched with water (1 ml) and a saturated solution of NaHCO_3 (1 ml). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2 ml). MeOH was added to the combined organic phase until total solubilization of the solids (ca. 2 ml). This solution was then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure affording the compound **676** (305 mg, 0.47 mmol, 94 %) as a white solid.



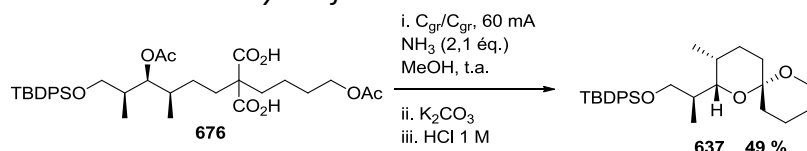
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm)

= 7.65-7.55 (m, 4H, H-3), 7.43-7.36 (m, 6H, H-2 and H-1), 5.02 (dd, J = 7.3 and 4.0 Hz, 1H, H-10), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-24), 3.5-3.48 (m,

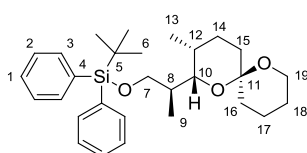
2H, H-7), 2.07-1.86 (m, 10H, H-16, H-26, H-8, H-11 and H-23), 1.63-1.50 (m, 4H, H-14 and H-21), 1.34-1.20 (m, 4H, H-22 and H-13), 2.08-1.01 (m, 9H, H-6), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-12), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-9). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm) = 176.7, 175.6 (C-18a and C-18b), 171.8, 171.8 (C-16 and C-26), 135.8 (C-2 or C-3), 133.6 (C-4), 129.8 (C-1), 127.8 (C-2 or C-3), 77.2 (C-10), 66.0 (C-7), 64.3 (C-24), 57.4 (C-17), 37.4 (C-8), 34.8 (C-11), 31.8 (C-13), 31.0, 28.6 (C-14 and C-21), 27.0 (C-6), 26.7, 21.6 (C-22 and C-23), 21.1, 21.0 (C-16 and C-26), 19.4 (C-5), 14.5 (C-12), 12.9 (C-9). IR (film) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2927 (m), 2856 (m), 1716 (m), 1558 (m), 1458 (m), 1363 (m), 1261 (s), 1026 (m), 964 (w), 896 (w), 823 (w), 750 (s), 702 (m). MS (APCI) m/z (%): 665 (100) $[\text{MNa}]^+$, 621 (90) $[\text{MNa-CO}_2]^+$. HRMS (+ ESI) m/z calculated for $[\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_9^{23}\text{Na}^{28}\text{Si}]^+$: 665.3116, measured: 665.3109. $^{23}[\alpha]_D = +220.0^\circ$ ($c = 0.128$ in CHCl_3).

[illegible]

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm) = 7.66-7.64 (m, 2H, H-3), 7.44-7.27 (m, 6H, H-2 and H-1), 5.02 (dd *J* = 6.3 and 5.1 Hz, 1H, H-10), 4.07-4.02 (m, 2H, H-24), 3.54-3.44 (m, 2H, H-7), 2.50-2.36 (m, 3H, H-14a and H-21a), 2.08-1.95 (m, 7H, H-16, H-26 and H-14b or H-21b), 1.75-1.30 (m, 8H, H-8, H-11, H-13, H-22, H-23), 1.07 (s, 9H, H-6), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-12), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-9). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm) = 210.4 (C-17), 171.4, 171.0 (C-16 and C-26), 135.8 (C2 or C-3), 134.5 (C-4), 129.8 (C-1), 127.8 (C-2 or C-3), 76.4 (C-10), 66.0 (C-7), 64.3 (C-24), 42.2, 40.2 (C-14 and C-21), 37.3 (C-8), 34.2 (C-11), 28.2 (C-23), 27.4 (C-13), 27.0 (C-6), 21.1, 21.0 (C-16 and C-26), 20.3 (C-22), 19.4 (C-5), 14.6 (C-12), 12.8 (C-9). **IR** (film) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2954 (m), 2927 (m), 2858 (m), 2362 (w), 1731 (s), 1716 (s), 1461 (m), 1429 (m), 1367 (m), 1240 (s), 1112 (s), 1078 (s), 1037 (s), 1026 (s), 962 (m), 894 (m), 823 (m), 763 (s), 756 (s), 700 (s), 667 (m). **MS** (ESI) *m/z* (%): 592 (40), 591 (100) [MNa]⁺, 586 (41), 569 (18) [M]⁺, 509 (70), 491 (27), 313 (50) (M-TBDPSO)⁺, 253 (36), 193 (20). **HRMS** (+ ESI) *m/z* calculated for [C₃₃H₄₉O₆²⁸Si₁]⁺: 569.3293, measured: 569.3299. **²³[α]_D** = + 6.7° (*c* = 0.015 in CHCl₃).

6.3.8 Electrolysis of diacid **676**

In an undivided cell with Carbone graphite electrodes was introduced methanol (40 ml), ammonia (7 M in MeOH, 0.1 ml, 0.7 mmol, 2.1 equiv.) and the diacid **676** (192 mg, 0.3 mmol, 1 equiv.) at room temperature. A constant current of 60 mA was applied to the stirring solution until total conversion was reached (ca. 3 hours). The current was then stopped and a saturated solution of K_2CO_3 (30 ml) was added to the solution. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours then 1 M HCl was added until the pH of the solution reached 2. The mixture was then stirred at room temperature for 12 hours and Et_2O (40 ml) and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (50 ml) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 40 ml). The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent PE/AcOEt 9:1 to 7:1) to afford the spiroketal **637** (136 mg, 0.24 mmol, 49 %) as a slightly yellow liquid.



^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm) = 7.72-7.63 (m, 4H, H-3), 7.47-7.32 (m, 6H, H-2 and H-1), 3.74 (td, J = 11.5 and 3.5 Hz, H-19a), 3.66-3.55 (m, 3H, H-7a, H-10 and H-19b), 3.55-3.46 (m, 1H, H-7b), 2.10-1.26 (m, 12H, H-8, H-12, H-14, H-15, H-16, H-17 et H-18), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-13), 1.07 (s, 9H, H-6), 0.81 (d, J = 7.0 Hz, H-9). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz), δ (ppm) = 135.8 (C-2 or C-3), 134.0 (C-4), 129.7 (C-1), 127.8 (C-2 or C-3), 95.8 (C-11), 72.7 (C-10), 65.7 (C-7), 60.4 (C-19), 37.7 (C-8), 36.1, 30.5 (C-15 and C-16), 28.0 (C-12), 27.0 (C-1), 26.6 (C-14, C-17 or C-18), 25.6 (C-14, C-17 or C-18), 19.5 (C-5), 18.9 (C-14, C-17 or C-18), 15.1 (C-13), 11.2 (C-9). The analytical data were in good agreement with those reported in the photochemistry route (p. 278).