

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Institute of Condensed Matter and Nanosciences
Molecules, Solids and Reactivity



Nouvelles méthodologies pour la construction
stéréosélective de polyènes
Application à la synthèse des Amphidinols

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

Pierre Jourdain

Louvain-la-Neuve
2010

*Quand nous avons soif, il nous semble que nous pourrions
boire tout un océan : c'est la foi.*

*Et quand nous nous mettons à boire, nous buvons un verre
ou deux : c'est la science.*

Anton Tchekhov

Membres du Jury

Professeur J.-F. Gohy, Président du Jury (Université catholique de Louvain)

Professeur P. De Clercq (Universiteit Gent)

Professeur B. Elias (Université catholique de Louvain)

Professeur P. Kocovsky (University of Glasgow, UK)

Professeur J. Marchand (Université catholique de Louvain)

Professeur I. E. Markó, Promoteur (Université catholique de Louvain)

Remerciements

Etant arrivé au terme de cette thèse de doctorat et à la fin de mes études, le moment est venu de tourner une page importante de ma petite histoire. Beaucoup de sentiments se mélangent, allant de la fierté à l'appréhension de ce que l'avenir me réserve, mais c'est avant tout un profond sentiment de reconnaissance qui m'envahit. Rien de tout ce qui a été accompli depuis de très nombreuses années n'aurait été possible sans un peu de chance, mais surtout beaucoup de soutien et d'aide de la part d'un grand nombre de personnes. Et c'est à ces personnes sans qui rien ne serait arrivé que je tiens à exprimer toute ma reconnaissance.

Comme toute histoire a un début, merci d'abord à mes parents qui, non contents de m'avoir conçu, ont fait en sorte que je puisse m'épanouir et concrétiser mes aspirations.

Mes frères Match et Nic, ma petite sœur Roro, pour tout votre amour, votre soutien et pour supporter mes jugements sans me juger en retour, merci. Et avec vous, toute la famille : oncles et tantes, cousins et cousines, grands-parents ; vous tous qui avez toujours cru en moi, je tiens à vous dire combien vous m'êtes importants...

Si la réussite des études demande un minimum de sérieux, il n'en est pas moins important de pouvoir se changer les idées ! Alors merci à tous ceux qui ont partagé avec moi les bons moments de détente qui ont jalonné la dernière décennie. Les nombreux souvenirs que j'en garde m'accompagneront toute ma vie. Parmi tous ces copains, amis, collègues ou

coéquipiers, il y en a certains qui ont une place toute particulière dans mon cœur : Céline pour être là depuis plus de vingt ans ; Pheph et Gougoune pour votre générosité, votre soutien inconditionnel et pour les centaines de litres de sueur écoulés dans la joie et la bonne humeur ; Bernichon pour les inombrables discussions de poivrots, à refaire le monde ou à couper les cheveux en quatre, qui auront au moins eu le mérite d'étoffer un peu mon vocabulaire ; Manau et Grand-Nounou pour les cruches de blanche lors de nuits interminables ; tous les Chim Power (Carba, Loup, Goussette, Bin la Blonde, Guiz, Frich-Frouch, Chnaude, etc.) pour avoir égailé les longues heures de cours pas toujours marrantes et surtout pour être encore là aujourd'hui ; les chimistes fous du troisième, surtout les anciens pour qui j'ai un immense respect (Tom, Ben, les deux Ced, Freddi l'affreux, Coco, Mikachu, El much-much, etc.)...

Et puisqu'il faut bien travailler de temps en temps, merci à tout ceux qui ont rendu ce travail possible : mes mémorants Thomas et Fanny my Fanny, très différents mais au combien enrichissants ; Georges pour m'avoir transmis une partie de son savoir ; Cristian pour continuer l'aventure ; Tomas pour avoir été le voisin de paillasse idéal ; Mikachu pour les conseils avisés ; Juliette pour les aspects administratifs, mais avant tout pour ses exceptionnelles qualités humaines et enfin Fabio, Christine et Chantal pour les aspect logistiques.

Je voudrais également décerner une mention spéciale à deux personnes bien différentes mais ô combien complémentaires. Le premier est un petit gars à lunettes (ah non, il n'en a plus...) qui a marqué de son empreinte tout ce que j'ai réalisé, depuis les débuts de mon mémoire jusqu'au point final de la rédaction de ce manuscrit. Bernichon, pour tout le temps, l'énergie, la

motivation, les conseils, le soutien, les encouragements et le courage qu'il t'a fallu pour corriger cette thèse avec autant de minutie, un très sincère merci. Si le premier est petit et maigre, le second est plutôt grand et gr...issonnant. Entre un show télévisé à griller du cornichon et un monologue à gueuler sur les ricains, critiquer ces arnaqueurs de Max Havelaar, dépecer du panda ou démonter du bio-ingénieur, le Boss a toujours pu trouver deux minutes pour pondre l'une ou l'autre idée aussi géniale qu'irréalisable, mais qui avait au moins le mérite de me rebooster quand la démotivation pointait le bout de son nez. Pour votre motivation sans faille, votre soutien et vos encouragements, merci Boss !

Finalement, quels mots utiliser pour exprimer ce que je dois à Alécia ? Si cette dernière année a été compliquée en raison des sacrifices qui ont été nécessaires pour mener ce travail à son terme, je n'ose imaginer comment cela se serait déroulé sans ta présence à mes côtés. Les concessions auxquelles tu as consenti, sans jamais le moindre reproche et avec un enthousiasme débordant forcent le respect et constituent pour moi une énorme preuve d'amour. J'espère pouvoir te rendre un jour tout ce que tu m'as déjà donné. Ce ne sont pas les projets qui nous manquent et je suis vraiment heureux de pouvoir maintenant m'y consacrer pleinement, en étant persuadé que le meilleur est à venir.

Table des matières

Membres du Jury	- 3 -
Remerciements.....	- 5 -
Table des matières	- 9 -
Summary.....	- 17 -
Résumé	- 21 -
Symboles et abréviations	- 25 -
Chapitre I. Introduction.....	- 31 -
I.1. Les toxines d'origine marine	- 34 -
Chapitre II. Les Amphidinols	- 41 -
II.1. Les Amphidinols.....	- 41 -
II.1.1. Détermination de structures	- 43 -
II.1.2. Stéréochimie	- 52 -
II.1.3. Activité.....	- 59 -
II.1.4. Biosynthèse.....	- 70 -
II.2. Synthèses des Amphidinols	- 73 -
II.2.1. Les travaux de Cossy <i>et al.</i>	- 74 -
II.2.2. Les travaux de Colobert <i>et al.</i>	- 82 -
II.2.3. Les travaux de Oishi <i>et al.</i>	- 84 -
	- 9 -

Table des matières

II.2.4.	Les travaux de Paquette <i>et al.</i>	- 86 -
II.2.5.	Les travaux de Roush <i>et al.</i>	- 103 -
II.2.6.	Les travaux de Rychnovsky <i>et al.</i>	- 118 -
II.2.7.	Conclusions.....	- 136 -
Chapitre III. Synthèse de polyènes		- 139 -
III.1.	Généralités	- 139 -
III.2.	Applications	- 145 -
III.3.	Méthodes générales de synthèse de polyènes	- 155 -
III.3.1.	Synthèse par réaction d'oléfination, méthode A.....	- 156 -
III.3.2.	Réactions de couplage pour la synthèse de polyoléfines, méthode B	- 178 -
III.3.3.	Autres méthodes pour la synthèse de polyoléfines	- 189 -
III.3.4.	Conclusions.....	- 193 -
Chapitre IV. Synthèse des fragments polyoléfiniques des Amphidinols-		197 -
IV.1.	Nouvelles approches vers les polyènes : stratégie	- 197 -
IV.2.	Préparation des réactifs communs	- 198 -
IV.2.1.	Synthèses des réactifs d'alkylation	- 198 -
IV.2.2.	Synthèses des aldéhydes	- 201 -
IV.3.	Synthèse de première génération	- 204 -

Table des matières

IV.3.1.	Stratégie	- 204 -
IV.3.2.	Préparation de différents alcènes bifonctionnels	- 207 -
IV.3.3.	Résultats.....	- 212 -
IV.3.4.	Application aux polyènes des Amphidinols.....	- 222 -
IV.4.	Synthèse de seconde génération.....	- 225 -
IV.4.1.	Stratégie : réarrangement de Mislow-Braverman-Evans	- 225 -
IV.4.2.	Première approche vers la construction de triènes.....	- 234 -
IV.4.3.	Seconde approche vers la construction de triènes.....	- 246 -
IV.4.4.	Résumé de la synthèse de seconde génération.....	- 268 -
IV.5.	Synthèse de troisième génération.....	- 270 -
IV.5.1.	Stratégie	- 270 -
IV.5.2.	Résultats.....	- 272 -
IV.5.3.	Résumé de la synthèse de troisième génération.....	- 288 -
IV.6.	Stabilité des polyènes synthétisés	- 290 -
IV.7.	Conclusions.....	- 295 -
Chapitre V. Le Polycavernoside A		- 299 -
V.1.	Découverte des Polycavernosides.....	- 299 -
V.2.	Travaux antérieurs	- 305 -

Table des matières

V.2.1.	Synthèse du tétrahydropyranne 636.....	- 306 -
V.2.2.	Synthèse de la γ -butyrolactone 634	- 309 -
V.3.	Etude de la synthèse du fragment nord 634	- 311 -
V.3.1.	Stratégie	- 311 -
V.3.2.	Etude des éliminations réductrices 1,2 / 1,6.....	- 313 -
V.3.3.	Synthèse du fragment nord 634	- 319 -
Chapitre VI. Synthèse des tétrahydropyrannes des Amphidinols.....		- 321 -
VI.1.	Les tétrahydropyrannes	- 321 -
VI.2.	Synthèses générales de tétrahydropyrannes.....	- 324 -
VI.2.1.	Synthèse de tétrahydropyrannes par réaction hétéro-Diels-Alder	- 326 -
VI.2.2.	Synthèse de tétrahydropyrannes par réaction oxy-Michael intramoléculaire	- 328 -
VI.2.3.	Synthèse de tétrahydropyrannes par cyclisation sur un cation oxonium (réaction de Prins).....	- 330 -
VI.2.4.	Synthèse de tétrahydropyrannes par métathèse cyclisante....	- 336 -
VI.2.5.	Synthèse de tétrahydropyrannes par cyclisation radicalaire	- 338 -
VI.2.6.	Synthèse de tétrahydropyrannes par modifications d'hétérocycles existants	- 339 -

Table des matières

VI.2.7. Conclusions.....	- 348 -
VI.3. Travaux antérieurs du laboratoire	- 351 -
VI.3.1. La réaction SMS et ISMS	- 352 -
VI.3.2. La réaction IMSC.....	- 355 -
VI.3.3. La séquence SMS – métathèse.....	- 367 -
VI.4. Nouvelles approches vers les tétrahydropyranes de l'Amphidinol 3.....	- 369 -
VI.4.1. Voie A : réaction S.M.S. multicomposante	- 369 -
VI.4.2. Voie B : réaction de Prins modifiée	- 376 -
VI.4.3. Conclusions.....	- 393 -
Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3.....	- 399 -
VII.1. Synthèse d'un fragment avancé de l'Amphidinol 3.....	- 399 -
VII.2. Conclusions générales.....	- 408 -
VII.3. Perspectives générales	- 418 -
Chapitre VIII. Experimental part	- 427 -
VIII.1. General considerations.....	- 427 -
VIII.2. Structure index.....	- 430 -
VIII.2.1. Alkylation reagents	- 430 -
VIII.2.2. Alcohols	- 430 -

Table des matières

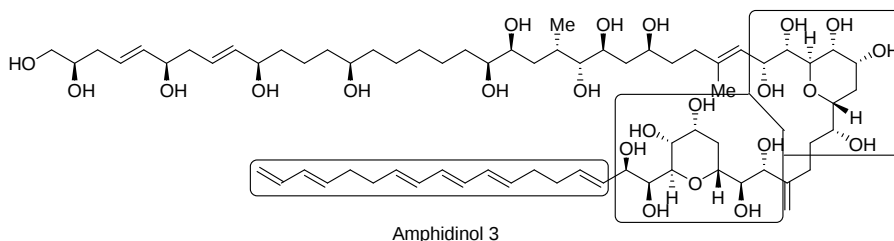
VIII.2.3.	Aldehydes	- 431 -
VIII.2.4.	Esters.....	- 431 -
VIII.2.5.	Protecting groups' introduction	- 431 -
VIII.2.6.	Allylic sulfides preparation.....	- 432 -
VIII.2.7.	Alkylation reactions of allylic sulfides	- 432 -
VIII.2.8.	Allylic sulfoxides preparation.....	- 433 -
VIII.2.9.	Condensation reactions of allylic sulfoxides	- 433 -
VIII.2.10.	Allylic sulfones preparation.....	- 434 -
VIII.2.11.	Alkylation reactions of allylic sulfones	- 435 -
VIII.2.12.	Olefination reactions.....	- 436 -
VIII.2.13.	Tetrahydropyran synthesis	- 438 -
VIII.3.	Experimental part.....	- 440 -
VIII.3.1.	Alkylation reagents	- 440 -
VIII.3.2.	Alcohols	- 451 -
VIII.3.3.	Aldehydes	- 464 -
VIII.3.4.	Esters.....	- 475 -
VIII.3.5.	Protecting groups' introduction	- 478 -
VIII.3.6.	Allylic sulfides preparation.....	- 489 -
VIII.3.7.	Alkylation reactions of allylic sulfides	- 501 -

Table des matières

VIII.3.8.	Allylic sulfoxides preparation.....	- 505 -
VIII.3.9.	Condensation reactions of allylic sulfoxides	- 513 -
VIII.3.10.	Allylic sulfones preparation.....	- 529 -
VIII.3.11.	Alkylation reactions of allylic sulfones	- 556 -
VIII.3.12.	Olefination reactions.....	- 572 -
VIII.3.13.	Tetrahydropyrane synthesis	- 601 -

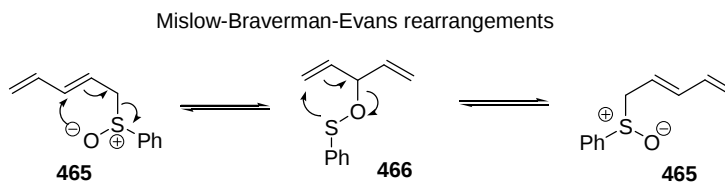
Summary

Our laboratory is interested in the development of convergent, efficient and innovative syntheses of a variety of natural products. During our thesis, we were mainly involved in the total synthesis of Amphidinol 3 (Scheme 1). Although we focused mainly on the tetrahydropyranes units and the polyenic part of this molecule, the developed methodologies possess a large scope of application.



Scheme 1

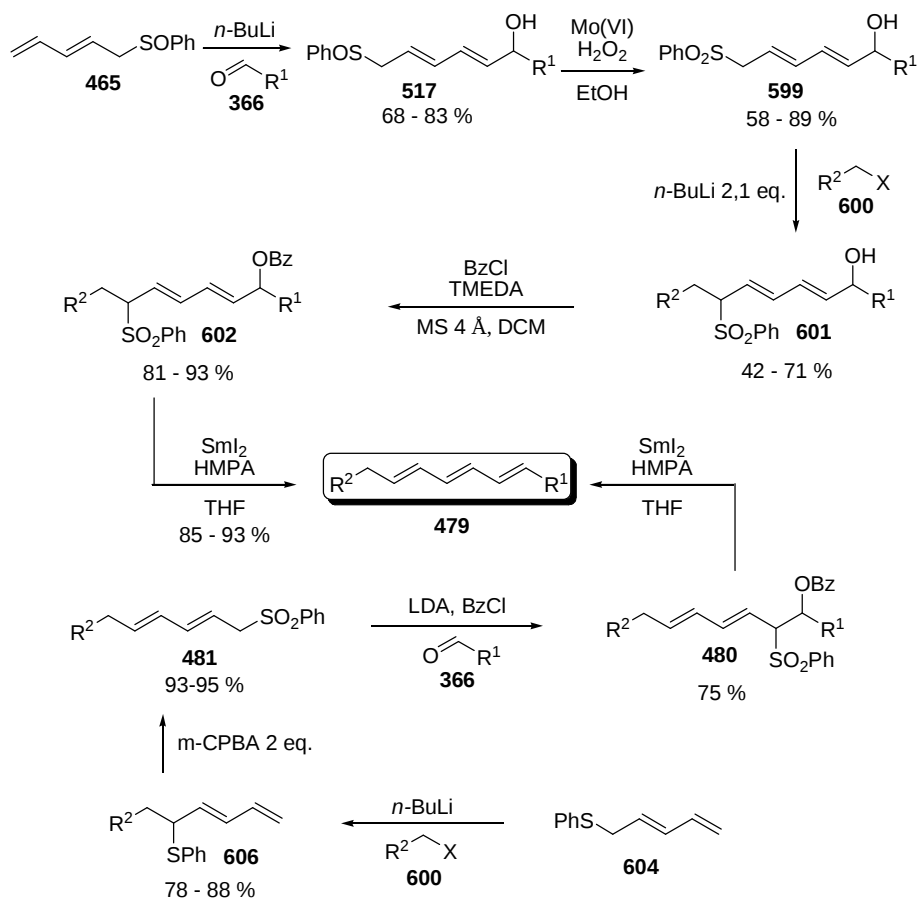
Our strategy for the construction of the polyolefinic part of Amphidinol 3, or more generally conjugated trienic functions, relies upon the [2,3] sigmatropic rearrangements of allylic sulfoxides, as described by Mislow, Braverman and Evans (Scheme 2). According to this rearrangement, sulfoxide **465** is able to move along the conjugated system.



Scheme 2

Summary

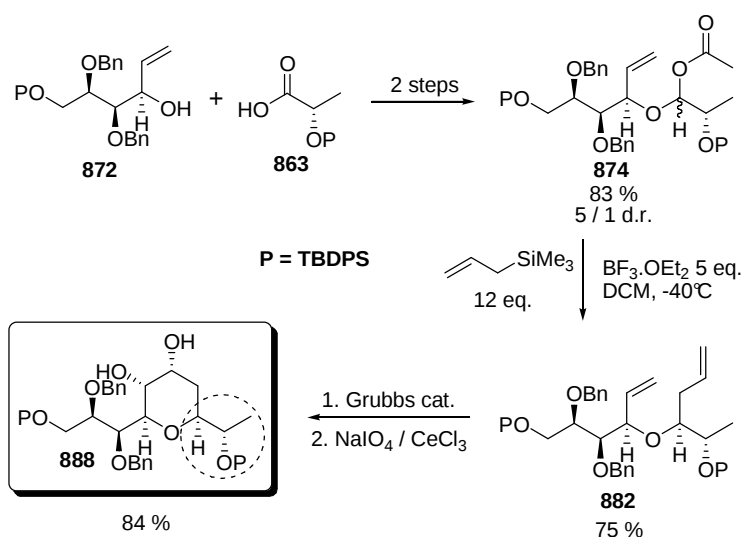
The peculiar behaviour of **465** led us to two complementary approaches towards the disubstituted trienes **479** (Scheme 3). Our first route started with sulfoxide **465** and allowed us to prepare the trienes **479** with 15 to 37 % overall yield over 5 steps. The second approach, starting with the alkylation of sulphide **604**, proved to be even more efficient. In this case, the trienes **479** were synthesized with 41 % overall yield over only 4 steps.



Scheme 3

These innovative strategies were successfully applied to the polyenes of Amphidinol 3 and six variously functionalized compounds were synthesized.

The two identical tetrahydropyranes units of Amphidinols were assembled from allylic alcohol **872**, readily prepared by methodologies developed in our laboratory (Scheme 4). A Prins reaction between **874** and allylsilane gave access to ether **882**. A tandem reaction including a cyclisation and a dihydroxylation led us to our target molecule **888**.

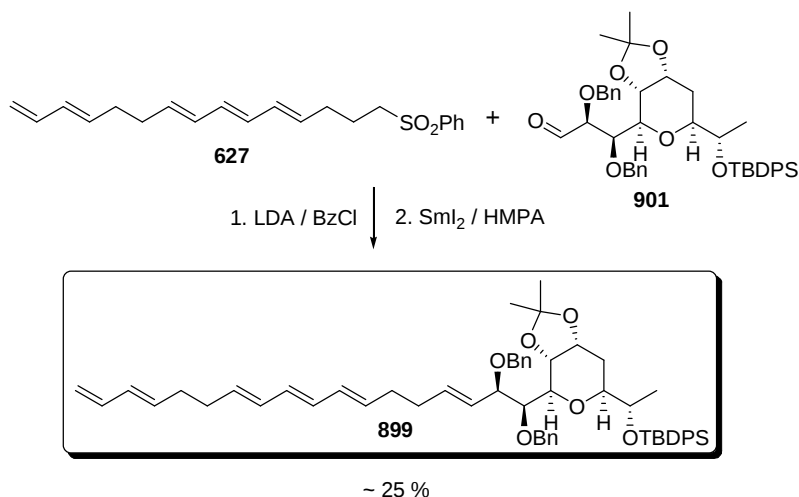


Scheme 4

The stereochemistry at both ring junctions and at the neighboring carbon proved to be different from the natural product. As a consequence, different strategies to fix this issue are currently investigated in the laboratory.

Summary

Finally, the coupling reaction between the two synthesized fragments has been carried out on small scale, but requires further optimization (Scheme 5).



Scheme 5

During this work, we have developed innovative and efficient syntheses of both polyenic and tetrahydropyranic parts of Amphidinol 3. Nevertheless, the rest of the total synthesis remains challenging and the stability issues that we have faced will have to be considered carefully in order to complete our preparation of Amphidinol 3.

Résumé

Notre laboratoire s'intéresse au développement de synthèses convergentes et efficaces, basées sur des méthodologies innovantes, de divers produits naturels. Cette thèse de doctorat a été consacrée à une étude approfondie de la synthèse de l'Amphidinol 3 (Figure 1). Si les tétrahydropyrannes et le fragment polyénique ont principalement retenu notre attention, les méthodologies développées en vue de leur synthèse bénéficient d'un champ d'application bien plus large.

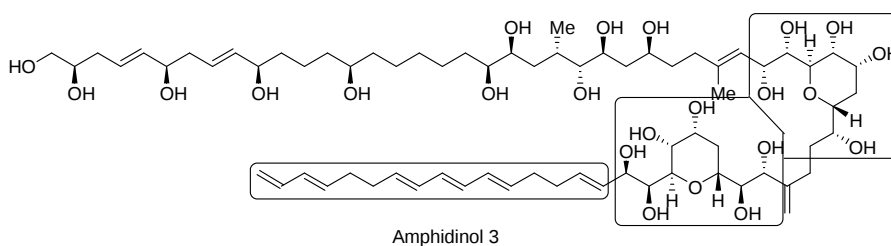


Figure 1

La stratégie mise en place en vue de synthétiser le bras polyinsaturé de l'Amphidinol 3, et de manière générale les fonctions triènes conjugués, est basée sur le réarrangement sigmatropique [2,3] des sulfoxydes allyliques, décrit par Mislow, Braverman et Evans (Figure 2). Le sulfoxyde **465** tire profit de ces réarrangements pour se promener le long du système conjugué.

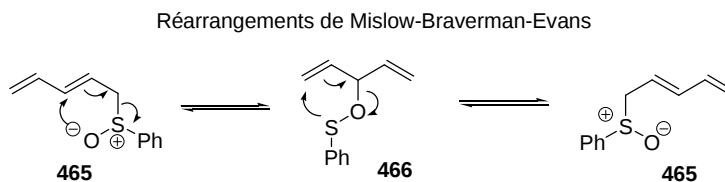


Figure 2

Résumé

Ce comportement particulier a été mis à profit dans deux approches complémentaires permettant la construction de triènes disubstitués **479** (Figure 3). La première approche, au départ du sulfoxyde **465**, conduit au triène **479** en 5 étapes avec des rendements globaux s'étalant de 15 à 37 %. Une seconde approche, plus performante, commence par l'alkylation du sulfure **604**, le triène **479** étant alors accessible en seulement 4 étapes avec un rendement global de 41 %.

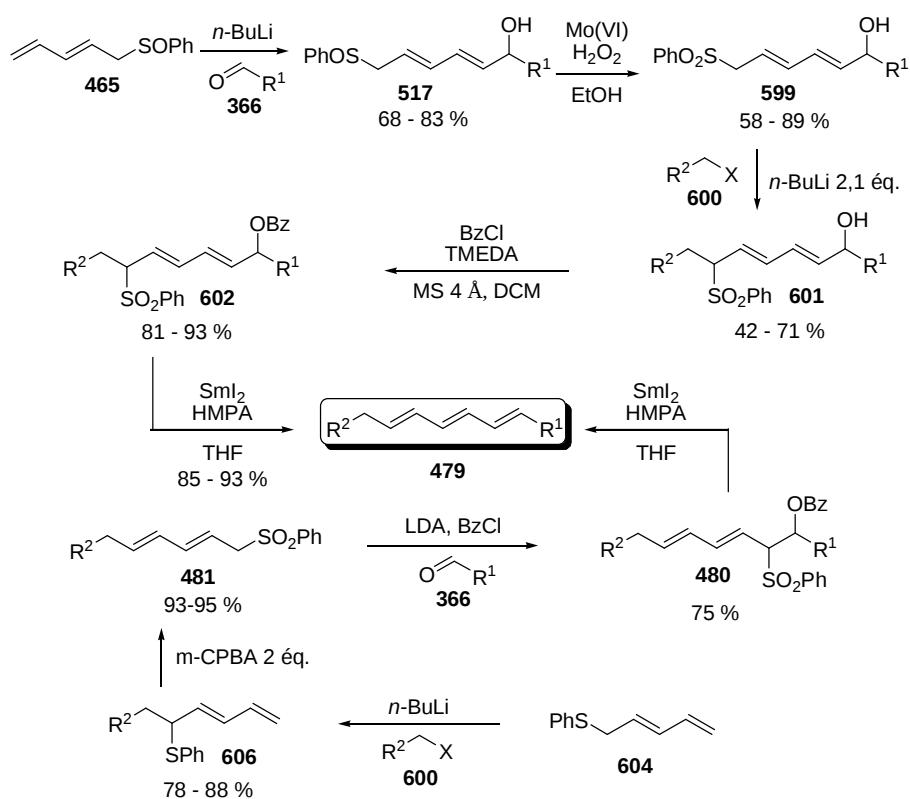


Figure 3

L'application de ces stratégies innovantes aux fragments polyènes des Amphidinols a permis la synthèse de six polyènes diversement fonctionnalisés.

L'assemblage des deux tétrahydropyranes présents sur les Amphidinols a été réalisé au départ de l'alcool allylique **872**, rapidement accessible à l'aide de méthodologies développées dans notre laboratoire (Figure 4). Une réaction de Prins mettant en jeu l'acétate **874** et l'allylsilane donne accès à l'éther **882**. Ce dernier est engagé dans une réaction tandem combinant cyclisation et dihydroxylation pour conduire au tétrahydropyranne **888** cible.

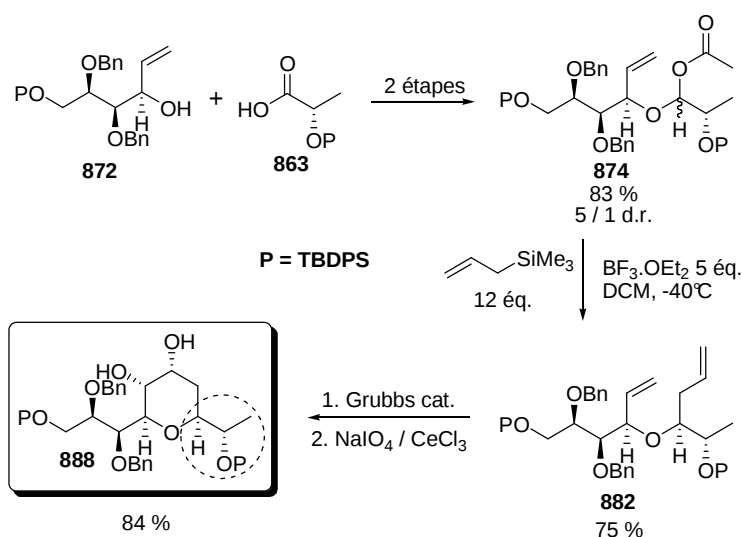


Figure 4

Les stéréochimies de la jonction de cycle et du centre asymétrique voisin n'étant pas celles du produit naturel, différentes pistes permettant de les modifier sont actuellement à l'étude dans notre laboratoire.

Résumé

Finalement, le couplage réunissant les deux fragments synthétisés **627** et **901** a pu être étudié, mais devra être amélioré à l'avenir (Figure 5).

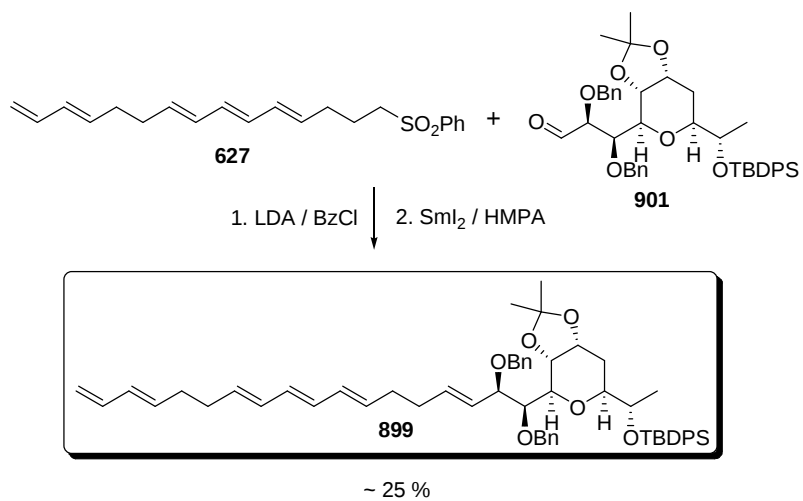


Figure 5

Symboles et abréviations

A			
Å	ångström	BPTPI	N-benzene-fused-phthaloyl piperidinonate
Ac	acétyle	BT	benzothiazol
AcOEt	acétate d'éthyle	Bu	buthyle
AIBN	2,2'-azobis-iso-butyronitrile	Bz	benzoyle
AM	Amphidinol	C	
Am	amyle	°C	degré Celsius
	atmospheric	CAN	cerium (IV) ammonium nitrate
APCI	pressure chemical ionisation	CAS	chemical abstract service
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique	cat.	catalytique
B		Cb	carbamate
BBN	borabicyclo[3.3.1]nonane	CBS	Corey-Bakshi-Shibata catalyst
	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl	CDI	carbodiimide
BINAP		D	
Bn	benzyle	d	doublet

Symboles et abréviations

<i>d.e.</i>	diastereoisomeric excess	DME	dimethoxyethane 1,1'-bis
<i>d.r.</i>	diastereoisomeric ratio	dppf	(diphenylphosphino) ferrocene
DBB	di- <i>tert</i> - butyldicarboxylate	DTBMP	di- <i>tert</i> -butyl-4- methylpyridine
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene	δ	déplacement chimique (RMN)
DCM	dichlorométhane	E	
	2,3-dichloro-5,6-	E^+	électrophile
DDQ	dicyano-1,4- benzoquinone	<i>ee</i>	excès énantiomérique
DET	diethyl tartrate	éq.	équivalent
DHQD	hydroquinidine	Et	éthyle
DIAD	di- <i>iso</i> -propyl azodicarboxylate	EWG	electron- withdrawing group
DiBAL-H	di- <i>iso</i> -butyl aluminium hydride	F	
		FG	functional group
DIPT	di- <i>iso</i> -propyl tryptamine	G	
DMAP	4-dimethylamino pyridine	GP	groupe partant

Symboles et abréviations

H		Ipc	iso-pinocampheyl
h	heure		intramolecular silyl-
	bis(triméthylsilyl)	ISMS	modified sakurai
HMDS	amide		reaction
	hexamethyl	J	
HMPA	phosphoramide	<i>J</i>	constante de couplage
	highest occupied	L	
HOMO	molecular orbital	L.A.	lewis acid
	high resolution mass	LDA	lithium di-iso-
HRMS	spectrometry		propylamide
	Horner-Wadsworth-		lowest unoccupied
HWE	Emmons	LUMO	molecular orbital
Hz	hertz	M	
I		M	métal
I.R.	infrarouge	M.S.	mass spectrometry
IBX	<i>ortho</i> -iodylbenzoic acid	Me	méthyle
Im	imidazole		minimum effective
	intramolecular	MEC	plasma concentration
IMSC	modified sakurai cyclisation	min	minute
		MOM	methoxymethyl

Symboles et abréviations

Ms	mésylate	PMB	<i>p</i> -methoxy benzyl
N		PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide	ppm	parts par million
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide	PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluene sulfonate
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide	Pr	propyle
NMO	<i>N</i> -methyl morpholine oxide	PT	phenyl-1 <i>H</i> -tetrazole
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone	PTSA	<i>p</i> -toluene sulfonic acid
	/ <i>N</i> -methylphthalimide	Py	pyridine
	nuclear magnetic resonance	Q	
NMR		q	quadruplet
Nu	nucléophile	R	
P		r.t.	room temperature
P.E.	petroleum ether	RCM	ring-closing metathesis
PCC	pyridinium chlorochromate	Red-Al	sodium dihydrobis (2-methoxyethoxy) aluminate
Ph	phényle	R _f	rapport frontal
pm	picomètre		

Symboles et abréviations

ROM	ring-opening metathesis	TEMPO	2,2,6,6- tetramethylpyridine N-oxide
S		TES	triethylsilyl
s	singulet	Tf	triflate
SEM	2-(trimethylsilyl) ethoxymethyl	THF	tétrahydrofurane
T		THP	tétrahydropyrane
t	triplet	TIPP	2,4,6-tri- <i>iso</i> -propyl phenyl
T.A.	température ambiante	TIPS	tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TAS	tris(diethylamino) sulfonium	TLC	thin layer chromatography
TBAF	tetrabutyl ammonium chloride	TMEDA	tetramethyl ethylenediamine
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenyl silyl	TMS	trimethylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -butylhydro peroxide	Tol	toluène
TBS	<i>tert</i> - butyldimethylsilyl	TPAP	tetrapropyl ammonium perruthenate
TBT	<i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> - tetrazole	Tr	trityl
		Ts	tosyle
		TS	transition state

Symboles et abréviations

Chapitre I. Introduction

Au cours du 20^{ème} siècle, la chimie organique a connu un essor exceptionnel que n'auraient jamais imaginé les scientifiques des siècles passés. Jusqu'au milieu du 19^{ème} siècle l'on estimait impossible de recréer en laboratoire les composés "organiques" puisque nous ne maîtrisions pas la "force vitale" nécessaire à toute transformation organique. Néanmoins, dès 1828 et sans bien en mesurer l'importance à l'époque, Friedrich Wöhler réalisa la prouesse de transformer du cyanate d'ammonium NH_4OCN , molécule inorganique, en urée, première molécule organique créée par la main de l'homme (Figure I. 1).¹ Il fallut quelques dizaines d'années pour que la communauté scientifique prenne conscience de cette capacité nouvelle de créer en laboratoire les molécules que l'on trouve dans la nature. S'ensuivirent de nombreuses découvertes qui allaient changer la face du monde au cours du 20^{ème} siècle comme la pétrochimie, les colorants, les adhésifs, les plastiques, *etc.* Dans les années 1890, plusieurs chimistes travaillèrent simultanément à la synthèse de l'acide acétylsalicylique, industrialisé par la société Bayer qui déposa en 1899 le brevet de l'Aspirine, médicament dont 35.000 tonnes sont toujours produites annuellement (Figure I. 1). Par la suite, la synthèse organique prendra une place de plus en plus importante dans l'industrie pharmaceutique, ce qui participera grandement à l'allongement de l'espérance de vie observée tout au long du 20^{ème} siècle.

Si tant de progrès ont pu être réalisés, c'est grâce aux scientifiques du passé qui n'ont cessé de repousser les limites de ce que l'on pouvait réaliser

¹ Wöhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.

Chapitre I. Introduction

en laboratoire. Pendant tout ce temps, la nature a été une source d'inspiration inépuisable qui propose aux chimistes des structures toujours plus complexes et plus actives d'un point de vue biologique. Mais si tant la synthèse de l'urée par Wöhler que la synthèse de l'Aspirine ont lancé les premiers jalons d'une nouvelle science, encore fallait-il se donner les moyens d'aller plus loin. Avant la seconde guerre mondiale, les synthèses développées restaient relativement peu complexes. Mais dès le début des années 40, l'arrivée de R. B. Woodward à l'université de Harvard allait définitivement bouleverser la chimie organique et la synthèse totale en particulier. Tout au long de sa carrière, il collectionna des synthèses totales de plus en plus audacieuses et atteignit des niveaux de complexité moléculaires qu'on n'aurait jamais cru accessibles quelques années auparavant et qui restent de nos jours des références en la matière (Figure I. 1).² Suivront des générations de chimistes de talent, E. J. Corey en tête, qui popularisera le concept d'analyse rétrosynthétique et démocratisera la synthèse totale comme source de découverte de nouvelles réactions utiles à tous.³

De nos jours, il ne semble plus y avoir de limites. Dès que la structure d'une nouvelle molécule naturelle est déterminée, bon nombre de chimistes de par le monde s'acharnent à la synthétiser. D'autre part, de nombreuses molécules non naturelles sont constamment développées afin d'obtenir de meilleures activités biologiques, moins de toxicité, de meilleures propriétés physiques, des coûts de fabrication plus faibles, *etc.*

² (a) Woodward, R. B.; Singh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1428. (b) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210.

³ Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9202.

Depuis les débuts de la chimie organique jusqu'aux synthèses les plus compliquées à ce jour, bien de l'eau a coulé sous les ponts. Cependant il reste encore de nombreux défis à relever pour les chimistes d'aujourd'hui et à venir : améliorer les synthèses actuelles pour les rendre compétitives avec les biosynthèses, développer de nouvelles méthodologies et technologies plus efficaces, rapides et versatiles. Toutes ces avancées n'ont qu'un seul et unique but : rapprocher la synthèse organique des limites fixées par la nature et, pourquoi pas, un jour les dépasser...⁴

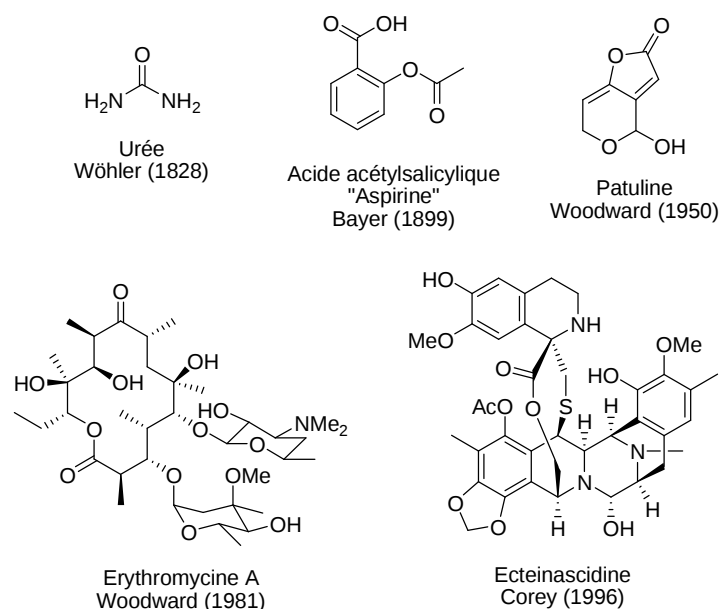


Figure I. 1

⁴ (a) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Wissinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44. (b) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; VCH, Weinheim, **1996**. (c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*; VCH, Weinheim, **2003**.

I.1. Les toxines d'origine marine

L'homme a depuis toujours su tirer profit de ce que la nature lui offrait pour améliorer son quotidien. Ainsi la pharmacopée traditionnelle se basait principalement sur les composés chimiques présents dans les plantes et, dans une moindre mesure, chez les animaux. Ces dernières décennies, la recherche de produits naturels intéressants s'est élargie aux microorganismes de toutes sortes : invertébrés, bactéries, champignons, algues, *etc.* La biodiversité sur Terre est telle que de nouveaux composés sont découverts tous les jours et que nous sommes très loin d'avoir identifié toutes les molécules d'intérêt.

Parmi tous ces organismes, les microorganismes marins se sont révélés être des sources intarissables de composés aux activités particulièrement remarquables et aux structures extrêmement variées.⁵ Ainsi, provenant de nombreux invertébrés marins, ont été isolés et caractérisés ce que l'on pensait être certains de leurs métabolites primaires. Il s'avéra toutefois que, dans de nombreux cas, il s'agissait de molécules synthétisées par d'autres organismes avec lesquels ils vivaient en symbiose : microalgues, bactéries, champignons, *etc.*

Les microalgues constituent de loin la majorité des espèces vivant dans nos mers. En utilisant le CO₂ dissout dans l'eau et la lumière du soleil, ces microorganismes phototrophes participent activement à l'équilibre écologique sur Terre. Ils sont la source d'approximativement la moitié des rejets d'oxygène dans l'atmosphère. Ils produisent également une grande

⁵ (a) Shimizu, Y. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1685. (b) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897.

variété de composés aux structures intéressantes telles que l'Onnamide A⁶ ou le Polycavernoside A (Figure I. 2).⁷

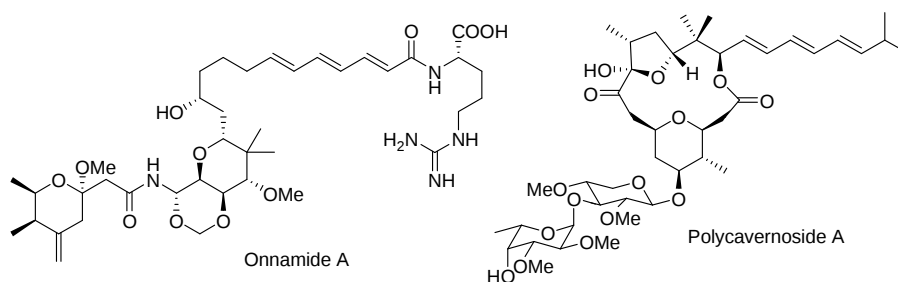


Figure I. 2

Parmi les nombreuses familles de microalgues, les dinoflagellés représentent une source particulièrement généreuse en métabolites intéressants. Les dinoflagellés sont des organismes eucaryotes unicellulaires à la fois photosynthétiques et hétérotrophes (nécessitant de se nourrir de constituants organiques existants). Ils se trouvent donc au carrefour des règnes végétal et animal, puisqu'ils réalisent la photosynthèse mais se nourrissent également de petits organismes (bactéries par exemple). L'appellation "dinoflagellé" découle de leur capacité à se déplacer grâce à un ou plusieurs flagelles animés de battements réguliers, et dans le fait qu'on les retrouve déjà dans des fossiles vieux de 250 millions d'années (Figure I. 3). Plus de 4.000 espèces de dinoflagellés sont connues à ce jour.⁸

⁶ Sakemi, S.; Ichiba, T.; Kohmoto, S.; Saucy, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4851.

⁷ Yasumoto, T.; Yotsu-Yamashita, M.; Haddock, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1147.

⁸ Russell, P. J. ; Wolfe, S. L. ; Hertz, P. E. ; Starr, C. ; McMillan, B. *Biology : The Dynamic Science*; Thomson Brooks/Cole, New York, **2007**.



Figure I. 3 – Les dinoflagellés *Crypthecodinium* et *Ceratium longipies*.

Certains composés isolés des dinoflagellés sont devenus particulièrement réputés, tant pour leurs activités biologiques puissantes que pour les défis synthétiques qu'ils représentent (Figure I. 4) : les Ciguatoxines,⁹ les Amphidinols,¹⁰ les Acides okadaïques,¹¹ les Brévéttoxines¹² ou encore la très célèbre Maitotoxine,¹³ qui détient le record de la plus grande molécule naturelle non-polymérique connue à ce jour. La liste des toxines isolées des

⁹ Murata, M.; Legrand, A. M.; Ishibashi, Y.; Fukui, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4380.

¹⁰ Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Fujita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9859.

¹¹ Tachibana, K.; Scheuer, P.; Tsukitani, Y.; Kikuchi, H.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Gopichand, Y.; Schmitz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2469.

¹² Lin, Y.-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773.

¹³ (a) Murata, M.; Yasumoto, T. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 293. (b) Yasumoto, T.; Bagnins, R.; Randal, J. E.; Banner, A. H. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* **1976**, *37*, 724. (c) Yasumoto, T.; Bagnins, R.; Vernoux, J. P. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* **1976**, *42*, 359. (d) Nicolaou, K. C.; Frederick, K. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5278.

dinoflagellés n'a cessé de s'allonger durant la dernière décennie.¹⁴ Citons en exemples l'Azaspiracide,¹⁵ la Pectenotoxine,¹⁶ ou encore la Prorocentine.¹⁷

¹⁴ Pour une revue, voir : Rein, K. S.; Snyder, R. V. *Adv. Appl. Microbiol.* **2006**, 59, 93.

¹⁵ (a) McMahon, T.; Silke, J. *Harmful Algae News* **1996**, 14, 2. (b) Satake, M.; Ofuji, K.; Naoki, H.; James, K. J.; Furey, A.; McMahon, T.; Silke, J.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9967. (c) Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; Munday, R.; Dines, M. H.; Hawkes, A. D.; Briggs, L. R.; Sandvik, M.; Jensen, D. J.; Cooney, J. M.; Holland, P. T.; Quilliam, M. A.; MacKenzie, A. L.; Beuzenberg, V.; Towers, N. R. *Toxicon* **2004**, 43, 1.

¹⁶ Yasumoto, T.; Murata, M.; Oshima, Y.; Sano, M.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1985**, 41, 1019.

¹⁷ Lu, C.-K.; Chou, H.-N.; Lee, C.-K.; Lee, T.-H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3893.

Chapitre I. Introduction

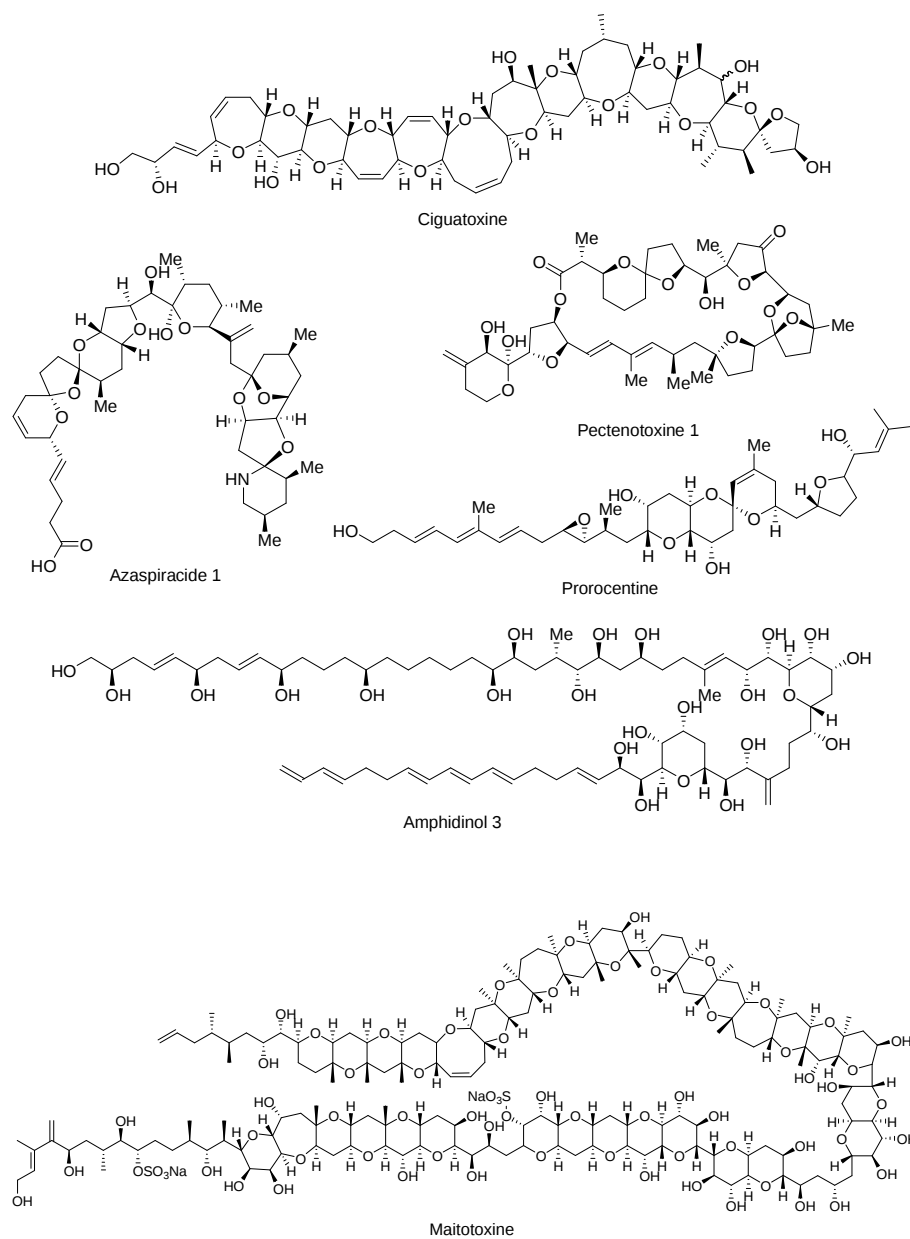


Figure I. 4

La plupart de ces composés faisant preuve d'une toxicité particulièrement élevée, régulièrement à la base d'intoxications massives de populations côtières, leur étude se révèle cruciale. En effet, comprendre les mécanismes physiologiques impliqués lors de ces intoxications permet non seulement de développer des mesures de détection, de prévention et de traitement, mais également de créer de nouveaux médicaments aux modes d'action innovants.¹⁸

Dans le cadre de notre travail, notre intérêt s'est porté essentiellement sur la synthèse de deux de ces composés : le Polycavernoside A et l'Amphidinol 3.

¹⁸ Kao, C. Y.; Levinson, S. R. *Tetrodotoxin, Saxitoxin, and the Molecular Biology of the Sodium Channel* ; The New York Academy of Sciences, New York, **1986**.

Chapitre I. *Introduction*

Chapitre II. Les Amphidinols

II.1. Les Amphidinols

Dans les années 90, une famille de dinoflagellés, ces microalgues unicellulaires munies de flagelles, a attiré l'attention : les organismes du genre *Amphidinium*. Ces microorganismes ont bâti leur réputation sur la grande diversité des métabolites qu'ils produisent.¹⁹ Trois grands groupes de molécules ont pu être identifiés, regroupant chacun un nombre important de composés aux structures semblables : les Amphidinolides²⁰, les Amphidinocétides²¹ et les Amphidinols.²² A ces trois groupes s'ajoutent encore des produits tels que les Amphidinines,²³ les Lutéophanols,²⁴ les Lingshuiols²⁵ et les Colopsinols²⁶ (Figure II. 1). Le groupe des Amphidinolides est de loin le plus vaste avec pas moins de 34 polycétides différents auxquels s'ajoutent de nombreux isomères ou congénères très proches.

¹⁹ Pour une revue, voir : Kobayashi, J.; Kubota, T. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 451.

²⁰ Kobayashi, J.; Tsuda, M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 77.

²¹ Bauer, I.; Maranda, L.; Young, K. A.; Shimizu, Y.; Huang, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 991.

²² Morsy, N.; Houdai, T.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Adachi, S.; Oishi, T.; Murata, M.; Iwashita, T.; Fujita, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6548.

²³ Kobayashi, J.; Yamaguchi, N.; Ishibashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7049.

²⁴ Kubota, T.; Takahashi, A.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Mar. Drugs* **2005**, 3, 113.

²⁵ (a) Huang, X. C.; Zhao, D.; Guo, Y. W.; Wu, H. M.; Lin, L. P.; Wang, Z. H.; Ding, J.; Lin, Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3117. (b) Huang, X.-C.; Zhao, D.; Guo, Y.-W.; Wu, H.-M.; Trivellone, E.; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5501.

²⁶ Kubota, T.; Tsuda, M.; Takahashi, M.; Ishibashi, M.; Naoki, H.; Kobayashi, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3483.

Chapitre II. Les Amphidinols

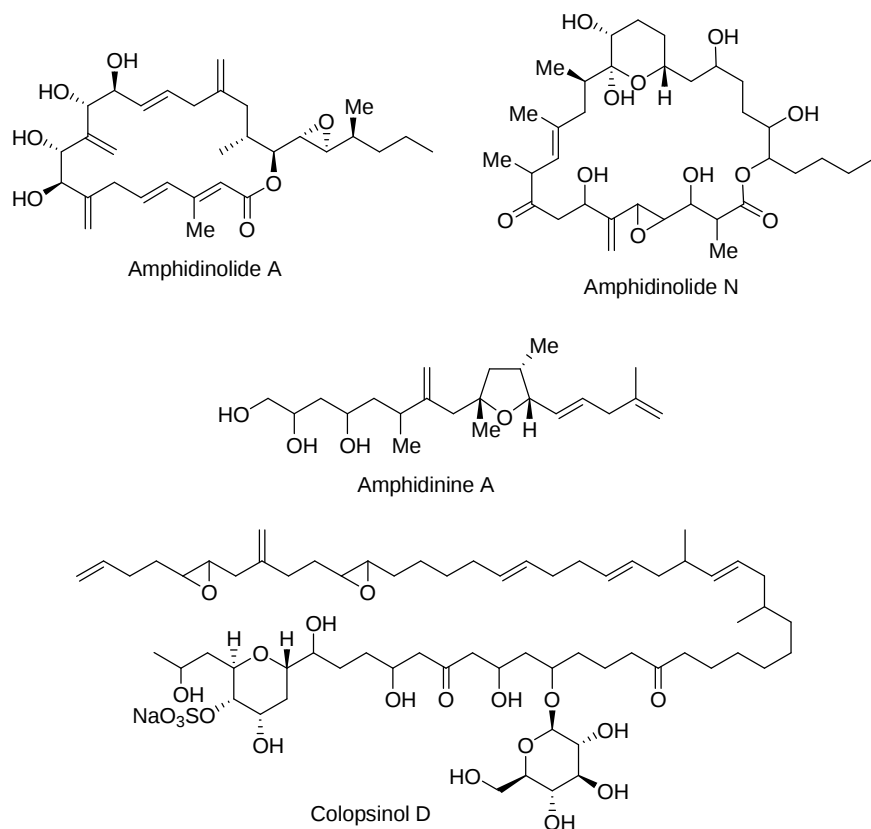


Figure II. 1

Parmi tous ces composés, ce sont les Amphidinols qui retiendront notre attention, tant pour le défi synthétique qu'ils représentent que pour leurs activités biologiques supérieures.

II.1.1. Détermination de structures

C'est en 1991 que le groupe de Yasumoto isola le premier Amphidinol à partir d'une culture d'*Amphidinium Klebsii* collectée sur l'île d'Ishigaki, située au Japon mais toute proche de Taiwan (Figure II. 2).²⁷



Figure II. 2

²⁷ Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Fujita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9859.

Chapitre II. Les Amphidinols

Ce nouveau produit naturel a immédiatement attiré l'attention en raison d'activités biologiques aussi variées qu'intéressantes : hémolytique, antifongique et antidiatomée. De plus, sa structure ne ressemble en rien aux autres polycétides discutés précédemment tels que les Brévétoxines, les Ciguatoxines ou l'Acide okadaïque. En effet, l'Amphidinol 1 présente trois domaines bien distincts : une chaîne hydrophile polyhydroxylée, un fragment central hydrophile polycyclique et une chaîne polyinsaturée fortement lipophile (Figure II. 3). Cette amphiphilie prononcée est particulièrement rare et interloquante.

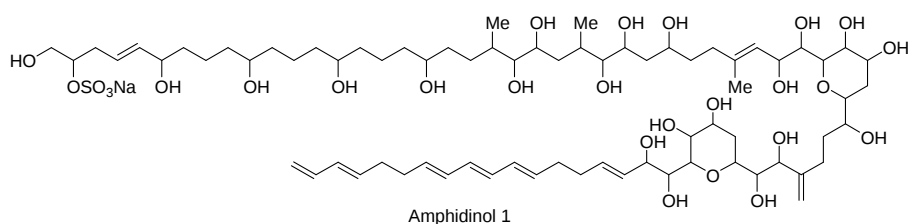


Figure II. 3

Le groupe de Yasumoto a pu proposer la structure plane de l'Amphidinol 1 présentée ci-dessus grâce à des études RMN poussées, 2D principalement, ainsi que par spectrométrie de masse en mode CAD (*Collisionally Activated Dissociation*). La détermination de la stéréochimie relative des nombreux substituants présents sur la molécule constitue par contre un véritable défi. En effet, une bonne partie de ces fonctions se situe sur des chaînes acycliques et seules de faibles quantités de produit ont été obtenues. Il n'a dès lors pas été possible aux auteurs de proposer de stéréochimie.

Par la suite, divers congénères de l'Amphidinol 1 furent isolés de différentes sources d'*Amphidinium klebsii*. Dans un premier temps, le groupe

de Tachibana put déterminer la structure de l'Amphidinol 2, isolé à partir d'une culture d'*A. klebsii* collectée cette fois dans la baie d'Aburatsubo Japon (Figure II. 4).²⁸ Dans la foulée, et en cultivant une plus grande quantité du dinoflagellé, ils purent identifier les Amphidinols 3 à 8.²⁹ Notons cependant que la structure de l'Amphidinol 8 n'a toujours pas été élucidée.

Plus récemment, cinq nouveaux analogues, les Amphidinols 9 à 13, furent extraits d'une culture d'une nouvelle souche de dinoflagellé, l'*Amphidinium carterae*, originaire de Nouvelle-Zélande (Figure II. 4).³⁰ Le groupe de Satake y a également retrouvé les Amphidinols 2 et 4, déjà isolés chez *A. klebsii*.

Ensuite, le groupe de Murata a pu identifier deux nouveaux composés chez *A. klebsii* qui s'avèrent être des homologues très proches de l'Amphidinol 7, les Amphidinols 14 et 15 (Figure II. 4).²²

Finalement, un dix-septième congénère a été caractérisé chez *A. carterae* pendant la rédaction de cette thèse (Figure II. 4).³¹

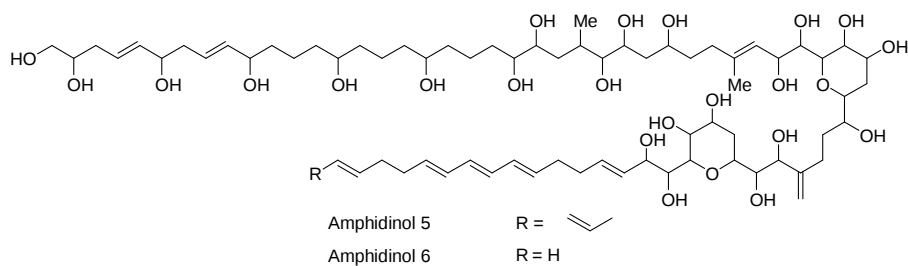
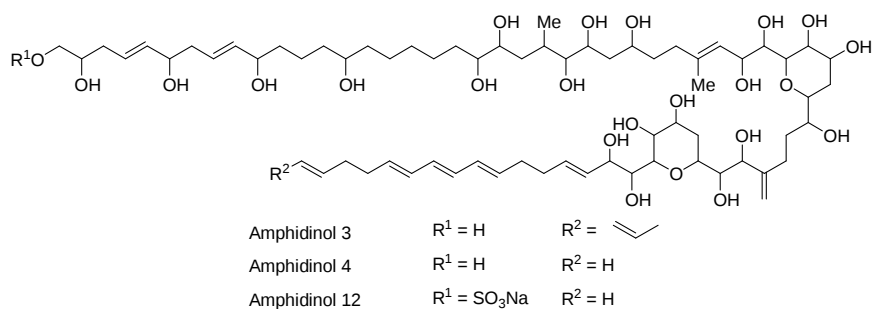
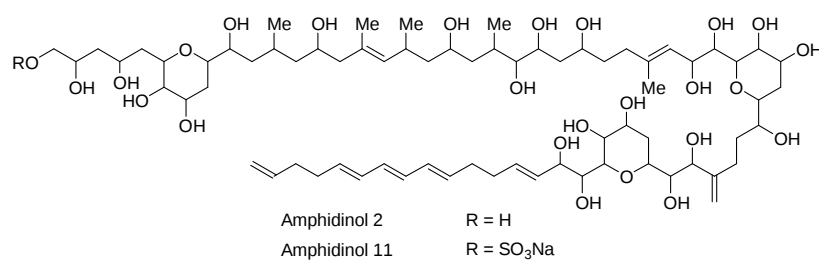
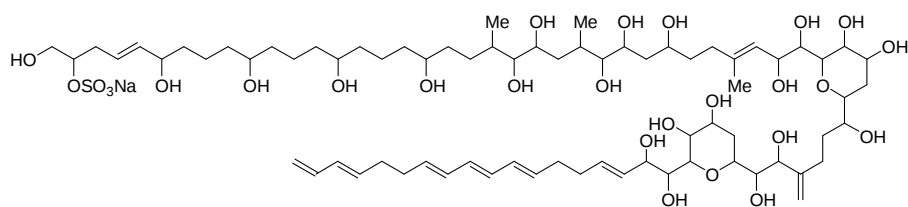
²⁸ Paul, G. K.; Matsumori, N.; Murata, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6279.

²⁹ (a) Paul, G. K.; Matsumori, N.; Konoki, K.; Murata, M.; Tachibana, K. *Harmful Toxic Algal Blooms* **1996**, 503. (b) Paul, G. K.; Matsumori, N.; Konoki, K.; Murata, M.; Tachibana, K. *J. Mar. Biotechnol.* **1997**, 5, 124.

³⁰ Echigoya, R.; Rhodes, L.; Oshima, Y.; Satake, M. *Harmful Algae* **2005**, 5, 383.

³¹ Meng, Y.; Van Wagoner, R. M.; Misner, I.; Tomas, C.; Wright, J. L. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 409.

Chapitre II. Les Amphidinols



Chapitre II. Les Amphidinols

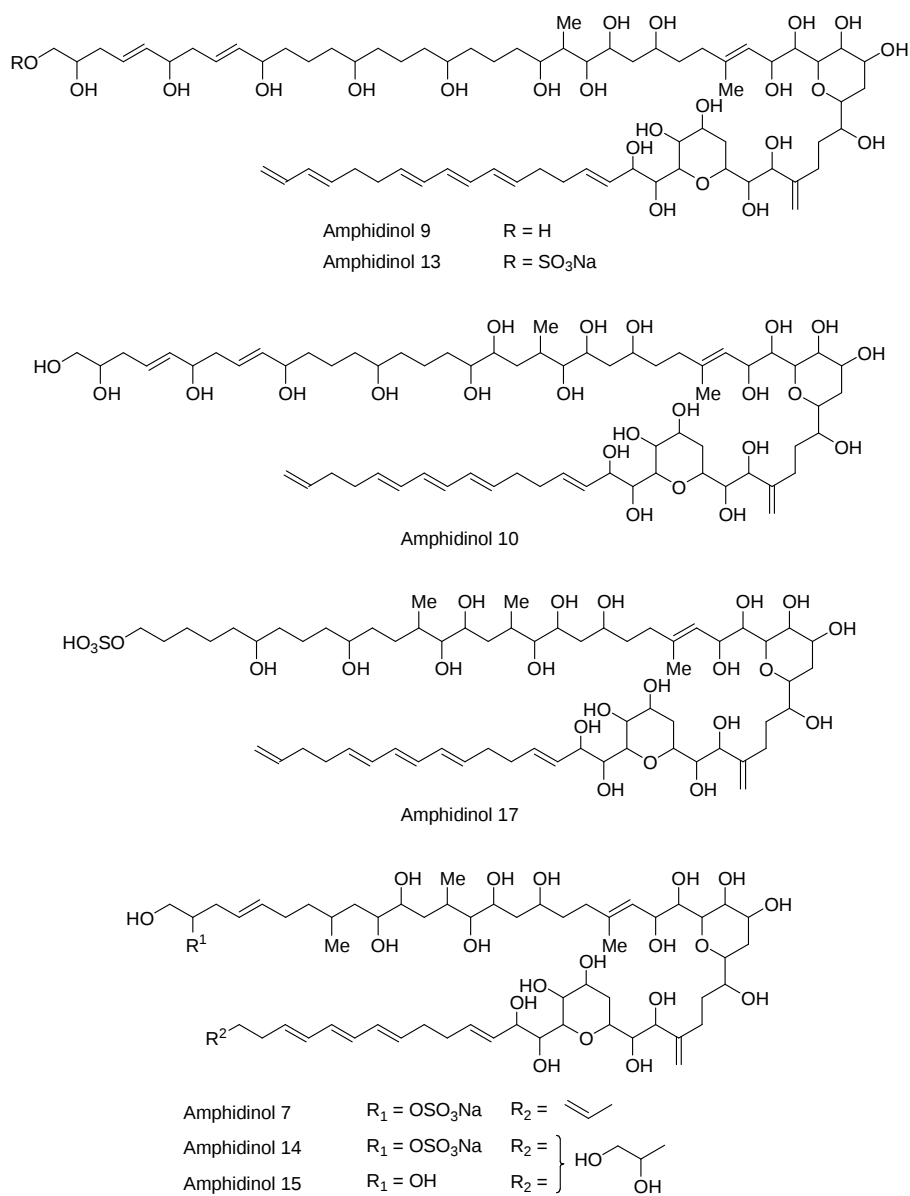
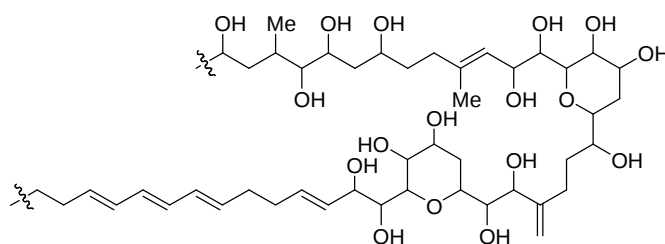


Figure II. 4

Chapitre II. Les Amphidinols

On dénombre donc, à l'heure actuelle, pas moins de dix-sept Amphidinols différents. Il est admis, lorsque l'on regarde attentivement leurs différentes structures, qu'ils appartiennent bien à la même famille de composés. En effet, les seules variations que l'on observe sont limitées aux deux extrémités de la molécule, la partie terminale du bras polyénique d'un côté et le fragment polyhydroxylé de l'autre, la partie centrale représentée ci-dessous étant en tous points identique pour tous les congénères connus (Figure II. 5). Ainsi, non seulement les deux tétrahydropyrannes et le bras qui les relie, mais aussi une partie polyhydroxylée et le triène, sont parfaitement identiques pour tous les Amphidinols.



Structure commune aux Amphidinols

Figure II. 5

Parallèlement aux Amphidinols, d'autres dinoflagellés du genre *Amphidinium* sont la source de composés structurellement très similaires. Les Lutéophanols, les Lingshuiols, les Karatungiols, les Karlotoxines et le Carteraol E ont été extraits de cultures d'*Amphidinium sp.*, un dinoflagellé vivant en symbiose avec un ver plat des fonds marins d'Okinawa et d'Indonésie, ou encore d'*Amphidinium carterae* que nous avons déjà rencontré.

A l'heure actuelle, quatre Lutéophanols (de A à D) sont connus et ils possèdent tous des propriétés antibactériennes. Toutefois, contrairement aux Amphidinols, ils ne sont dotés d'aucune activité antifongique (Figure II. 6).³²

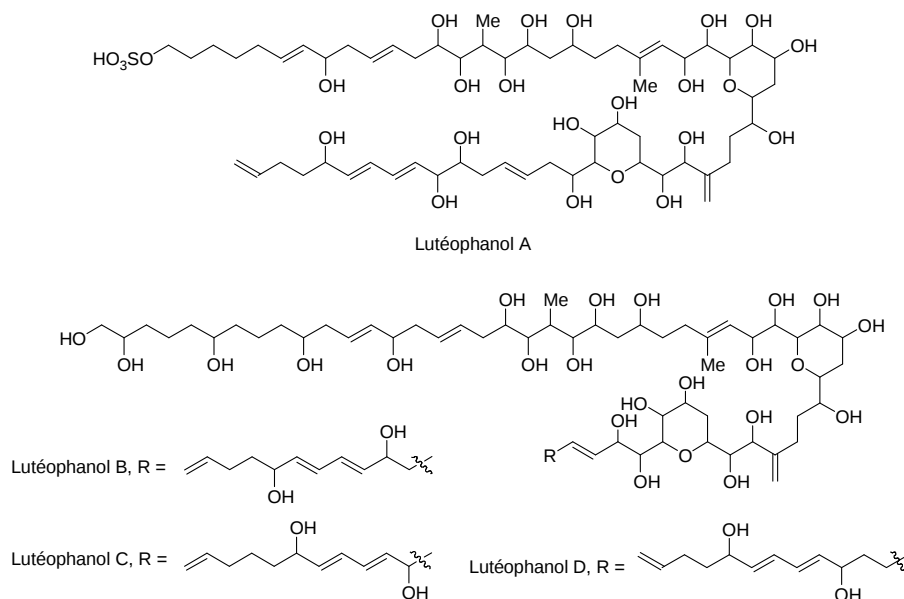


Figure II. 6

Des similitudes structurales importantes entre les Lutéophanols et les Amphidinols sautent immédiatement aux yeux. En effet, la partie centrale de la molécule est parfaitement identique dans les deux cas. La différence majeure concerne le fragment polyoléfinique des Lutéophanols qui est polyhydroxylé. Cette différence fondamentale est avancée comme

³² (a) Doi, Y.; Ishibashi, M.; Nakamichi, H.; Kosaka, T.; Ishikawa, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3820. (b) Kubota, T.; Tsuda, M.; Doi, Y.; Takahashi, A.; Nakamichi, H.; Ishibashi, M.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 14455. (c) Kubota, T.; Takahashi, A.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Mar. Drugs* **2005**, 3, 113.

Chapitre II. Les Amphidinols

justification des activités biologiques fort différentes observées pour les deux familles de composés.

Egalement isolée à partir de la souche d'*Amphidinium sp.* dans la baie de Lingshui en Chine, la famille des Lingshuiols se compose actuellement de deux congénères (A et B) dont les structures sont elles aussi extrêmement proches des Amphidinols (Figure II. 7).²⁵

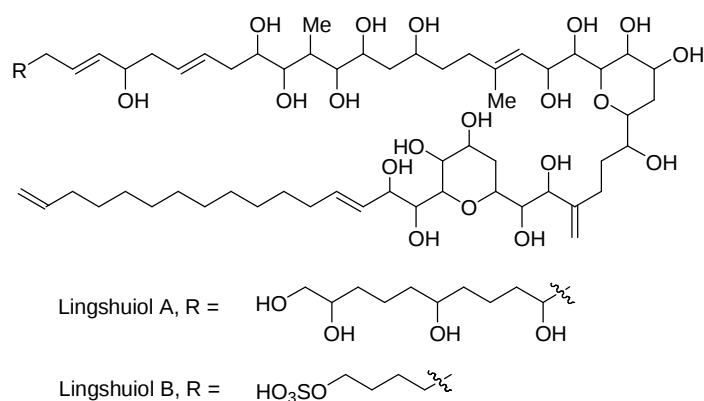


Figure II. 7

Dans une récente étude, les activités biologiques du Lingshuiol A et de l'Amphidinol 2 ont été étudiées de près et comparées.³³ Il en découle principalement que tant les activités observées que les modes d'action sont très proches comme nous le discuterons plus loin.

Les Karatungiols possèdent eux aussi des structures fort semblables à celles de Amphidinols (Figure II. 8).³⁴

³³ Qi, X.-M.; Yu, B.; Huang, X.-C.; Guo, Y.-W.; Zhai, Q.; Jin, R. *Toxicon* **2007**, 50, 278.

³⁴ Washida, K.; Koyama, T.; Yamada, K.; Kita, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2521.

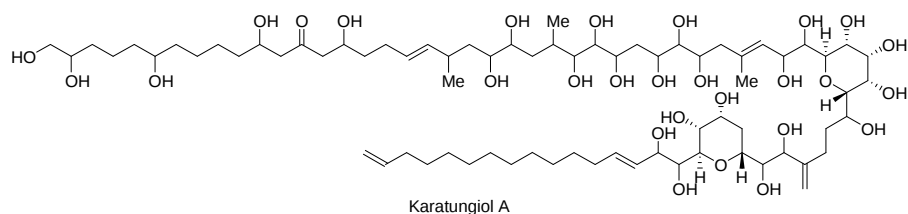


Figure II. 8

Contrairement aux autres composés décrits précédemment, les Karatungiols possèdent à la fois une activité antifongique et des propriétés antibactériennes.

La Karlotoxine 1 a la particularité d'avoir été isolée chez un dinoflagellé n'appartenant pas au genre *Amphidinium* : *Karlodinium veneficum*.³⁵ Ce microorganisme a été observé et collecté la première fois sur les côtes namibiennes.

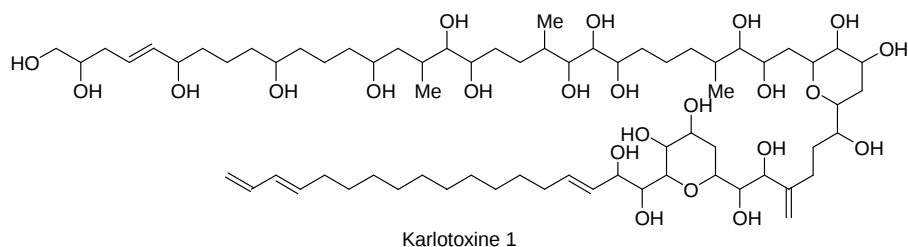


Figure II. 9

Finalement, le Carteraol E a été tout récemment isolé d'une souche d'*Amphidinium carterae*.³⁶ A nouveau, les similitudes structurales avec les

³⁵ Van Wagoner, R. M.; Deeds, J. R.; Satake, M.; Ribeiro, A. A.; Place, A. R.; Wright, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6457.

³⁶ Huang, S.-J.; Kuo, C.-M.; Lin, Y.-C.; Chen, Y.-M.; Lu, C.-K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2512.

Chapitre II. Les Amphidinols

Amphidinols sont frappantes et son activité antifongique est elle aussi très marquée.

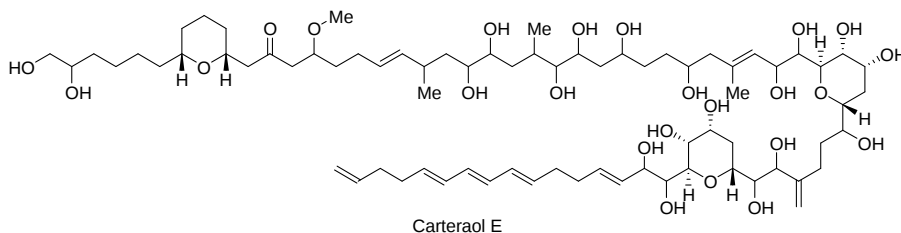


Figure II. 10

Comme nous venons de le constater, en plus de la famille déjà bien fournie des Amphidinols, c'est toute une panoplie de composés aux structures similaires que nous offrent les dinoflagellés de la classe *Amphidinium*. Si, dans notre cas, nous nous intéressons plus particulièrement aux Amphidinols, c'est surtout en raison de leur activité antifongique plus marquée que chez les autres congénères.

II.1.2. Stéréochimie

Déterminer la structure plane de molécules complexes telles que les Amphidinols n'est vraiment pas une chose aisée, surtout compte tenu des faibles quantités disponibles de source naturelle. Alors que dire de l'attribution des stéréochimies relatives et absolues de chacun des centres asymétriques que comportent ces molécules naturelles ? Le défi est d'autant plus compliqué à relever que de très nombreux centres chiraux impliquent des groupements placés sur des chaînes acycliques, là où une analyse classique des constantes de couplage et des effets NOE ne permet plus de déterminer la stéréochimie relative aisément. De plus, le grand nombre de fonctions alcools présentes complique grandement les fenêtres spectrales

d'intérêt. Or, ne pas connaître la stéréochimie de ces composés pose un souci majeur aux chimistes de synthèse pour qui se lancer dans une synthèse de molécules comprenant plusieurs dizaines de centres asymétriques n'est pas envisageable, tant le nombre de possibilités devient rapidement déraisonnable (2^n possibilités, n étant le nombre de centres de chiralité, soit 33.554.432 possibilités pour l'Amphidinol 3).

Pour toutes les raisons évoquées ci-dessus, seul un composé parmi tous ceux cités dans ce chapitre a vu ses stéréochimies relatives et absolues élucidées de manière complète. Ce sont les groupes de Murata et de Tachibana qui ont travaillé conjointement à la mise au point d'une nouvelle méthode pour attribuer la stéréochimie relative des structures acycliques. Leurs efforts se sont portés sur l'Amphidinol 3, celui-ci étant le membre de la famille dont les activités biologiques se sont avérées être les plus prononcées, comme nous le discuterons dans le point suivant.³⁷ Pour cette étude, les chercheurs ont utilisé deux lots d'Amphidinol 3. Le premier provenait d'une culture de 440 l d'*A. klebsii* qui leur a permis d'isoler 12 mg du mélange de différents congénères mais dans lequel l'Amphidinol 3 se trouvait majoritaire. Le second lot a été préparé à partir d'une culture de 200 l du même dinoflagellé mais cette fois-ci dans un milieu de culture enrichi au ^{13}C grâce à l'ajout de $\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$. Ceci a permis d'obtenir un échantillon d'Amphidinol 3 enrichi à 25 % en ^{13}C .

La nouvelle technique d'attribution de la stéréochimie relative mise au point, appelée *J-based configuration analysis*,³⁸ se base sur les relations

³⁷ Murata, M.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Paul, G. K.; Tachibana, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 870.

³⁸ Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866.

Chapitre II. Les Amphidinols

diastéréoisomériques 1,2 entre des centres chiraux adjacents et tire profit de l'influence de l'angle dièdre sur les valeurs des constantes de couplage, comme le matérialise la courbe de Karplus. Les constantes de couplage vicinales $^3J_{\text{H-H}}$ (a), géminales $^2J_{\text{C-H}}$ (b) et vicinales $^3J_{\text{C-H}}$ (c) sont comparées à des valeurs théoriques déterminées pour les différentes configurations possibles (Figure II. 11). Ces valeurs théoriques ont été vérifiées sur de nombreux produits naturels et de synthèse. Ainsi, il est possible de déterminer quel est le rotamère prédominant parmi les six possibilités dérivant des configurations *thréo* et *érythro*.

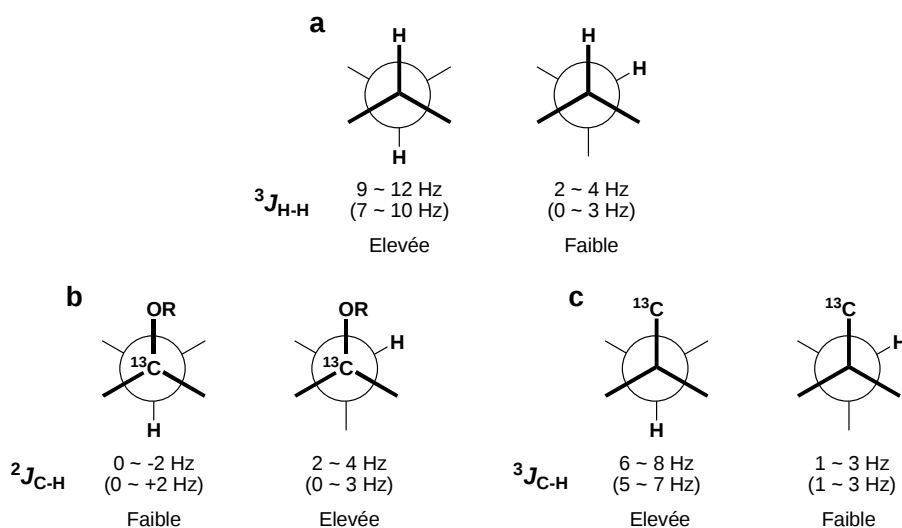


Figure II. 11 – Valeurs théoriques des constantes de couplage. Entre parenthèses, les valeurs pour les systèmes 1,2-dihydroxylés.

Pour illustrer l'application de cette méthode à un cas concret, examinons les résultats obtenus pour les carbones C32 et C33 de l'Amphidinol 3 (Figure II. 12). Très simplement, nous déterminons de la faible valeur $^3J_{\text{H-H}}$ que les deux hydrogènes sont en interaction *gauche*. La constante de

couplage géminale $^2J_{C-H}$ de 1 Hz permet d'affirmer que H33 est *anti* par rapport à C32-OH. Finalement, la faible valeur obtenue pour $^3J_{C-H}$ implique une interaction *gauche* entre H32 et C34.

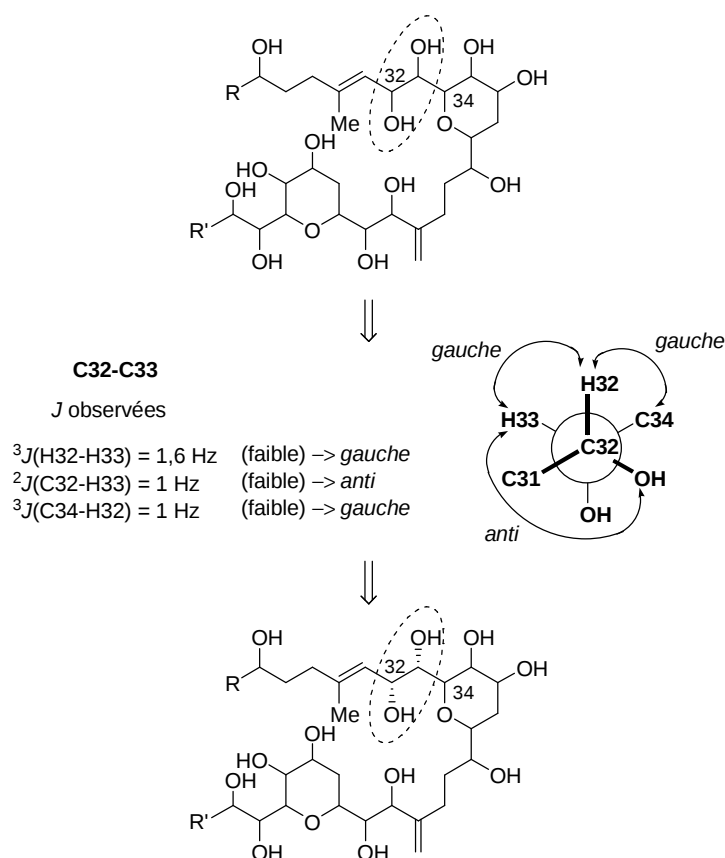
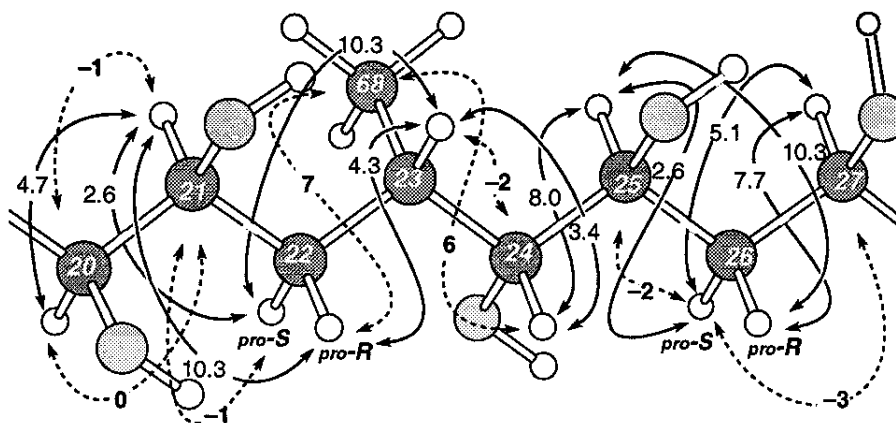


Figure II. 12 – Application de la méthode "*J-based configuration analysis*" pour les C32 et C33 de l'Amphidinol 3.

L'analyse par cette méthode du fragment C20-C27 de l'Amphidinol 3 est résumée dans le schéma suivant où les flèches pointillées correspondent aux



En plus de la stéréochimie relative, la stéréochimie absolue de 6 centres a pu être avancée. Pour ce faire, l'Amphidinol 3 a été traité par du HIO_4 / NaBH_4 , ce qui a mené à une série de produits de dégradation **1**, **2** et **3** (Figure II. 14). Ces trois composés ont été estérifiés par du (*R*)-MTPA et du (*S*)-MTPA (acide 2-méthoxy-2-trifluorométhyl-2-phenylacétique) selon la méthode de Mosher³⁹ et séparés par HPLC.

- 56 -

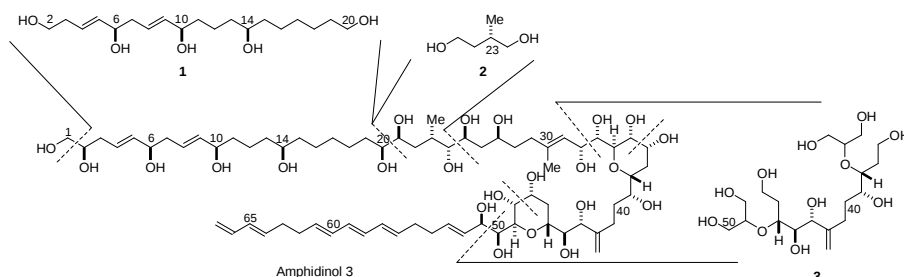


Figure II. 14

L'analyse des esters de Mosher du produit de dégradation **1** a permis d'assigner la stéréochimie absolue des carbones C6, C10 et C14. La stéréochimie absolue de C39 a été déterminée grâce au fragment **3**. Finalement, le centre asymétrique C23 a été déterminé par comparaison de l'ester *bis*-(*R*)-MTPA du produit de dégradation **2** avec des échantillons authentiques des esters (*R*) et (*S*)-MTPA du (*R*)-méthyl-1,4-butanediol.

A partir de ces déterminations partielles des configurations absolues et des informations sur la stéréochimie relative récoltées plus haut, les groupes de Murata et de Tachibana ont pu proposer la structure tridimensionnelle de l'Amphidinol **3** présentée ci-dessous (Figure II. 15). Cette nouvelle méthode pour la détermination des stéréochimies relatives sur des chaînes acycliques représente une avancée notable dans le domaine de la détermination de structure de produits naturels. Il convient de constater que, contrairement aux besoins des anciennes méthodes de dégradation chimique et de synthèse partielle, il a suffi au groupe de Murata d'à peine 11 mg d'Amphidinol **3** (MM = 1328) pour en élucider la structure.

Chapitre II. Les Amphidinols

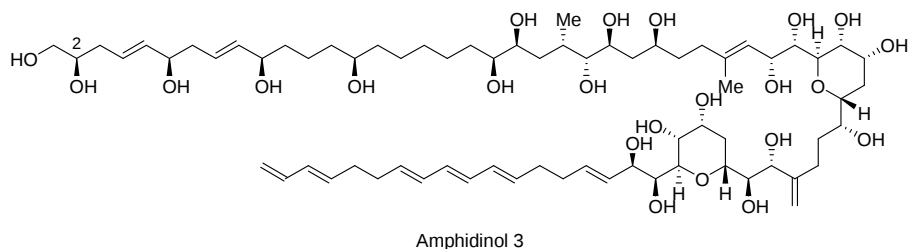


Figure II. 15

Notons toutefois que la stéréochimie du carbone chiral numéroté 2 a tout récemment été revue par le groupe de Murata.⁴⁰ Suite à une étude en synthèse combinatoire du fragment C1-C14, ils ont pu comparer les spectres ^{13}C de quatre diastéréoisomères de synthèse avec celui du produit naturel, ainsi que les analyses en GC-MS des produits de dégradation de ces différents composés. Ce travail a permis d'attribuer la stéréochimie (*R*) au carbone C2.

Finalement, bien que les autres Amphidinols n'aient pas encore été étudiés suffisamment en détail à ce jour pour en affirmer la structure tridimensionnelle, il est largement admis qu'au moins la partie centrale comprenant les deux tétrahydropyranes est identique dans tous les cas. En effet, les différents spectres de ces régions sont sensiblement comparables. Néanmoins, seule la synthèse totale pourra venir lever les derniers doutes que nous nous devons d'avoir vis-à-vis des structures proposées.

⁴⁰ Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5203.

Par exemple, c'est par synthèse et comparaison des spectres ^{13}C que le groupe de Donaldson a pu récemment attribuer la stéréochimie du fragment C1-C10 de l'Amphidinol 2 (Figure II. 16).⁴¹

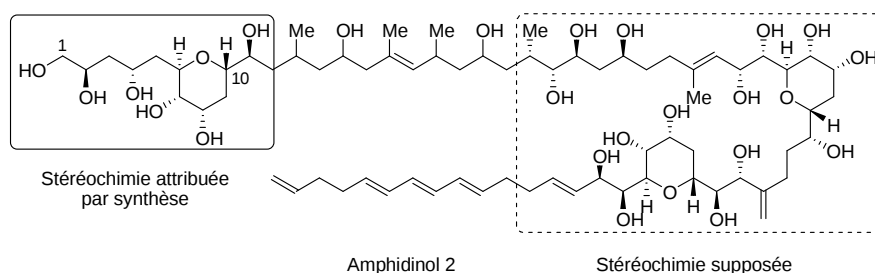


Figure II. 16

II.1.3. Activité

Comme nous l'avons déjà mentionné à de nombreuses reprises, tous ces polycétides présents dans les microorganismes font souvent preuve d'activités biologiques marquées, principalement de la cytotoxicité. Il est logique de s'interroger sur l'utilité pour les dinoflagellés de produire tant de métabolites toxiques. La seule hypothèse retenue à ce jour est la nécessité pour ces microalgues de se battre pour leur espace vital et les ressources nutritives qui y vivent. En effet, les eaux tempérées desquelles elles sont isolées sont majoritairement peuplées par des diatomées. Les dinoflagellés entrent donc directement en compétition avec ces diatomées pour leur espace vital. Il a été largement vérifié que tous ces composés produits par les dinoflagellés ont des activités antidiatomées marquées.

⁴¹ Kommana, P.; Won Chung, S.; Donaldson, W. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6209.

Chapitre II. Les Amphidinols

Dans un premier temps, résumons les activités constatées pour les différents Amphidinols (Tableau II. 1). Signalons toutefois que ces différentes valeurs proviennent de groupes de recherche différents et qu'il convient donc de prendre ces chiffres avec prudence. Toutefois, les tests réalisés sont systématiquement effectués avec l'Amphidinol 3 comme référence afin de valider les résultats obtenus.

		Activité antifongique (μg / disque) ^a	Activité hémolytique (EC ₅₀ , μM) ^b
Amphidinol	2	20-40	1,5
	3	10-20	0,15
	4	20-40	0,6
	6	20-40	1,0
	7	10-20	3,0
	9	20-40	3,6
	10	60-80	3,5
	11	> 100	2,3
	12	> 100	2,7
	13	60-80	3,3
	14	>100	> 50
	15	> 100	> 50
	17	> 100	4,9

^aMEC pour la souche *Aspergillus niger*. ^bTesté sur des érythrocytes humains.

Tableau II. 1

Il ressort de ce tableau que l'Amphidinol 3 est bien le composé le plus actif de la famille. Les activités médiocres des Amphidinols 14 et 15

illustrent l'importance cruciale du bras hydrophobe présent sur les autres congénères.

Les activités biologiques constatées chez la plupart des Amphidinols dépendent donc fortement de leur structure amphiphile. Les propriétés surfactantes qui y sont liées sont en effet à la base des perturbations que génèrent ces molécules lorsqu'elles intoxiquent les cellules agressées. Très récemment, les nombreuses études menées par différents groupes de recherche, celui de Murata en tête, ont permis de mieux comprendre les mécanismes d'action des Amphidinols.

Lors de la découverte des Amphidinols et des propriétés antifongiques qui leur étaient imputées, une comparaison avec l'Amphotéricine B⁴² s'est tout de suite imposée, tant pour des raisons de similarité structurale qu'en raison des activités biologiques proches (Figure II. 17). L'Amphotéricine B est connue depuis plus de 30 ans en tant qu'antibiotique puissant, largement utilisé dans le milieu médical et commercialisé sous le nom de Fungizone[®], pour traiter les infections fongiques systémiques. Malgré ses nombreux effets secondaires (néphrotoxicité, anémie, arythmie cardiaque, etc.), il n'existe toujours pas d'alternative à l'Amphotéricine B dans le cas des infections les plus graves. La Filipine⁴³ est un autre exemple de macrocycle aux propriétés antifongiques bien connues. Sa toxicité est toutefois bien trop importante pour qu'elle puisse être utilisée comme médicament. Toutefois, la molécule étant fluorescente et ayant une grande affinité pour le

⁴² Oura, M.; Sternberg, T. H.; Wright, E. T. *Antibiotics Annual* **1955**, 3, 566.

⁴³ Whitfield, G. B.; Brock, T. D.; Ammann, A.; Gottlieb, D.; Carter, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4799.

Chapitre II. Les Amphidinols

cholestérol, elle est utilisée pour détecter la présence de celui-ci dans les membranes cellulaires.⁴⁴

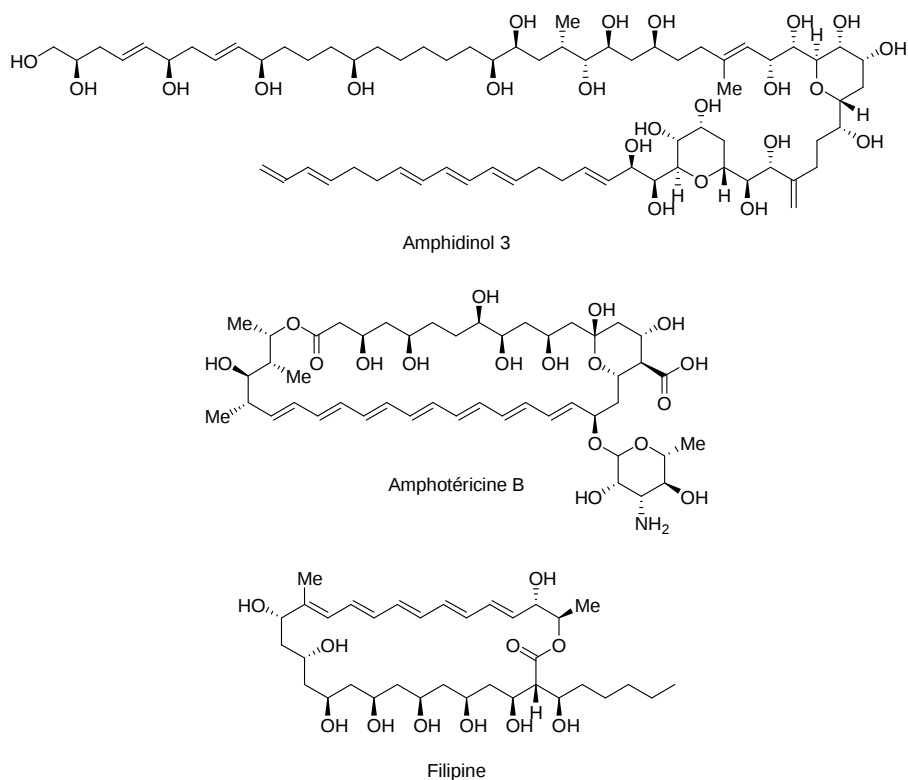


Figure II. 17

Tant l'Amphidinol 3 que l'Amphotéricine B et la Filipine sont des molécules amphiphiles, composées d'une partie hydrophile et d'une autre hydrophobe. Le nom « Amphotéricine » trouve d'ailleurs son origine dans ses propriétés amphotères. De plus, les deux premières structures présentent deux tétrahydropyranes polyhydroxylés. Par contre, là où l'Amphidinol 3

⁴⁴ Pour une revue sur les macrocycles polyéniques, voir : Caffrey, P.; Aparicio, J. F.; Malpartida, F.; Zotchev, S. B. *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, 8, 639-653.

Chapitre II. Les Amphidinols

est une structure linéaire, l'Amphotéricine B et la Filipine sont des macrocycles à 38 et 28 chaînons respectivement. Il découle des propriétés amphiphiles de ces composés une capacité à perturber l'intégrité des membranes cellulaires.

La comparaison de leurs activités respectives nous apprend que bien que l'Amphidinol 3 ne soit pas la molécule avec l'activité antifongique la plus marquée, elle possède une activité hémolytique plus importante que l'Amphotéricine B et la Filipine (Tableau II. 2).⁴⁵

Activité	Amphidinol 3	Amphotéricine B	Filipine
Antifongique (MEC, µg / disque) ^a	9,0	6,3	1,4
Hémolytique (EC ₅₀ , µM) ^b	0,25	2,0	2,0

^aMEC pour la souche *Aspergillus niger*. ^bTesté sur des érythrocytes humains.

Tableau II. 2

Etant utilisée depuis de nombreuses années comme traitement thérapeutique,⁴⁶ l'Amphotéricine B a un mode d'action bien décrit, bien que toujours controversé à l'heure actuelle. Il est toutefois largement acquis que l'activité de ce composé repose sur la formation de canaux transmembranaires perméables aux ions. La formation de ces pores requiert

⁴⁵ Houdai, T.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Murata, M. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *14*, 91.

⁴⁶ (a) Hartsel, S.; Bolard, J. *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17*, 445. (b) Lemke, A.; Kiderlen, A. F.; Kayser, O. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *68*, 151.

Chapitre II. Les Amphidinols

la présence d'ergostérol, un stérol présent uniquement dans la membrane des cellules fongiques. Cette affinité accrue pour l'**ergostérol** par rapport au **cholestérol**, le stérol majoritairement présent dans les membranes cellulaires des mammifères, est responsable de la toxicité sélective envers les cellules fongiques (Figure II. 18).⁴⁷ En présence de cholestérol, il a été prouvé que des pores étaient également formés mais leur diamètre est de taille bien inférieure, en limitant l'efficacité de l'hémolyse.

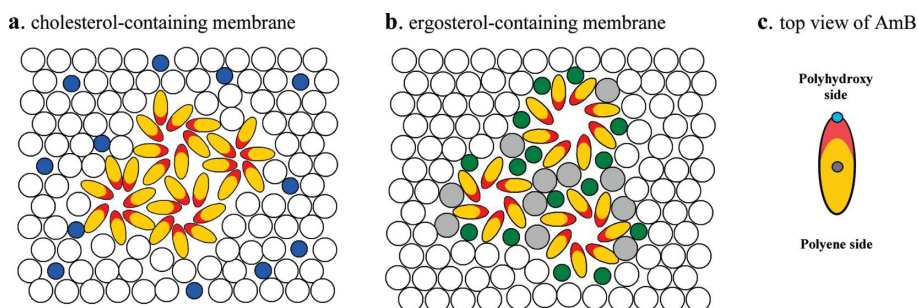


Figure II. 18

L'architecture de ces canaux à ions a été étudiée en détail. Elle s'explique par le modèle *barrel-stave* (littéralement "tonneau") dans lequel jusqu'à huit paires d'Amphotéricine B / ergostérol forment un agrégat (Figure II. 19).⁴⁸ Au sein de ceux-ci, les parties polyhydroxylées des Amphotéricines B se rapprochent les unes des autres pour former un pore hydrophile alors que les parties polyéniques et hydrophobes se placent à l'extérieur afin d'interagir avec les stérols et les parties apolaires des phospholipides. Des ponts hydrogène intermoléculaires entre les fonctions amines et acide carboxyliques maintiennent le pore dans sa forme ouverte dans un

⁴⁷ Umegawa, Y.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Biochemistry* **2008**, 47, 13463.

⁴⁸ De Kruijff, B.; Demel, R. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1974**, 339, 57.

arrangement de type "head-to-head". La taille de ces pores est évaluée à 0,8 nm de diamètre.

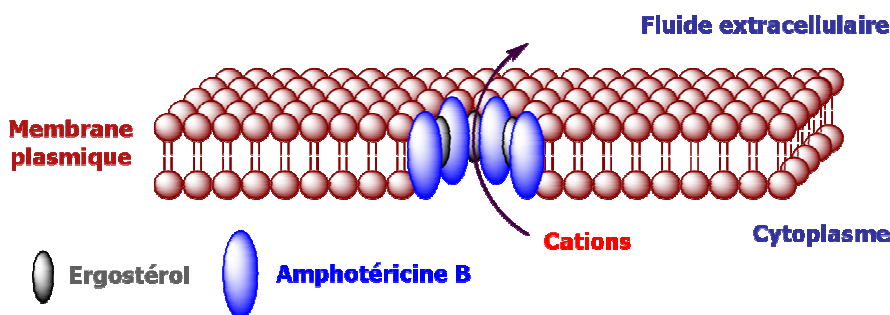


Figure II. 19

La fuite non contrôlée en dehors de la cellule des cations, principalement K^+ , engendrée par la formation des pores, mène rapidement à la mort de la cellule.

Contrairement à l'Amphotéricine B, la Filipine a un mode d'action bien moins spécifique.⁴⁹ Elle agit simplement par perturbation de l'intégrité de la membrane, comme un détergent, sans distinction aucune entre les différents stérols du monde vivant.

Une autre hypothèse a été formulée afin de justifier l'activité des polyènes.⁵⁰ Celle-ci suggère que les doubles liaisons carbone-carbone conjuguées des composés polyinsaturés seraient susceptibles de s'auto-oxyder et de former des intermédiaires radicalaires capables d'altérer les cellules. Cette proposition n'a toutefois jamais pu être prouvée.

⁴⁹ Knopik-Skrocka, A.; Bielawski, J. *Cell. Mol. Biol. Lett.* **2002**, 7, 31.

⁵⁰ Brajtburg, J.; Powderly, W. G.; Kobayashi, G. S.; Medoff, G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, 34, 183.

Chapitre II. Les Amphidinols

Connaissant les deux modes d'action distincts de l'Amphotéricine B et de la Filipine, peut-on envisager l'un de ces mécanismes pour les Amphidinols ? La réponse n'était pas si évidente de prime abord. Comme nous l'avons vu, là où l'Amphidinol 3 est une structure linéaire, l'Amphotéricine B et la Filipine sont des macrocycles. Cette différence majeure devrait grandement influencer la façon avec laquelle ces molécules peuvent s'insérer dans les membranes cellulaires.

Suite à de très nombreuses études menées durant ces cinq dernières années, le mode d'action des Amphidinols peut être résumé comme ceci :

- (1) Dans un premier temps, la région polyoléfinique s'insère dans la partie lipidique de la membrane cellulaire (Figure II. 20).

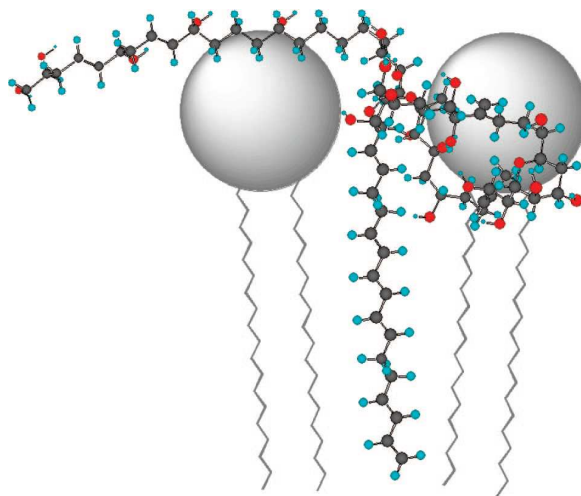


Figure II. 20

- (2) Ensuite, les ponts hydrogène entre les deux tétrahydropyrannes et le début du bras polyhydroxylé de la molécule provoque un repli de la

molécule sur elle-même (Figure II. 21).⁵¹ Celle-ci prend alors une conformation en "épingle à cheveu" qui ramène le bras polyénique proche du fragment polyhydroxylé. Cette nouvelle conformation la fait fortement ressembler à la structure macrocyclique de l'Amphotéricine B.

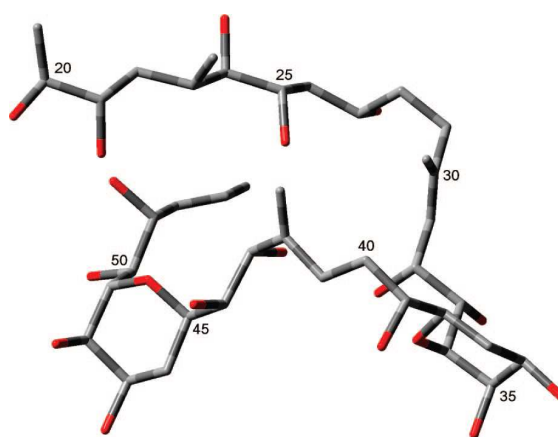


Figure II. 21

- (3) Finalement, l'agrégation de plusieurs Amphidinols et de stérols, dont le nombre n'a pas encore pu être déterminé, permet la formation d'un pore d'une taille estimée entre 2,0 et 2,9 nm de diamètre (contre 0,8 nm pour l'Amphotéricine B). L'arrangement spatial des différentes molécules impliquées les unes par rapport aux autres n'a lui non plus pas été élucidé.

La compréhension de ce mode d'action a été rendue possible grâce aux nombreux Amphidinols différents qui ont été isolés. Ceux-ci ont permis

⁵¹ Houdai, T.; Matsuoka, S.; Morsy, N.; Matsumori, N.; Satake, M.; Murata, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2795.

Chapitre II. Les Amphidinols

d'étudier les relations entre structure et activité, ce qui a mené à de nombreuses conclusions très intéressantes (Figure II. 22)⁵² :

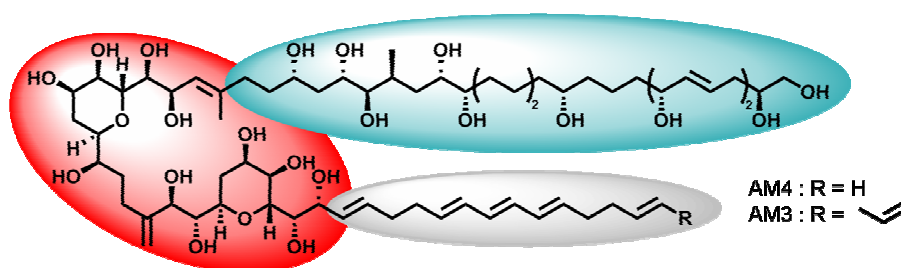


Figure II. 22

- (a) La longueur de la partie oléfinique (*en gris*) de la molécule joue un rôle majeur dans l'affinité qu'a la molécule pour la membrane phospholipidique. Ainsi, alors que la seule différence entre les Amphidinols 3 et 4 tient en une double liaison, les activités antifongique et hémolytique observées sont fortement affectées.
- (b) Le bras polyhydroxylé (*en bleu*) influence la taille des pores générés au sein de la membrane.
- (c) La partie centrale de la molécule (*en rouge*) joue un rôle clé dans les interactions avec les stérols membranaires ainsi que dans la stabilisation de la conformation en "épingle à cheveu" cruciale afin de pouvoir générer le canal à ions. Il est important de noter qu'en l'absence de stérols

⁵² (a) Morsy, N.; Konoki, K.; Houdai, T.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M.; Aimoto, S. *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, 17, 1453. (b) Morsy, N.; Houdai, T.; Konoki, K.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3084. (c) Houdai, T.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4191.

membranaires, aucune activité de perméabilisation de la membrane n'est observée. De plus, une préférence marquée est observée pour l'ergostérol par rapport au cholestérol. Ainsi, si l'Amphidinol 3 a une affinité 1.000 fois plus élevée pour un liposome en présence de cholestérol, celle-ci est 5.300 fois plus élevée en présence d'ergostérol.⁵³

Toutes ces conclusions seront précieuses lorsque des synthèses organiques de ces composés auront été mises au point. En effet, cela permettra d'orienter les choix qui seront réalisés lors de la synthèse d'analogues, notamment en vue d'améliorer l'interaction sélective entre les analogues et l'ergostérol afin de développer d'éventuels médicaments aux effets secondaires amoindris.

Finalement, remarquons que les conditions structurales nécessaires à une activité biologique antifongique ou cytotoxique ne sont pas si évidentes à déterminer, contrairement à ce que l'on pourrait penser de prime abord. En effet, une molécule ayant des propriétés amphiphiles et une structure macrocyclique, ou se comportant comme telle, n'aura pas pour autant la capacité de perturber l'intégrité des membranes cellulaires. Ainsi, tandis que l'Amphotéricine B et la Filipine ont des activités marquées, des structures très proches telles que les Marinisporolides A et B, tout récemment isolées de l'actinomycète marin *Marinispora*, n'ont montré aucune activité, que ce soit vis-à-vis de cellules humaines ou fongiques (Figure II. 23).⁵⁴

⁵³ Swasono, R. T.; Mouri, R.; Morsy, N.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2215.

⁵⁴ Kwon, H. K.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 675.

Chapitre II. Les Amphidinols

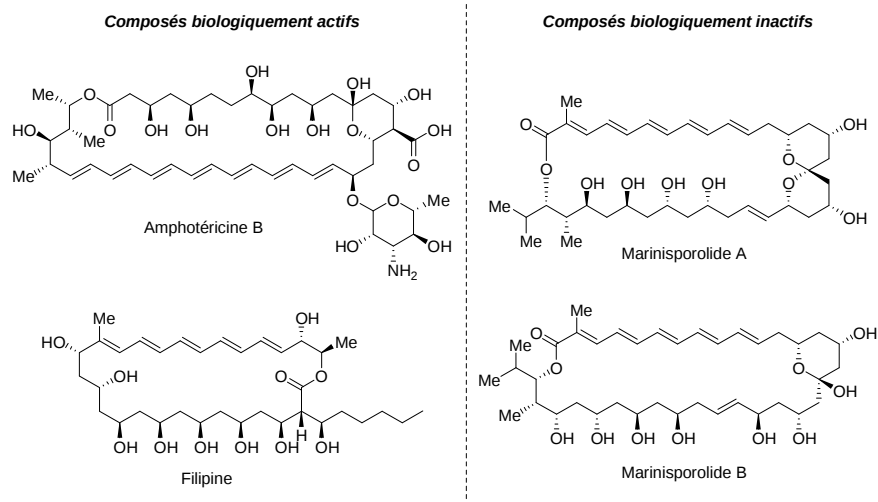


Figure II. 23

II.1.4. Biosynthèse

Les progrès effectués dans le domaine de la biochimie des polycétides ont été incroyablement accélérés depuis que les gènes codants pour les polycétides synthétases (*PKSs polyketides synthases*) ont été identifiés et séquencés chez les actinomycètes et les lichens.⁵⁵ Pourtant, la transposition des données accumulées pour ces organismes procaryotes aux dinoflagellés, organismes eucaryotes, est très difficile, et les biosynthèses de composés tels que l'acide Okadaïque ou les Brévéttoxines, maintenant bien établies, ont défié toute prédiction. La biosynthèse des Amphidinols n'échappe pas à cette règle.

⁵⁵ Hopwood, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2465.

Le groupe de Murata a réalisé l'incorporation d'acétates enrichis au ^{13}C afin de déterminer l'origine des carbones des Amphidinols 2, 3 et 4.⁵⁶ A cette fin, le dinoflagellé *Amphidinium carterae* a été collecté en Nouvelle-Zélande pour produire de l'Amphidinol 4, et la culture a été nourrie avec différents acétates de sodium enrichis : les mono-enrichis $^{13}\text{CH}_3\text{COONa}$ et $\text{CH}_3^{13}\text{COONa}$ ainsi que le complètement enrichi $^{13}\text{CH}_3^{13}\text{COONa}$. Des *Amphidinium klebsii* du Japon ont quant à eux été cultivés pour fournir de l'Amphidinol 2 et 3 et ont été soumis au même régime, avec en plus de la (méthyl- ^{13}C) méthionine. Une analyse RMN des composés marqués a ensuite été réalisée (Figure II. 24). Notons que les incorporations observées pour l'Amphidinol 4 sont identiques à celles de l'Amphidinol 3 et ne sont dès lors pas reprises ci-dessous.

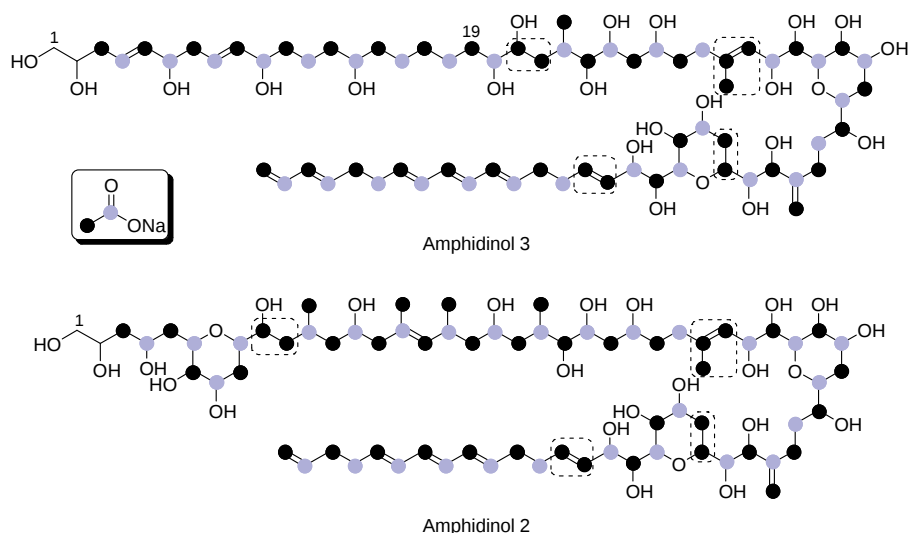


Figure II. 24

⁵⁶ Houdai, T.; Matsuoka, S.; Murata, M.; Satake, M.; Ota, S.; Oshima, Y.; Rhodes, L. L. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5551.

Chapitre II. *Les Amphidinols*

Les informations que l'on peut tirer de cette étude sont les suivantes :

- La biosynthèse débute par l'extrémité C1 dont les carbones non marqués correspondent à une unité de démarrage qui n'a pas encore été déterminée.
- Les quatre irrégularités mises en exergue pour chacune des structures correspondent à des carbones vicinaux issus du méthyle de l'acétate de sodium (●).
- Contrairement à ce qui est observé dans la biosynthèse des Brévétoxines, les méthyles et les exométhylènes proviennent de l'acétate de sodium et non de la méthionine.
- La chaîne polyhydroxylée C3-C20 de l'Amphidinol 3 est vraisemblablement assemblée par une succession de condensations de Claisen afin de générer une répétition d'unités acétates où les fonctions alcools dérivent des carbonyles. A l'inverse, la chaîne polyol de l'Amphidinol 2 présente des groupements méthyles suggérant une origine synthétique différente.
- Les multiples insaturations présentes sur le bras polyénique sont probablement obtenues par déshydratation des alcools correspondants.

Cette étude confirme les spécificités des biosynthèses opérées par les microorganismes marins, et en particulier les dinoflagellés, qui ne sont en rien comparables aux biosynthèses de polycétides réalisées par les microorganismes terrestres.

II.2. Synthèses des Amphidinols

A l'heure actuelle, il n'existe aucune synthèse totale d'un Amphidinol ou même d'un analogue discuté précédemment. Néanmoins, plusieurs groupes de renom s'attellent depuis quelques années à préparer les différents fragments de l'Amphidinol 3. Après avoir longtemps cru qu'une synthèse totale était imminente, il semble maintenant évident que tous ces groupes ont rencontré des problèmes qu'ils n'avaient pas anticipés et sur lesquels nous débattons plus loin.

Le premier groupe à s'être lancé dans l'aventure est le groupe de Janine Cossy qui publia en 2001 la synthèse du fragment C1-C14 de l'Amphidinol 3. En 2005, les choses s'accéléchèrent puisque trois groupes indépendants particulièrement réputés en synthèse totale entrèrent dans la course et rapportèrent la synthèse de nombreux fragments. Le groupe de William Roush publia coup sur coup la synthèse des fragments C1-C25 et C43-C67 et, quelques années plus tard, le fragment C26-C42 ; celui de Scott Rychnovsky proposa la synthèse du fragment C39-C52, étendu plus tard au fragment C31-C67 puis C1-C52 ; enfin, Leo Paquette publia la synthèse des fragments C1-C30, C43-C67 puis C31-C52. De source sûre, le groupe de David Evans s'intéresse également aux Amphidinols, même si aucun résultat n'a été publié pour le moment. Une collaboration entre les groupes de Janine Cossy, Françoise Colobert et le nôtre a permis d'atteindre le fragment C53-C67 par différentes approches ainsi que le fragment C18-C30. Finalement, Oishi a tout récemment communiqué ses travaux sur la synthèse des tétrahydropyrannes identiques C31-C40 et C43-C52. Une brève description de chaque approche est proposée dans les pages qui suivent.

II.2.1. Les travaux de Cossy *et al.*

- Synthèse du fragment polyol C1-C14 par Cossy *et al.*

Cossy et BouzBouz basent leur synthèse du fragment polyhydroxylé C1-C14 de l'Amphidinol 3 sur l'utilisation itérative d'une allylation énantiosélective combinée à une métathèse croisée chémosélective (Figure II. 25).⁵⁷ L'alcool allylique **4** est traité par de l'acroléine en présence du catalyseur d'Hoveyda **10**⁵⁸ pour fournir l'énal **5** avec une excellente diastéréosélectivité. L'allylation de cet aldéhyde **5** est réalisée énantiosélectivement grâce au complexe de titane **11**.⁵⁹ Après protection sous forme d'acétate et métathèse croisée, l'aldéhyde résultant **7** est allylé par l'allyltitane chirale **11** et protégé sous forme d'acétate pour générer le composé **8**. Enfin, **8** est engagé dans une dernière réaction de métathèse avec l'acrylate d'éthyle pour fournir le polyène **9**.

⁵⁷ BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1451.

⁵⁸ (a) Kingsbury, J.S. ; Harrity, J.P.A. ; Bonitatebuc, P.J. ; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 791. b) Garber, S.B. ; Kingsbury, J.S. ; Gray, B.L. ; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168.

⁵⁹ Hafner, A. ; Duthaler, R. O. ; Marti, R. ; Rihs, J. ; Rothe-Streit, P. ; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321.

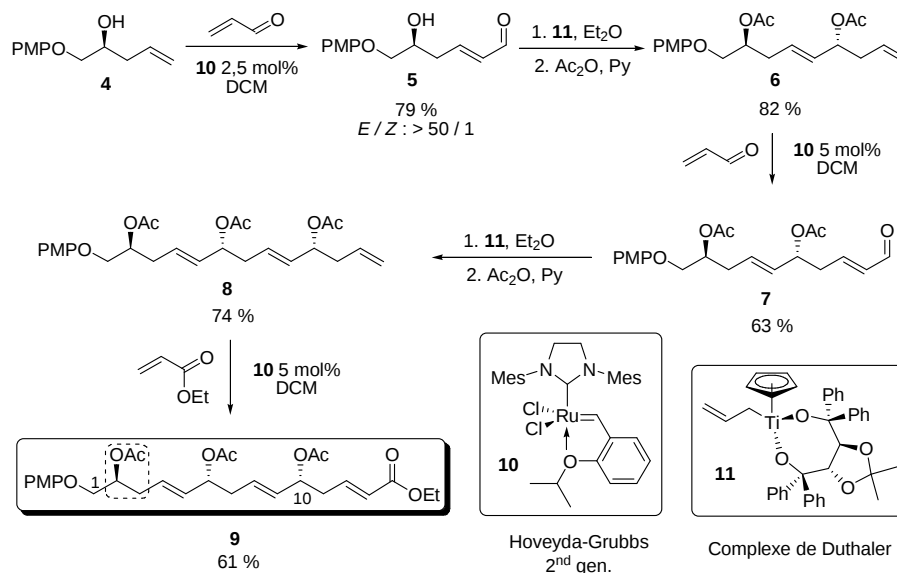


Figure II. 25

On peut souligner l'excellente chémosélectivité observée pour les réactions de métathèse. En effet, celles-ci ont lieu uniquement sur les positions terminales et n'affectent donc pas les oléfines internes, pourtant disubstituées. Les auteurs postulent deux raisons à cela : tout d'abord, la désactivation des oléfines internes due à la présence d'un groupement électrocapteur ; ensuite, la désactivation des métallacyclobutanes allyliques **13** par coordination des acétates (Figure II. 26).

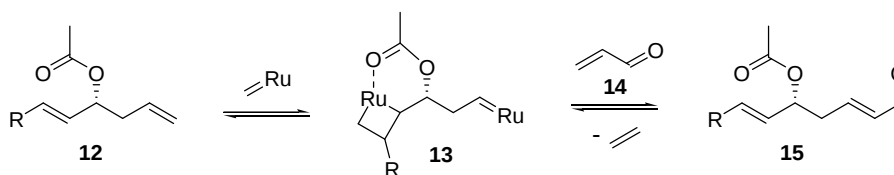


Figure II. 26

Chapitre II. Les Amphidinols

Finalement, rappelons que la stéréochimie de l'alcool en C2 de l'Amphidinol a été récemment revue et corrigée.⁶⁰ Dès lors, le fragment polyhydroxylé **9** synthétisé par Cossy est en fait un épimère du composé naturel. Notons toutefois que la stratégie décrite ici devrait permettre un accès aisé au composé possédant la stéréochimie correcte puisqu'il suffirait de commencer la synthèse avec l'énantiomère de l'alcool **4**. La réaction d'allylation étant contrôlée par le complexe de titane chiral, cela ne devrait pas poser de problème.

Cette synthèse s'avère rapide et efficace avec un rendement global de 17,5 % pour 7 étapes. Ces bons résultats se basent sur l'utilisation de catalyseurs organométalliques performants qui permettent d'installer les différents centres asymétriques avec d'excellentes sélectivités.

- **Synthèse du fragment polyol C18-C30 par Cossy *et al.***

Tout récemment, le groupe de Cossy a publié ses dernières avancées dans la synthèse de la partie centrale du fragment polyhydroxylé C18-C30.⁶¹ Afin de construire ce fragment de manière convergente, un premier intermédiaire C25-C30 est préparé au départ de la cétone **16** (Figure II. 27). Après réduction et protection de l'alcool résultant sous forme de PMB-éther, le produit **17** est obtenu en mélange racémique. Le clivage oxydatif de la double liaison terminale est suivi d'une allylation asymétrique identique à celle déjà décrite précédemment. L'alcool ainsi généré est protégé par un TBS. Afin de préparer le sel de phosphonium **21**, **19** est transformé dans un

⁶⁰ Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5203.

⁶¹ Cossy, J.; Tsuchiya, T.; Reymond, S.; Kreuzer, T.; Colobert, F.; Markó, I. E *Synlett* **2009**, *16*, 2706.

premier temps en alcool **20** par clivage oxydatif et réduction de l'aldéhyde avant d'être transformé en iodure dont le traitement par PPh₃ donne accès au sel **21** souhaité.

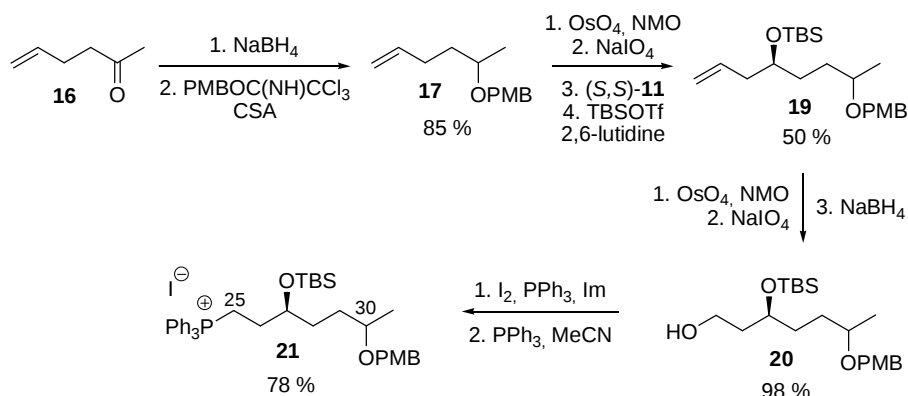


Figure II. 27

La préparation du second intermédiaire-clé, correspondant au fragment C18-C24, s'effectue au départ de la sultame chirale d'Oppolzer⁶² **22** (Figure II. 28). Cette dernière est traitée par du LiHMDS et du bromure d'allyle en présence de HMPA. Après clivage de la copule chirale et protection de l'alcool libre, le composé **24** est isolé avec un bon rendement. L'ozonolyse de la double liaison terminale donne accès à un aldéhyde qui est condensé avec la PT-sulfone **25** pour former l'oléfine disubstituée **26** avec une excellente stéréosélectivité (> 95 / 5). Une dihydroxylation asymétrique de Sharpless de la double liaison fraîchement créée, avec une diastéréosélectivité relativement modeste, est suivie de la protection du diol pour obtenir le composé **27**. Une déprotection sélective du TBS-éther primaire est promue par du fluorure d'ammonium dans le méthanol.

⁶² Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 41, 5603.

Chapitre II. Les Amphidinols

L'oxydation de l'alcool correspondant en aldéhyde termine la synthèse de l'intermédiaire **28**.

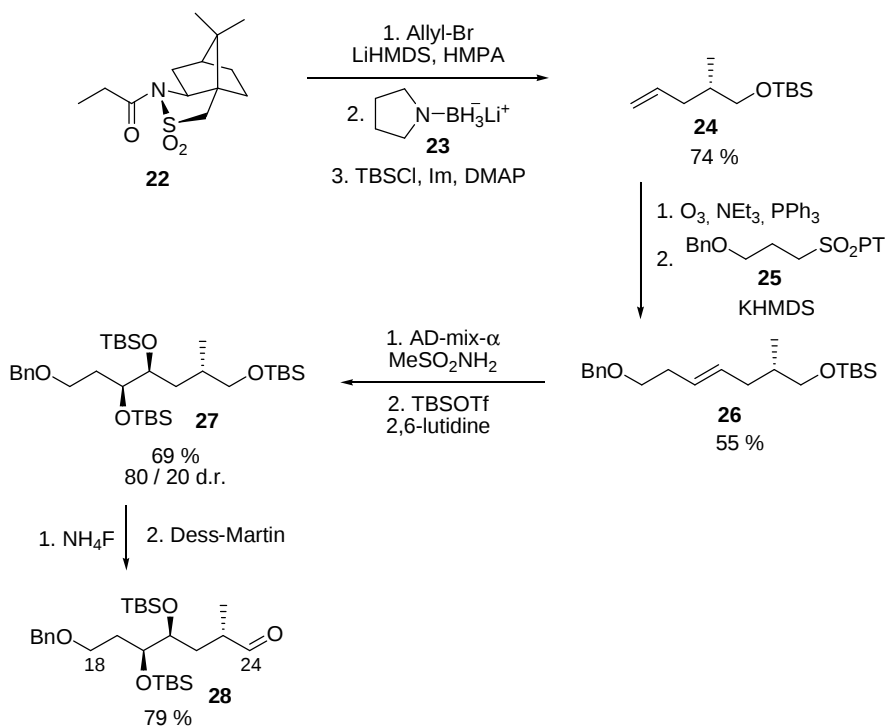


Figure II. 28

Le couplage par oléfination de Wittig des deux fragments **21** et **28** est initié par l'ajout de KHMDS. La géométrie *cis* de la double liaison **29** ainsi formée est essentielle afin de donner accès majoritairement au diol de configuration relative *anti* **30** par dihydroxylation asymétrique.

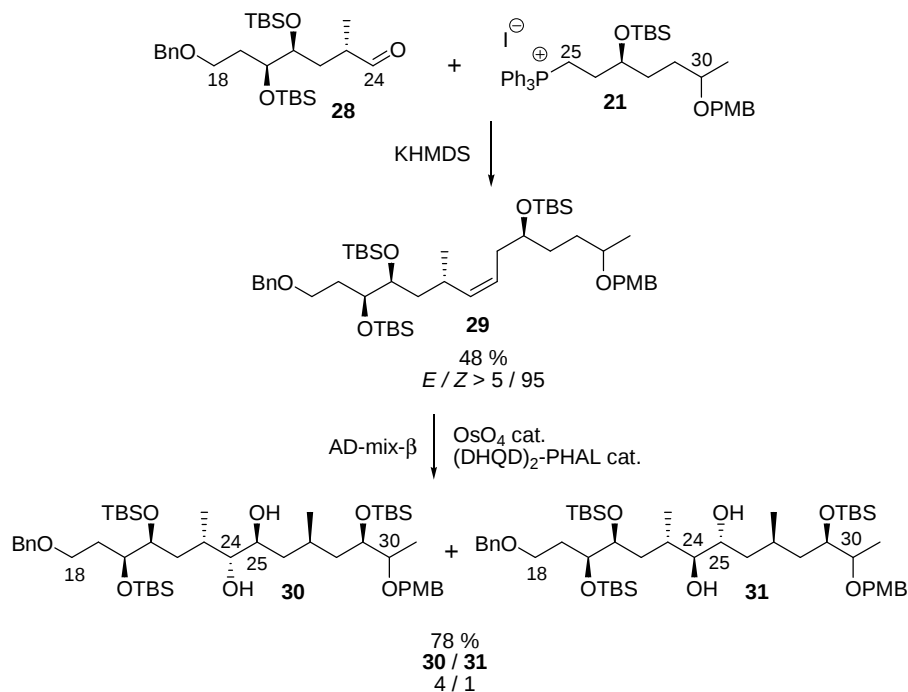


Figure II. 29

Cette synthèse du fragment C18-C30 de l'Amphidinol 3 fait preuve d'une convergence intéressante malgré un nombre d'étapes relativement important. Si 24 étapes sont nécessaires pour mettre en place les nombreux substituants avec la stéréochimie requise, la préparation distincte des deux composés **21** et **28** qui sont assemblés en toute fin de synthèse conduit à un rendement global de 6,3 % pour la synthèse linéaire la plus longue (15 étapes).

Finalement, notons que si la sous-unité C18-C30 **30** est obtenue sous la forme d'un mélange d'épimères au niveau du C30, cela n'est en rien un problème. En effet, ce carbone est appelé à être transformé en cétone ultérieurement afin d'être couplé au reste de la molécule.

- **Synthèse du fragment polyénique C53-C67 par Cossy *et al.***

La synthèse du bras polyinsaturé développée par le groupe de Cossy fait preuve d'une grande convergence en mettant en jeu une métathèse croisée et une réaction de Julia modifiée comme étapes-clés (Figure II. 30).⁶³ L'acide sorbique **32** est transformé en amide de Weinreb correspondant **33** qui est engagé dans une réaction de métathèse croisée, promue par le catalyseur de Hoveyda-Grubbs **10**, avec le penténol protégé **34**. L'amide **35** est obtenu dans un rapport *E* / *Z* de 20 / 1 et est transformé en aldéhyde **36** par réduction au DiBAL-H. Cet aldéhyde **36** se montrant particulièrement sensible, il convient de le préparer et de l'utiliser directement dans l'étape suivante. Pour ce faire, la sulfone hétéroaromatique **37** est préparée au départ de divinylcarbinol **39**. Un réarrangement de Johnson-Claisen donne accès à l'ester **40** qui est réduit en alcool et transformé en PT-sulfone **37** par des modifications classiques. Le couplage entre cette sulfone **37** et l'aldéhyde instable **36** est réalisé en conditions de type Barbier et donne accès au fragment polyénique de l'Amphidinol **38** avec un très bon rapport *E* / *Z* de 9 pour 1.

⁶³ Tsuchiya, T.; Ferrié, L.; Reymond, S.; Cossy, J.; Kreuzer, T.; Colobert, F.; Jourdain, P.; Markó, I. E *Synlett* **2007**, 14, 2286.

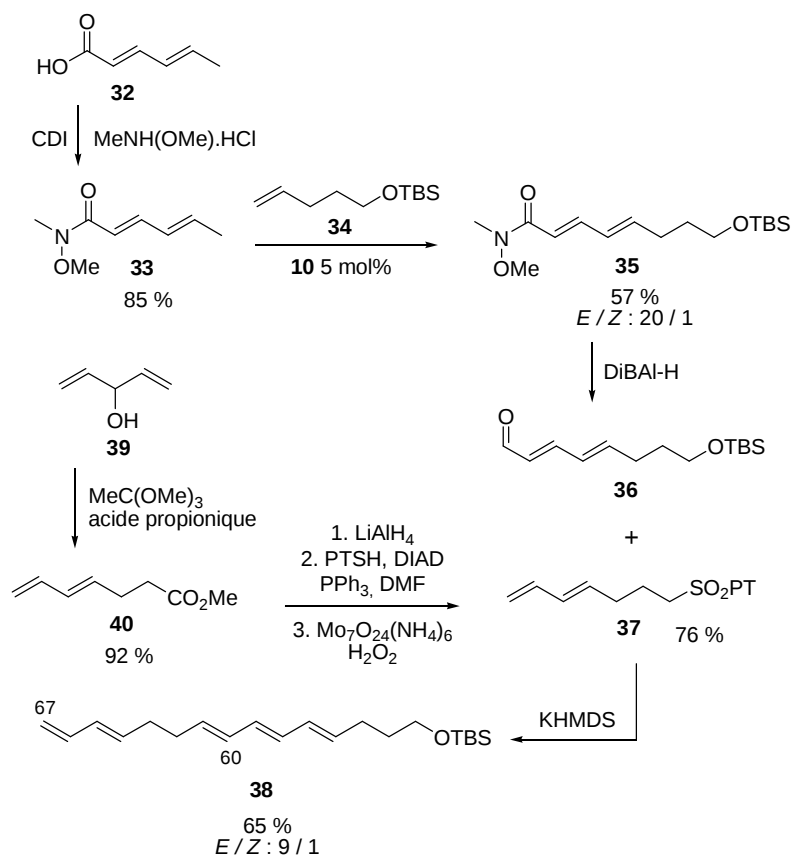


Figure II. 30

Cette synthèse a le mérite d'être courte et efficace. Avec 31 % de rendement global pour la synthèse linéaire la plus longue, comptabilisant 5 étapes, cette approche est la plus performante de toutes les synthèses publiées à ce jour pour ce fragment C53-C67. Un choix judicieux des méthodes d'oléfinatation permet un assemblage rapide et sélectif des différents synthons.

II.2.2. Les travaux de Colobert *et al.*

- **Synthèse du fragment polyénique C53-C67 par Colobert *et al.***

La synthèse du polyène C53-C67 réalisée par le groupe de Colobert tire profit de leur expertise dans le domaine des éliminations réductrices de benzoates (Figure II. 31).⁶⁴ L'approche envisagée est complètement linéaire, se basant sur le 1,4-bis(triméthylsilyl)-1,3-butadiyne **41**, disponible commercialement, comme fragment central. Le traitement de ce composé **41** par une base lithiée est suivi de l'addition de l'aldéhyde **42** donnant accès à l'alcool **43**, lui-même engagé dans une séquence identique mettant en jeu l'aldéhyde **44**. Une réduction stéréosélective de ce diol **45** promue par le couple Zn-Cu fournit le diène *Z,Z* avec un excellent rendement. Le diol est benzoylé pour fournir le composé **46**. Une élimination réductrice à l'aide de l'amalgame de sodium conduit au triène dont toutes les doubles liaisons sont de configuration *E*. La déprotection sélective du TBS-éther est suivie d'une oxydation de Swern afin de construire l'aldéhyde **47**. L'addition du dianion de l'alcool propargylique **48** sur cet aldéhyde conduit au diol **49**. Une hydrogénation dans les conditions de Lindlar est alors effectuée afin d'obtenir une double liaison *Z*. Finalement, le diol **49** est benzoylé pour obtenir le composé **50** qui est traité par de l'amalgame de sodium afin de créer cette fois le diène terminal du polyène **51**.

⁶⁴ Colobert, F.; Kreuzer, T.; Cossy, J.; Tsuchiya, T.; Ferrié, L.; Markó, I. E.; Jourdain, P. *Synlett* **2007**, 15, 2351.

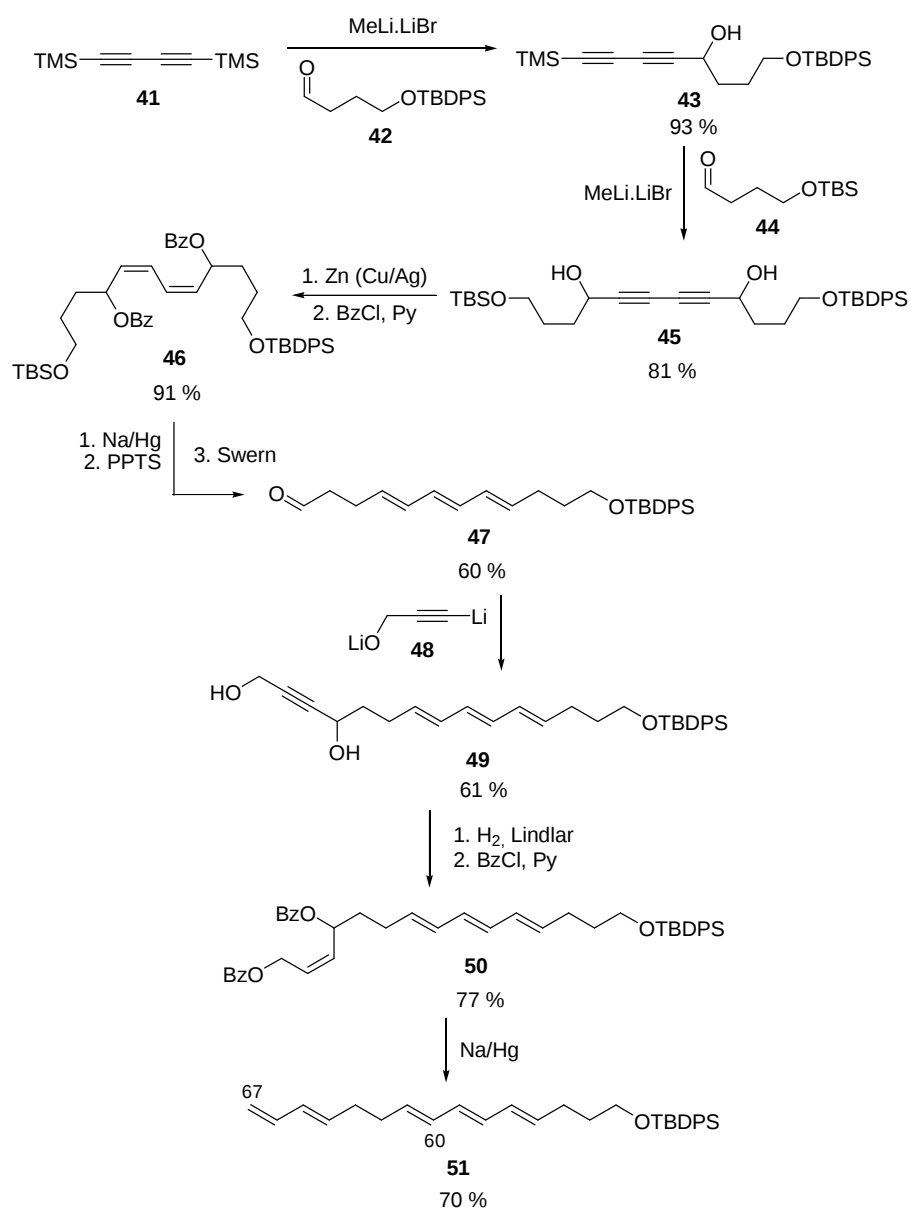


Figure II. 31

Chapitre II. Les Amphidinols

Si cette synthèse a le mérite d'être innovante et de constituer une belle application des méthodologies développées par le groupe de Colobert, elle souffre néanmoins de l'absence de convergence. 11 étapes linéaires sont nécessaires pour assembler ce fragment polyinsaturé C53-C67 avec un rendement global de 16 %.

II.2.3. Les travaux de Oishi *et al.*

- **Synthèse des fragments tétrahydropyrannes C31-C40 et C43-C52 par Oishi *et al.***

Tout récemment, le groupe de Oishi a publié une synthèse stéréosélective des deux tétrahydropyrannes identiques C31-C40 et C43-C52 des Amphidinols (Figure II. 32).⁶⁵ Lors de cette synthèse, l'iodure vinylique **54** est préparé par métathèse chémosélective au départ de l'oléfine Z **53** et du diène **52**, lui-même synthétisé par résolution cinétique catalysée par une lipase.⁶⁶ Une dihydroxylation asymétrique de Sharpless, suivie de l'estérification du diol obtenu, conduit au composé **55**, dont la fonction iodure vinylique est couplée avec le vinylstannane **56** par une réaction de Kosugi-Migita-Stille. A ce stade, la déprotection de l'éther silylé fournit un alcool allylique **57** qui peut être engagé dans une époxydation asymétrique de Sharpless, conduisant au triol **58** après hydrolyse des acétates. La construction du tétrahydropyranne de stéréochimie 2,6-*trans* est réalisée par traitement de l'époxyde **58** avec du PPTS, ce qui provoque une cyclisation de type 6-*endo-tet*. Le diol ainsi formé est protégé sous forme de TBS-éthers. Finalement, une nouvelle dihydroxylation asymétrique de Sharpless

⁶⁵ Kanemoto, M.; Murata, M.; Oishi, T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8810.

⁶⁶ Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5203.

permet d'installer le diol syn de la chaîne latérale avec une très bonne sélectivité. La protection de ce diol sous la forme de TBS-éthers conclut cette synthèse.

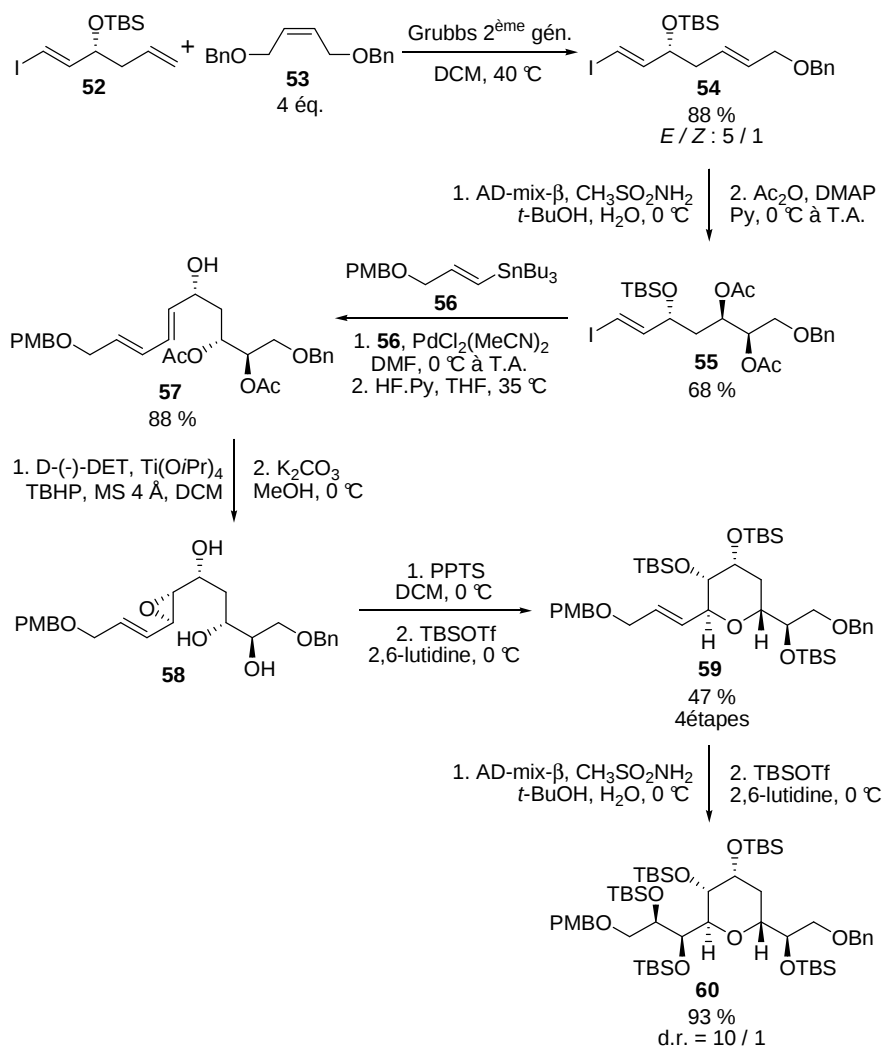


Figure II. 32

Chapitre II. Les Amphidinols

Si la synthèse des tétrahydropyranes des Amphidinols de Oishi se montre particulièrement peu innovante, elle a toutefois le mérite d'être relativement courte et très efficace, avec un rendement global de 23 % en 11 étapes. De plus, une stratégie intelligente dans le choix des groupes protecteurs sera certainement mise à profit dans la suite de leur synthèse.

II.2.4. Les travaux de Paquette *et al.*

- **Synthèse du fragment polyol C1-C30 par Paquette *et al.***

En 2005 déjà, le groupe de Paquette a publié la synthèse du fragment C1-C30, soit l'entièreté du bras polyhydroxylé de l'Amphidinol 3.⁶⁷ Afin de coupler les trois morceaux principaux de ce fragment, ils utilisèrent une combinaison d'oléfination de Julia modifiée et de réaction de Wittig (Figure II. 33). Notons à nouveau que cette synthèse a été réalisée sur base de la stéréochimie supposée à ce moment là et donc erronée au niveau du carbone C2.

⁶⁷ Paquette, L. A.; Chang, S.-K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3111.

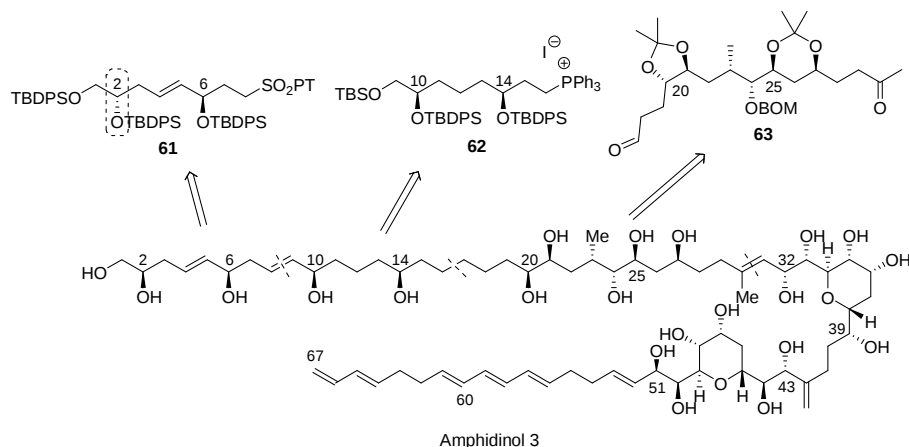


Figure II. 33

Le composé de départ **65** est transformé en oléfine par une réaction de Julia modifiée parfaitement diastéréosélective avec la sulfone **64** (Figure II. 34). Ensuite, le TBS éther terminal est clivé en milieu acide. Enfin, une dihydroxylation asymétrique est réalisée et le diol **66** est protégé sous forme de dioxolane. L'aldéhyde correspondant **67**, obtenu par oxydation de l'alcool primaire avec le réactif de Dess-Martin, est condensé avec un réactif de Grignard, et l'alcool obtenu est oxydé pour fournir, après déprotection de l'alcool silylé, la cétone **68**. Une réduction dirigée permet d'obtenir le diol 1,3-*syn*⁶⁸ qui est protégé sous forme d'acétonide **68**. Enfin, la coupure oxydative du PMB éther et de la double liaison sont effectuées, suivies de l'oxydation de l'alcool primaire résultant avec le réactif de Dess-Martin pour fournir l'aldéhyde **63**.

⁶⁸ Wanderwal, C. D.; Weller, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393.

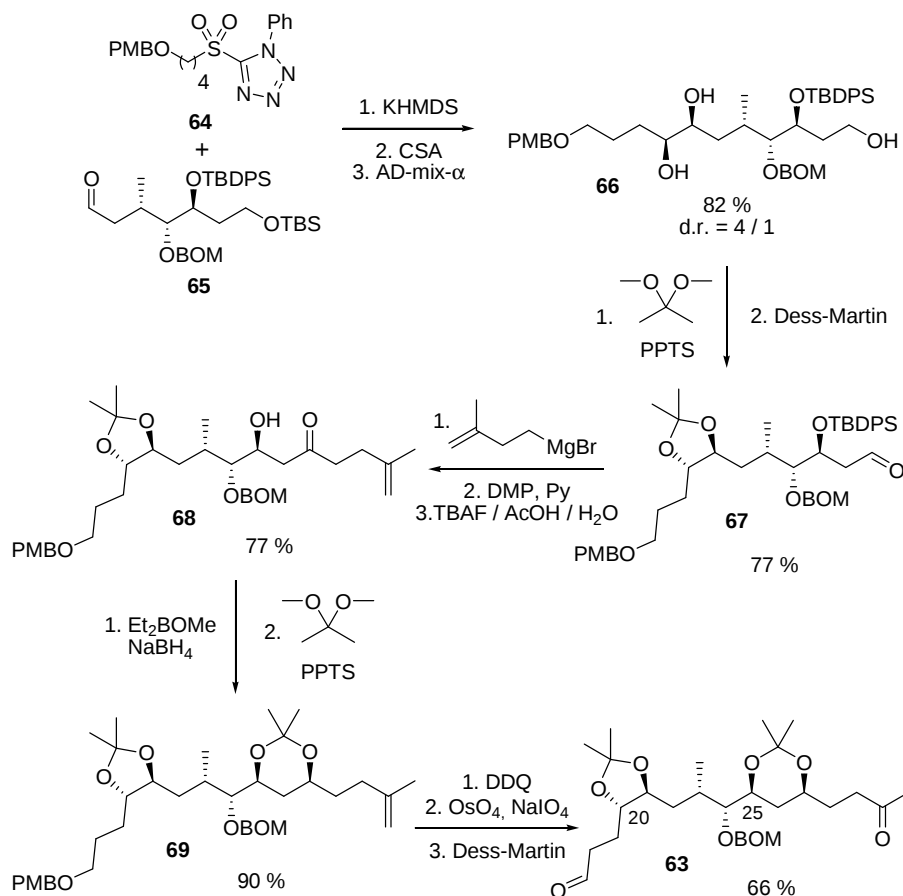


Figure II. 34

Parallèlement à cela, la préparation du second fragment **62** démarre avec l'ester méthylique **70**, dérivé de l'acide malique (Figure II. 35). Cet ester est d'une part converti en aldéhyde **72** par une séquence de déprotection / oxydation et d'autre part transformé en sulfone hétéroaromatique **71** par réduction, réaction de Mitsunobu avec le phényltétrazol thiol et oxydation en sulfone. Ces deux composés réagissent ensemble lors d'une réaction de Julia

modifiée qui fournit un mélange des oléfines **73** *E* et *Z* dans un rapport 4 / 1. Ce mélange n'est pas un problème, la prochaine étape étant l'hydrogénation de la double liaison fraîchement créée. La réduction de l'ester méthylique résultant mène à l'alcool **74**. Des conditions réactionnelles courantes permettent de générer le sel de phosphonium **62** qui sera utilisé lors du couplage des différents fragments.

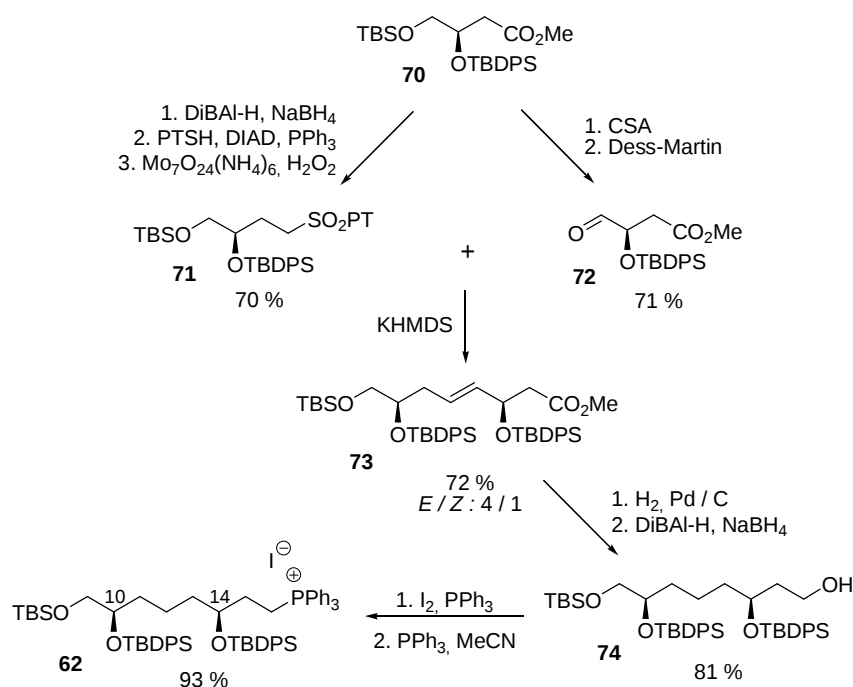


Figure II. 35

Le troisième et dernier fragment **61** est préparé au départ de l'alcool **75**, dérivé du diméthyl (*S*)-malate (Figure II. 36).⁶⁹ La sulfone hétéroaromatique **76** est préparée par réaction de Mitsunobu et oxydation au molybdène. Sa

⁶⁹ Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron* **1992**, 48, 4067.

Chapitre II. Les Amphidinols

condensation avec l'aldéhyde **77**, décrite ci-dessus, donne accès à l'oléfine **78** avec un piètre rapport *E* / *Z* de 3 / 1. La double liaison fraîchement créée n'étant cette fois-ci pas hydrogénée par la suite, les auteurs ont réalisé une isomérisation radicalaire de celle-ci en présence de thiophénol et d'AIBN pour obtenir finalement un rapport de 12 / 1 après trois jours.⁷⁰ La réduction de l'ester **79** et l'installation d'une nouvelle PT-sulfone **80** ont lieu avec de bons rendements. Finalement, l'acétone **80** est clivé par du chlorure de cuivre (II) et le diol résultant est doublement protégé par des TBDPS éthers.

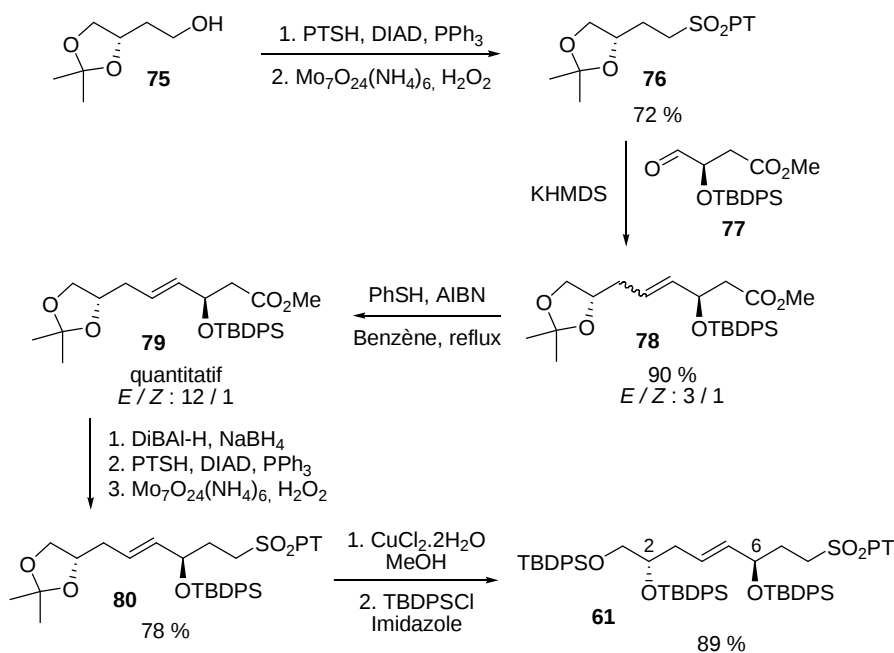


Figure II. 36

Les deux fragments **62** et **63** sont couplés par une réaction de Wittig et la double liaison générée est directement hydrogénée afin d'accéder à la cétone

⁷⁰ Schwarz, M.; Graminski, G. F.; Waters, R. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 51, 260.

81 (Figure II. 37). Cette cétone est réduite et l'alcool correspondant est transformé en PT-sulfure **82**. L'aldéhyde **83** est préparé par déprotection du TBS éther et oxydation avant d'être engagé dans une réaction de Julia modifiée avec la sulfone **61** qui mène à un rapport satisfaisant de 87 / 13 pour les oléfines *E* et *Z* respectivement. Finalement, la PT-sulfone **84** est préparée en vue des couplages à venir avec le reste de l'Amphidinol 3.

Chapitre II. Les Amphidinols

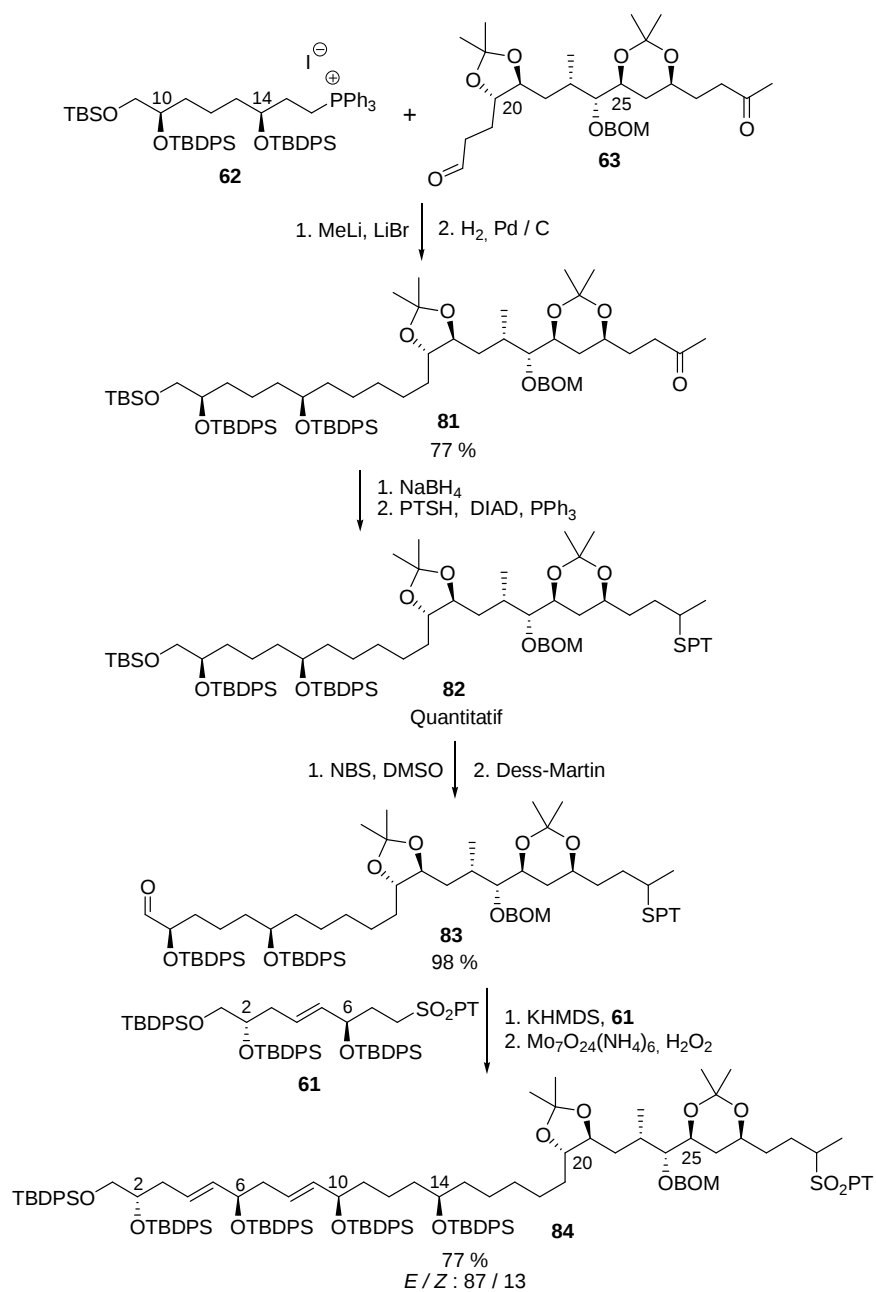


Figure II. 37

Comme nous l'avons vu, la synthèse du fragment C1-C30 de Paquette est relativement convergente, se basant sur trois synthons principaux, et utilise abondamment des réactions de Julia modifiées pour assembler ces différents fragments. Malgré un nombre d'étapes élevé (40 étapes dont 21 pour la séquence linéaire la plus longue), le rendement global de 15 % pour la synthèse linéaire la plus longue est tout à fait correct. Pour arriver à un tel résultat, Paquette n'a pas pris de risques et toute sa synthèse du fragment C1-C30 repose sur de la chimie déjà largement éprouvée.

- **Synthèse du fragment polyène/THP C43-C67 par Paquette *et al.***

Dans la foulée de leurs travaux sur le fragment C1-C30, le groupe de Paquette publia une synthèse du fragment C43-C67, contenant le bras polyénique et un des deux tétrahydropyranes de l'Amphidinol 3 (Figure II. 38).⁷¹ L'approche envisagée se base sur trois fragments, dont deux se montrent relativement simples. La sulfone **85** et l'aldéhyde insaturé **86** donnent accès au bras polyoléfinique, tandis que le synthon **87** doit permettre d'y accrocher le tétrahydropyranne polyhydroxylé.

⁷¹ Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Synlett* **2005**, 19, 2915.

Chapitre II. Les Amphidinols

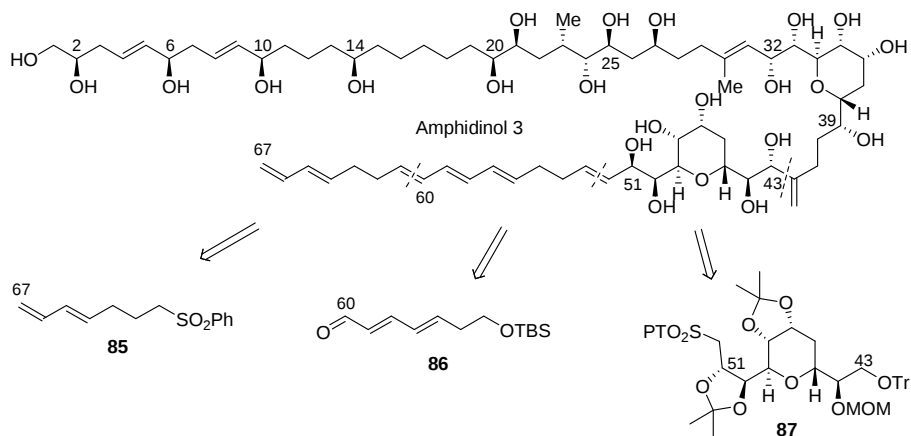


Figure II. 38

La sulfone **85** est facilement préparée au départ du composé iodé **88**. L'aldéhyde **86**, pour sa part, provient du couplage entre l'aldéhyde **90** et le phosphonate **89** par une réaction HWE, suivie d'une séquence de réduction / oxydation. Ces deux composés sont condensés lors d'une réaction de Julia menant à un mélange 9 pour 1 des oléfines *E* et *Z*. L'alcool **92** est homologué par transformation en cyanure et celui-ci est enfin réduit en aldéhyde **93**.

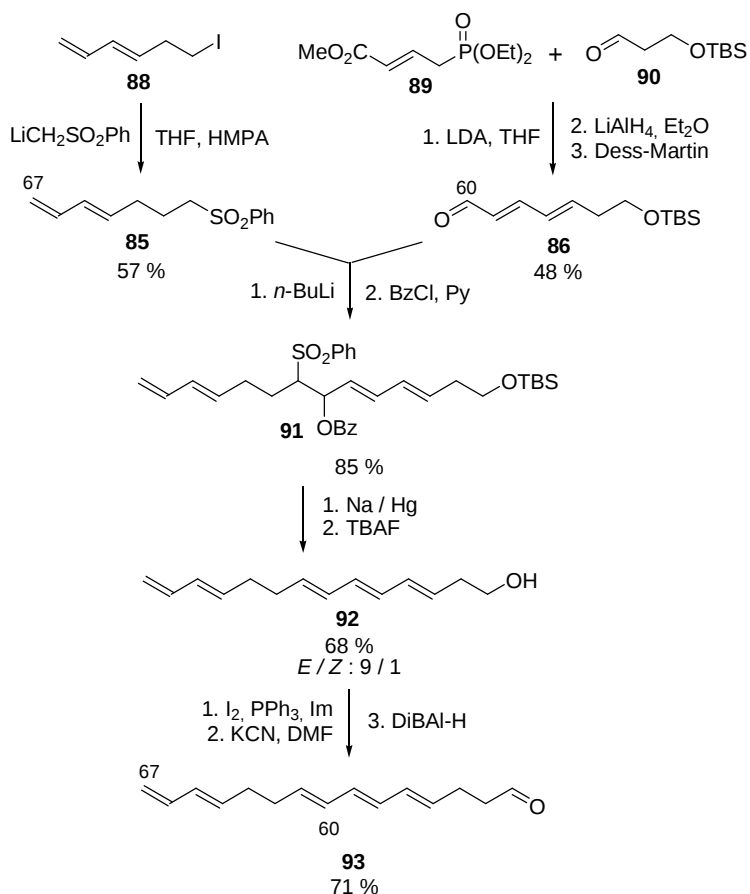


Figure II. 39

Le fragment tétrahydropyrannique est préparé au départ du 3,4-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranose **94** (Figure II. 40). Ce sucre facile d'accès est ouvert par réaction avec un sel de Wittig pour mener à l'ester *tert*-butylique **95** dont les fonctions alcools ont été sélectivement protégées. La réduction de cet ester est suivie par la protection de l'alcool résultant sous forme de SEM-éther, avant que la déprotection du TBS-éther ne soit effectuée. L'alcool terminal **96** est ensuite oxydé puis homologué pour

Chapitre II. Les Amphidinols

fournir l'aldéhyde **97**, converti en alcool allylique *cis* **98** en deux étapes grâce au phosphonate de Still-Gennari. Une époxydation asymétrique de Sharpless conduit à l'époxyde **99**, précurseur du tétrahydropyranne **100**, obtenu après déprotection sélective du TBDPS-éther.

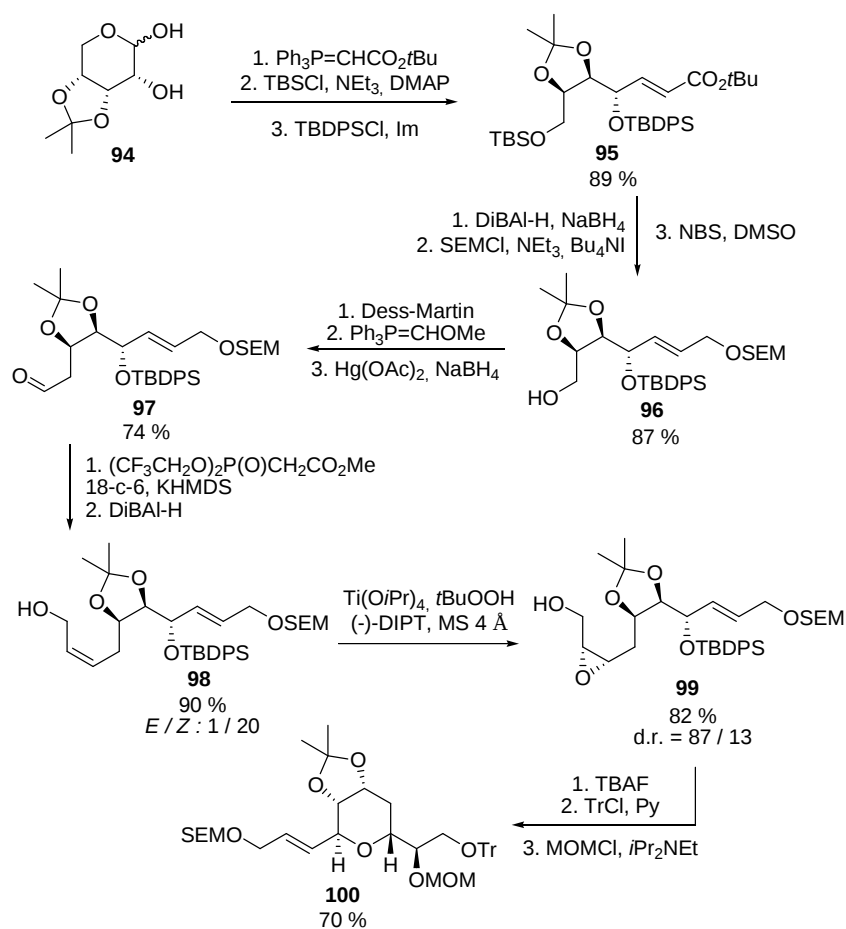


Figure II. 40

Une dihydroxylation asymétrique de Sharpless donne accès au diol de stéréochimie désirée, qui est ensuite protégé sous forme d'acétonide **101**

(Figure II. 41). L'alcool terminal est transformé en sulfone hétéroaromatique **87** afin de pouvoir être couplé par réaction de Julia-Kocienski avec l'aldéhyde **93**, préparé précédemment. Le produit formé **102** constitue un fragment avancé dans la synthèse de l'Amphidinol 3.

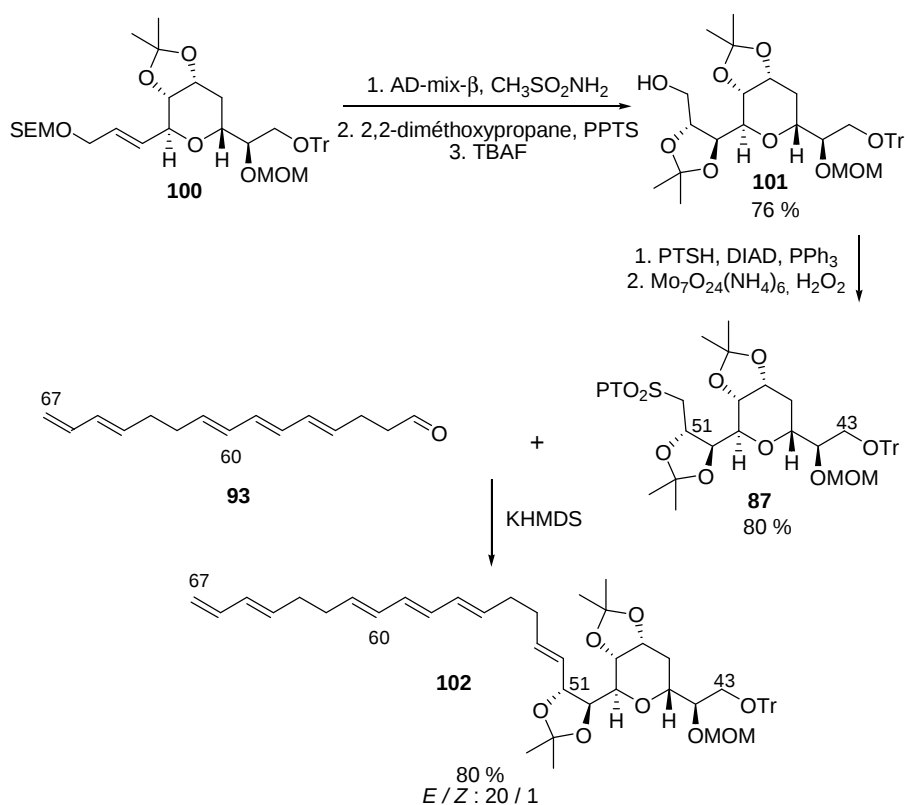


Figure II. 41

Lors de cette synthèse, la préparation du fragment polyoléfinique **93** est réalisée de manière convergente en 11 étapes avec un rendement global de 11 %. Le tétrahydropyranne fonctionnalisé est, quant à lui, préparé au départ d'un sucre naturel en 21 étapes. Le couplage entre ces deux fragments donne

Chapitre II. Les Amphidinols

accès au composé **102** en 32 étapes avec un rendement global de 5,3 % pour la synthèse linéaire la plus longue. A défaut d'être la plus courte, cette approche bénéficie du meilleur rendement global pour cette partie de la molécule parmi les synthèses publiées à ce jour.

- **Synthèse du fragment THP C31-C52 par Paquette *et al.***

Deux ans après les publications concernant la synthèse des fragments C1-C30 et C43-C67, le groupe de Paquette communiqua de nouvelles études focalisées sur la partie centrale de l'Amphidinol 3, à savoir les deux tétrahydropyrannes correspondants au fragment C31-C52.⁷² Au départ de l'époxyde **99**, intermédiaire déjà décrit dans le point précédent, une addition de fluorures conduit à la déprotection de l'éther silylé et à la fermeture de l'alcool ainsi généré en tétrahydropyranne possédant une fonction diol 1,2 qui est transformé en époxyde **103** (Figure II. 42). Une dihydroxylation asymétrique, suivie de la protection du diol sous forme d'acétonide, fournit le composé **104**. Cet époxyde est un intermédiaire-clé dans l'approche de Paquette puisqu'il donnera accès aux deux tétrahydropyrannes composant la partie centrale de l'Amphidinol 3.

⁷² Bedore, M. W.; Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 513.

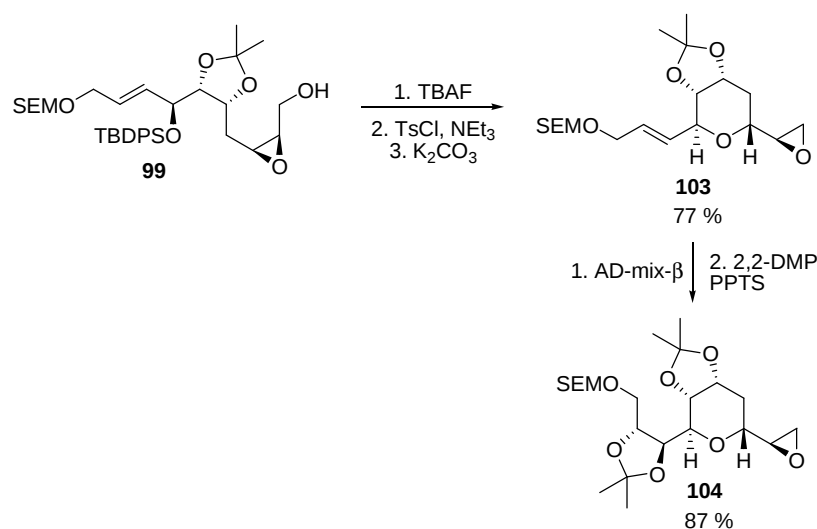


Figure II. 42

La préparation du premier de ces deux tétrahydropyranes, correspondant au fragment C43-C52, débute par la conversion de l'époxyde **104** en alcool allylique,⁷³ protégé par un MOM-éther (Figure II. 43). Un remplacement de groupe protecteur est alors effectué au niveau du C52 de **105** en vue de la déprotection sélective qui sera nécessaire au moment de coupler ce carbone avec le bras polyénique. Le clivage oxydatif de la double liaison terminale donne accès à l'aldéhyde **107**.

⁷³ Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C.; Martel, J. P.; LeGall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5449.

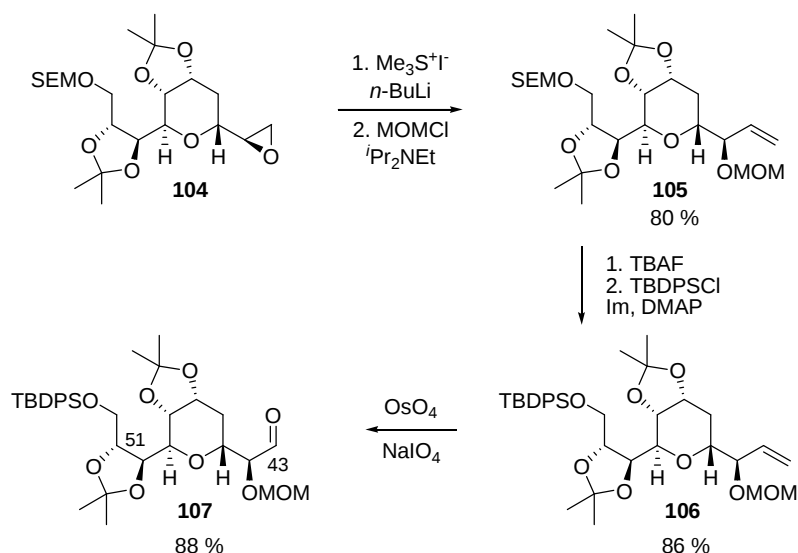


Figure II. 43

Parallèlement, le second tétrahydropyran correspondant au fragment C31-C42 est également préparé au départ de l'époxyde **104** (Figure II. 44). L'addition du réactif de Grignard dérivé du bromure de propargyle, suivie d'une protection de l'alcool ainsi créé, donne accès au composé **108** avec d'excellents rendements. La silylstannylation de l'alcyne, catalysée au palladium, mène régiosélectivement au produit **109** portant l'étain sur le carbone le plus substitué. Le vinylsilane est désilylé et le vinylstannane résultant est converti en l'iodure vinylique **110**.

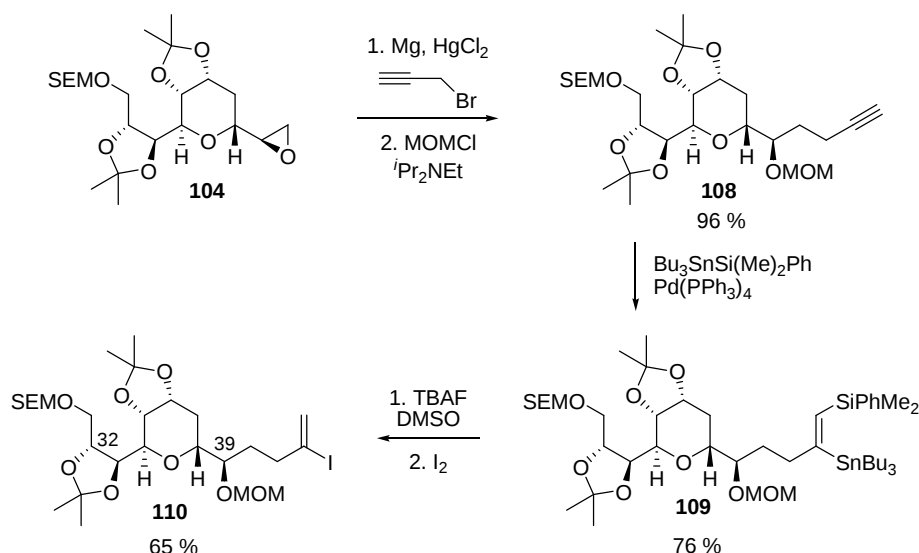


Figure II. 44

La condensation des deux tétrahydropyrannes **107** et **110** est effectuée dans les conditions de Nozaki-Hiyama-Kishi (Figure II. 45).⁷⁴ L'absence totale de diastéréosélectivité de cette réaction est corrigée par une séquence d'oxydation / réduction asymétrique donnant accès au composé **112** sous la forme d'un composé largement majoritaire. Les conditions de réduction mettent en jeu le (*R*)-Me-CBS en présence de borane-diméthylsulfure comme décrit par Corey.⁷⁵

⁷⁴ Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991.

⁷⁵ (a) Corey, E. J.; Helal, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1986. (b) Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12425.

Chapitre II. Les Amphidinols

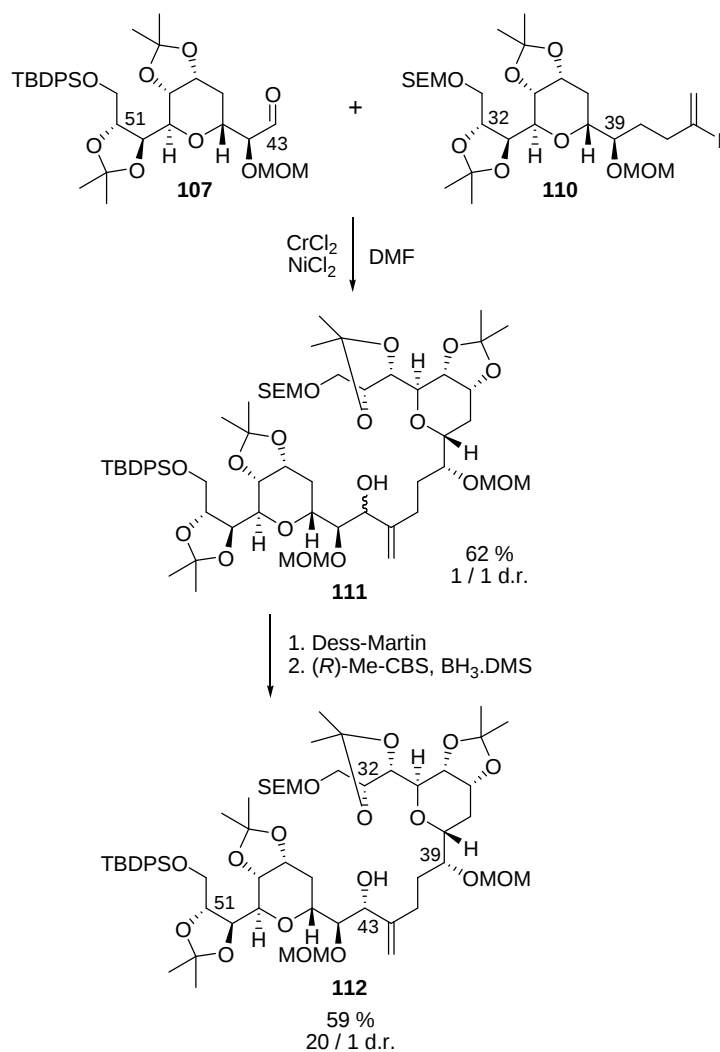


Figure II. 45

Cette synthèse du fragment central C31-C52 de l'Amphidinol 3 est basée sur les travaux précédents de Paquette. A partir d'un même intermédiaire **104**, les deux tétrahydropyranes **107** et **110** sont préparés séparément avant d'être couplés. La construction de ce fragment avancé requiert pas moins de

30 étapes, dont 25 pour la séquence linéaire la plus longue. Le rendement global de 5 % semble tout à fait acceptable à la lumière de la complexité du fragment synthétisé.

En 2007, le groupe de Paquette disposait donc de voies d'accès aux fragments C1-C30 **84**, C31-C52 **112** et C43-C67 **102** de l'Amphidinol 3, ce qui couvre l'entièreté de la molécule. Nous sommes donc étonnés de l'absence de synthèse totale plus de deux ans plus tard. Des tentatives de réponse à cette interrogation seront évoquées en fin de ce chapitre.

II.2.5. Les travaux de Roush *et al.*

- **Synthèse du fragment polyol C1-C25 par Roush *et al.***

Dès 2005, le groupe de Roush a décrit une synthèse de la partie polyhydroxylée C1-C25 de l'Amphidinol 3 (Figure II. 46).⁷⁶ A nouveau, cette synthèse se base sur la stéréochimie connue à cette époque et propose donc une stéréochimie erronée au niveau du C2. L'approche envisagée ici vise à préparer séparément les fragments C1-C13 **113** et C14-C25 **114**.

⁷⁶ Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1411.

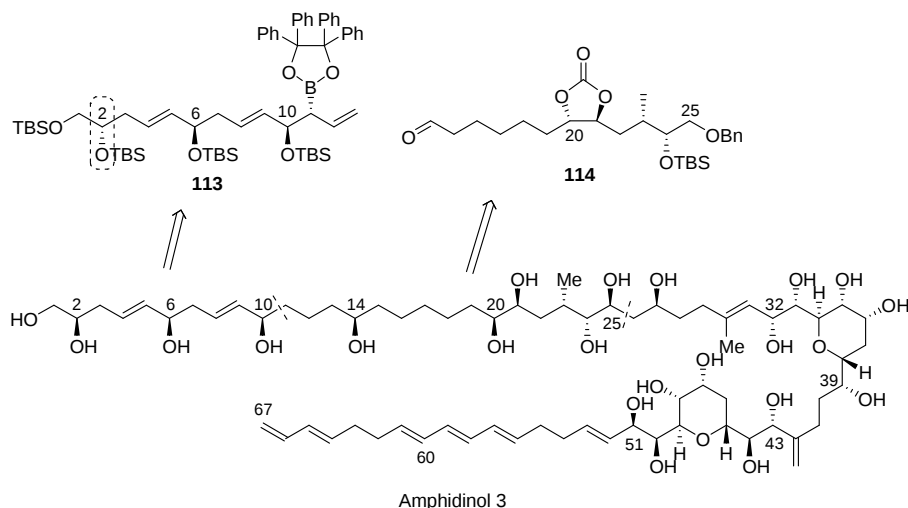


Figure II. 46

Le début de la synthèse du fragment **113** met en jeu une double allylboration⁷⁷ "one pot" afin de créer le diol 1,5 présent sur la molécule cible (Figure II. 47). Le composé bifonctionnel **115** est généré *in situ* et est condensé dans un premier temps avec l'aldéhyde **116** à basse température avant que l'ester boronique résultant ne réagisse avec un second aldéhyde **117** à température ambiante pour fournir le diol **118** avec un bon rendement et une excellente sélectivité. Ce diol est protégé sous forme de TBS-éthers avant que le PMB ne soit clivé oxydativement afin de générer l'alcool, conduisant à l'aldéhyde **119** par oxydation. La conversion de cet aldéhyde en éther d'énol silylé, grâce à l'ajout de *N*-méthyl-(triméthylsilyl)-acétamide **120**, est suivie d'une oxydation de Saegusa afin d'obtenir l'aldéhyde α,β -

⁷⁷ Flamme, E. M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13644.

insaturé **121**.⁷⁸ L'allylborane **113** est finalement construit en traitant l'aldéhyde **121** fraîchement préparé par le composé bifonctionnel **122**. L'alcool allylique résultant est protégé sous forme de TBS-éther. Ce nouvel allylborane **113** est prêt pour être couplé avec le second fragment.

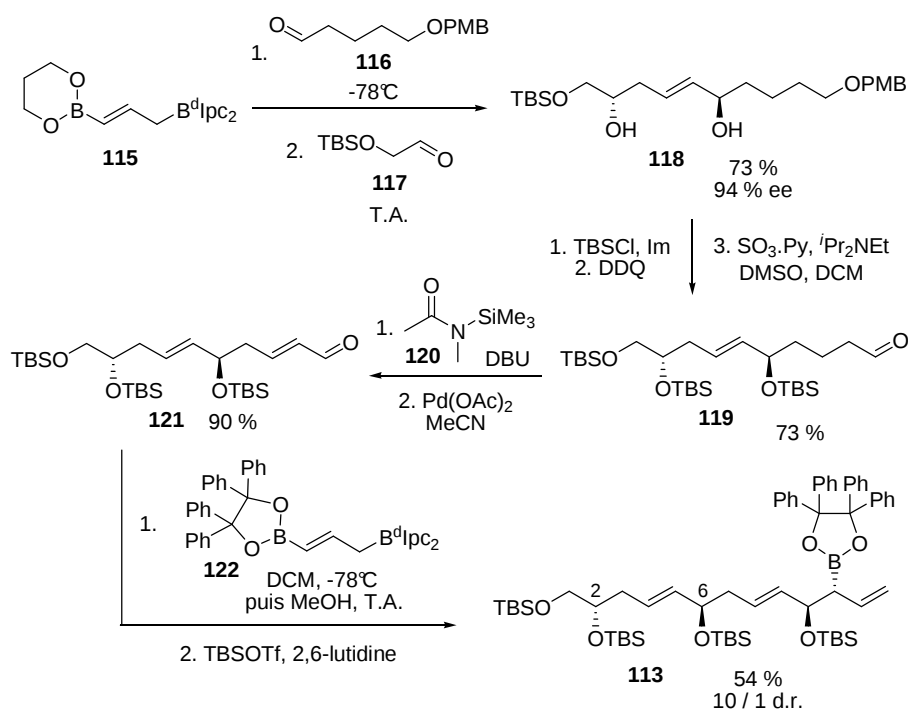


Figure II. 47

La préparation du second fragment-clé de cette synthèse débute avec le diol protégé **123**, décrit dans la littérature.⁷⁹ Après une hydroboration de l'oléfine terminale, l'alcool ainsi généré est oxydé en aldéhyde. Celui-ci est

⁷⁸ (a) Tanabe, Y.; Misaki, T.; Kurihara, M.; Iida, A.; Nishii, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2002**, 1628. (b) Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011.

⁷⁹ Ireland, R.; Liu, L.; Roper, T. D. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13221.

Chapitre II. Les Amphidinols

converti en alcyne par une réaction de Seyferth-Gilbert.⁸⁰ Le traitement de cet alcyne par le réactif de Schwartz, suivi de l'addition de NBS, fournit le bromure vinylique **124** avec un bon rendement global. Un couplage de Suzuki mettant en jeu l'oléfine **125** donne accès au composé **126** dans un rapport *E* / *Z* de 15 / 1. L'isomère *trans* est engagé dans une dihydroxylation asymétrique de Sharpless et le diol en découlant est protégé sous forme de carbonate **127**. Après déprotection de l'acétate et oxydation de Dess-Martin, l'aldéhyde **114** est prêt à être couplé.

⁸⁰ (a) Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379. (b) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1834.

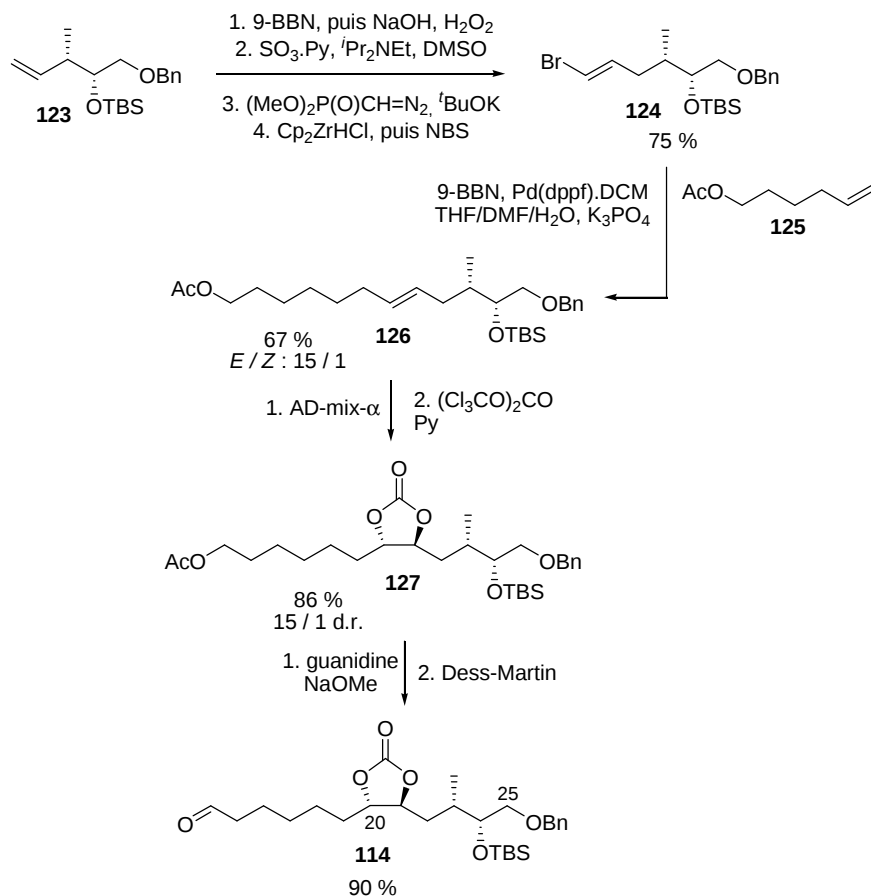


Figure II. 48

L'allylborane **113**, préparé un peu plus tôt, réagit avec l'aldéhyde **114** en excès pour mener à l'alcool allylique *cis* **128** (Figure II. 49). Finalement, l'hydrogénation sélective de cette double liaison *cis* fonctionne particulièrement bien grâce à l'alcool libre en C14 qui joue le rôle de groupe directeur pour le catalyseur de Noyori. Le polyol C1-C25 **129** est ainsi obtenu avec un rendement de 88 % pour cette dernière étape.

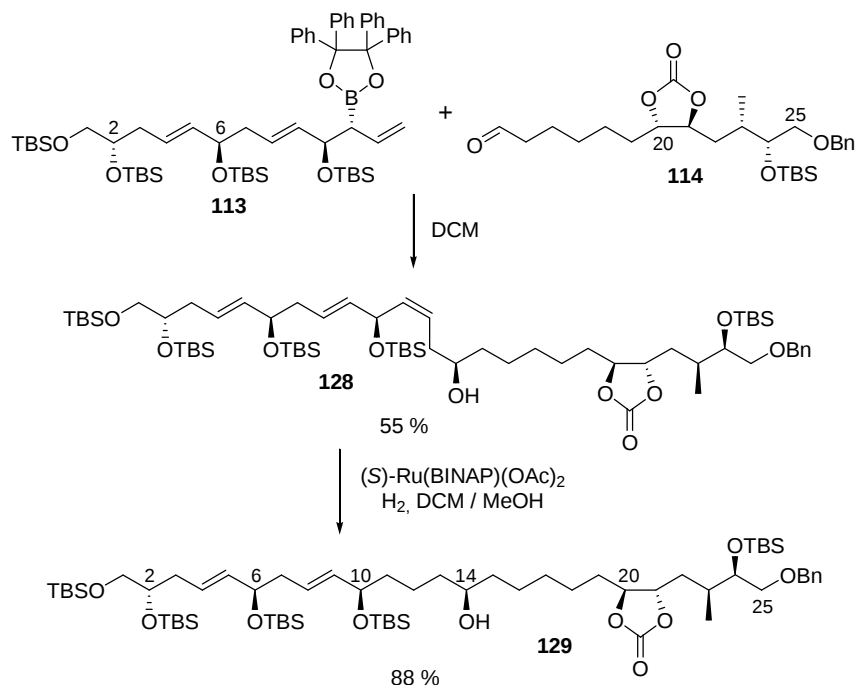


Figure II. 49

La synthèse de Roush du fragment polyol C1-C25, épimère en C2 du produit naturel, est basée sur deux synthons principaux **113** et **114**. L'utilisation intelligente de réactifs permettant des doubles allylboration est brillamment mise à profit. Cette convergence limite le nombre d'étapes linéaires et permet d'augmenter le rendement global. Ainsi, avec 19 étapes dont 11 pour la séquence linéaire la plus longue, cette approche est la plus courte de celles connues à ce jour. Néanmoins, tout en étant raisonnablement bons, les 12,5 % de rendement global ne sont pas ce qu'il se fait de mieux.

- **Synthèse du fragment polyène/THP C43-C67 par Roush *et al.***

Quelques mois après avoir publié leurs travaux sur le fragment polyhydroxylé C1-C25 de l'Amphidinol 3, le groupe de Roush rapporta la synthèse du fragment C43-C67, comprenant le bras polyénique ainsi le premier des deux tétrahydropyranes (Figure II. 50).⁸¹ Les disconnections envisagées sont très proches de celles mises en place par Paquette lors de sa synthèse décrite un peu plus haut (Figure II. 38). Une double allylboration, déjà utilisée à deux reprises par Roush dans la synthèse de la région polyhydroxylée, est à nouveau mise en jeu ici et le couplage final entre le bras polyoléfinique et le tétrahydropyranne est réalisé par une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons.

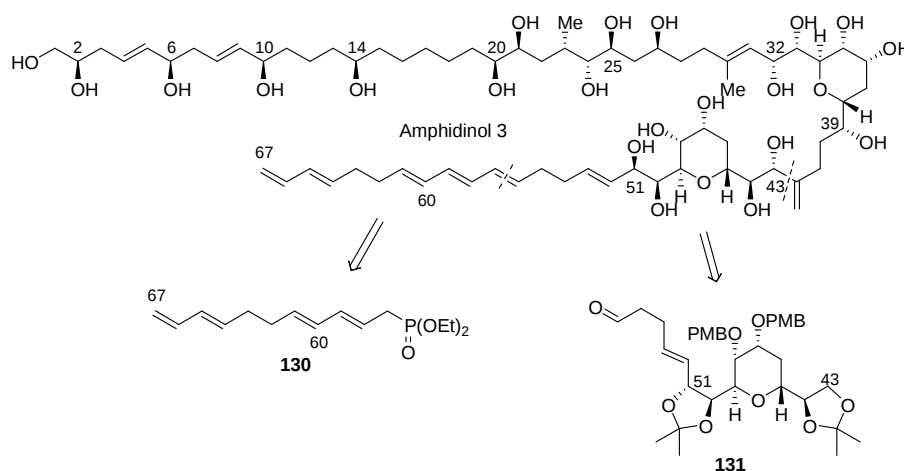


Figure II. 50

⁸¹ Hicks, J. D.; Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5509.

Chapitre II. Les Amphidinols

En vue de construire le phosphonate **130**, l'équipe de Roush réalise une première oléfination de HWE entre le phosphonate commercial **133** et l'aldéhyde diénique **132** (Figure II. 51). L'ester conjugué **134** ainsi formé est réduit en alcool allylique **135**, lui-même transformé en bromure diénique **136**. En raison de son instabilité, celui-ci est directement engagé dans une réaction d'Arbuzov avec de la triéthylphosphite. Le phosphonate polyénique **130** obtenu est prêt à être couplé avec le fragment contenant le tétrahydropyranne.

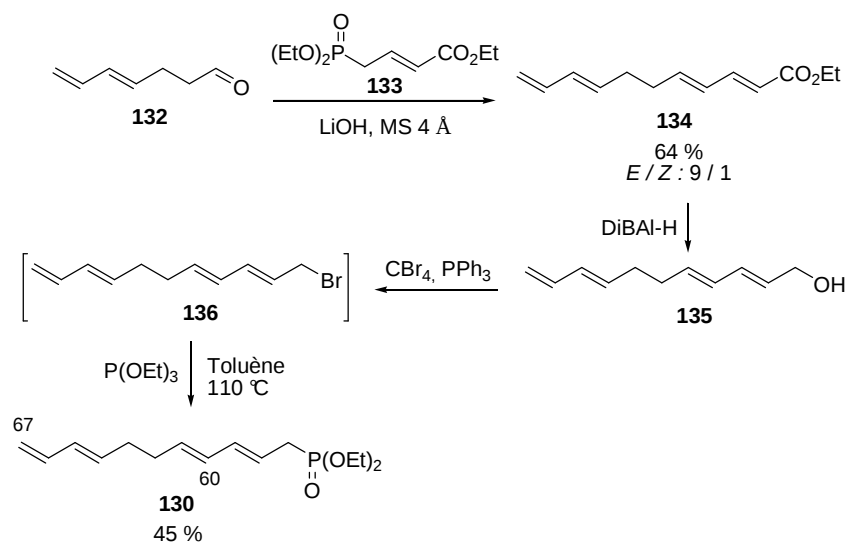


Figure II. 51

L'accès au tétrahydropyranne est initié par une double allylboration impliquant le composé **122** (Figure II. 52). Celui-ci réagit une première fois avec l'aldéhyde chiral **137** pour générer un nouvel allylborane **138** qui peut se condenser avec un second aldéhyde **139**, dérivé du glycéraldéhyde, pour fournir l'alcool allylique **140**. Un jeu de protection / déprotection permet d'installer sélectivement un groupe partant sur un des deux alcools présents

sur la molécule **140**. Le traitement du dérivé mésylé **141** par une base en milieu protique, et à haute dilution (0,03 M), permet de favoriser la cyclisation intramoléculaire par rapport à l'élimination du mésylate. Le dihydropyranne **142** est ainsi obtenu avec un rendement de 80 %.

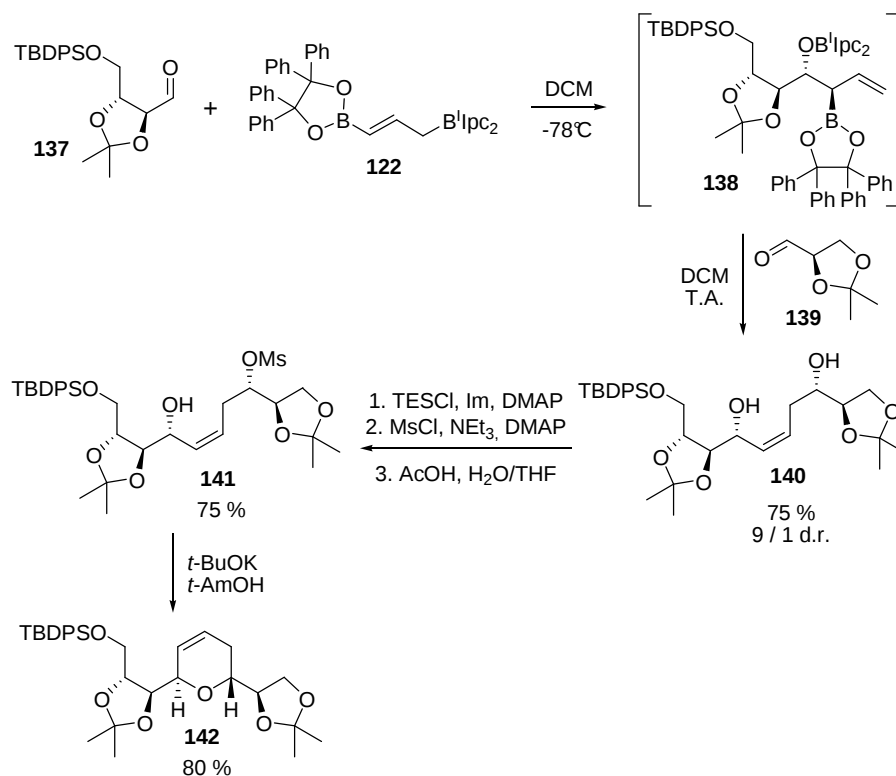


Figure II. 52

La dihydroxylation de l'oléfine du dihydropyranne **142** a nécessité une optimisation des conditions réactionnelles, et l'ajout de TMEDA a finalement permis d'obtenir le diol avec une bonne diastéréosélectivité de 9 pour 1 (Figure II. 53). Une double protection de ce diol sous forme de PMB-éthers est suivie de la préparation de l'aldéhyde **143**. L'addition de vinyl-

Chapitre II. Les Amphidinols

Grignard sur cet aldéhyde donne un mélange 2 pour 1 des alcools allyliques **144** mais ce mélange peut être engagé dans un réarrangement de Johnson-Claisen de l'orthoester généré *in situ*. Une réduction au DiBAL-H de l'ester obtenu donne accès à l'aldéhyde **131**.

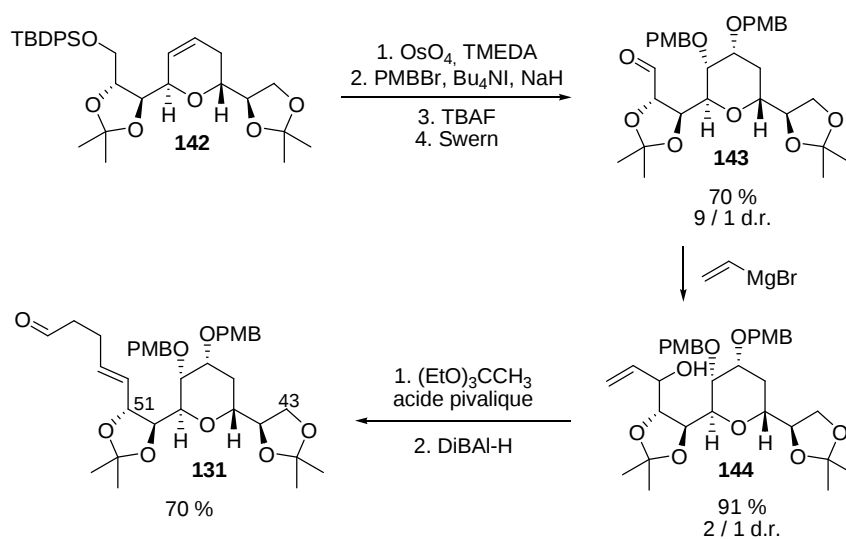


Figure II. 53

Le couplage final, par oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons, entre les deux fragments que nous venons de décrire permet de conclure cette synthèse du fragment C43-C67 avec un rendement de 66 %.

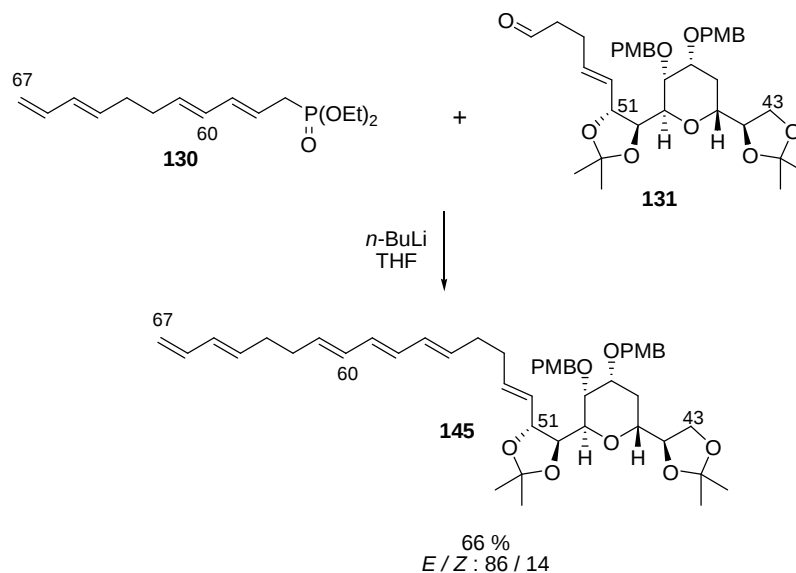


Figure II. 54

Dans le but de synthétiser le fragment C43-C67 de l'Amphidinol 3, Roush a donc préparé séparément le polyène **130** et le tétrahydropyranne **131**. Le fragment polyinsaturé est préparé de manière peu innovante mais néanmoins efficace, avec un rendement global de 28 % pour 7 étapes. Un accès au tétrahydropyranne, relativement rapide lui aussi, fait de cette synthèse du fragment C43-C67 la plus courte avec seulement 21 étapes dont 16 pour la séquence linéaire la plus longue. Toutefois, les 2,1 % de rendement global ne font pas aussi bien que l'approche de Paquette.

• **Synthèse du fragment polyène/THP C43-C67 et du fragment THP C26-C42 par Roush *et al.***

Dans un rapport récent sur leurs avancées dans la synthèse totale de l'Amphidinol 3, le groupe de Roush commence par décrire les problèmes

Chapitre II. Les Amphidinols

rencontrés en travaillant avec le composé **146** (Figure II. 54).⁸² Ces problèmes, sur lesquels nous reviendrons à la fin de ce chapitre, ont nécessité le développement d'une synthèse de seconde génération (Figure II. 55). Dans celle-ci, le tétrahydropyranne-clé **146** voit ses PMB-éthers remplacés par des TBS-éthers, et les acétonides par des cyclopentylidènes, plus labiles en conditions acides. Le composé **147** ainsi obtenu est engagé dans une séquence de réactions similaires à l'approche de première génération, à quelques optimisations près. L'utilisation de TAS-F ("*tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate*") permet une déprotection sélective du TBDPS-éther primaire en présence des deux TBS-éthers secondaires. Après oxidation en aldehyde et addition de vinyl Grignard, le réarrangement de Johnson-Claisen de l'orthoester a lieu comme nous l'avons vu précédemment. A ce stade, le cyclopentylidène terminal de **148** est déprotégé par du chlorure de fer (III) et le diol correspondant est protégé sous forme de TES-éthers. La fonction ester est partiellement réduite en aldéhyde **149**. L'oléfination, permettant le couplage entre cet aldéhyde et le dérivé polyénique, a été optimisée par rapport à la HWE réalisée lors de la première approche. L'utilisation de l'ylure généré par déprotonation de **150** a permis d'installer le polyène avec un rendement de 75 % dans un excellent rapport *E* / *Z* de 92 / 8. Finalement, l'oxydation du TES-éther primaire⁸³ dans des conditions de Swern mène à l'aldéhyde **151** correspondant au fragment C43-C67 de l'Amphidinol.

⁸² Hicks, J. D.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 681.

⁸³ Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161.

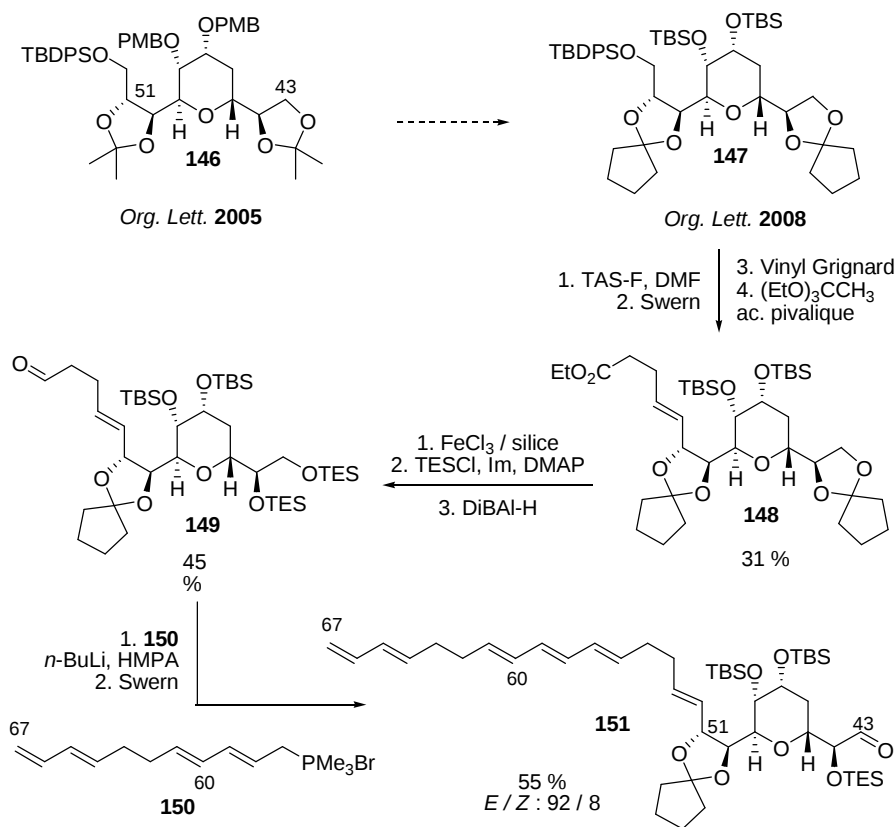


Figure II. 55

Parallèlement à ce fragment, Roush décrit également une approche vers le second THP C26-C42 et le bras qui permettra de joindre celui-ci au fragment C43-C67 (Figure II. 56). Utilisant également le tétrahydropyranne **147**, cette approche débute par la déprotection sélective du cyclopentylidène terminal. Le diol créé est transformé en époxyde **152** grâce à une tosylation sélective

Chapitre II. Les Amphidinols

dans les conditions de Martinelli⁸⁴ et un traitement au NaH. L'addition de dilithiopropyne installe une unité propargylique et la protection de l'alcool résultant sous forme de TBS-éther conduit au produit **153**. La triple liaison est ensuite transformée en iodure vinylique par stannylalumination et traitement du vinylstannane correspondant par une source d'iode, avant que l'éther silylé primaire ne soit déprotégé. L'oxydation de cet alcool primaire **154** en aldéhyde et l'addition du réactif de Grignard adéquat mènent à un mélange 2 / 1 d'alcools **155**. Le traitement de ce dernier par du 2-méthoxypropane génère un éther vinylique intermédiaire qui est chauffé à 170°C afin de promouvoir un réarrangement de Claisen. Le produit **156** est obtenu avec un rendement modeste mais une excellente stéréosélectivité.

⁸⁴ Martinelli, M. J.; Vaidyanathan, R.; Pawlak, J. M.; Nayyar, N. K.; Dhokte, U. P.; Doecke, C. W.; Zollars, L. M.; Moher, E. D.; Van Khau, V.; Kosmrlj, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3578.

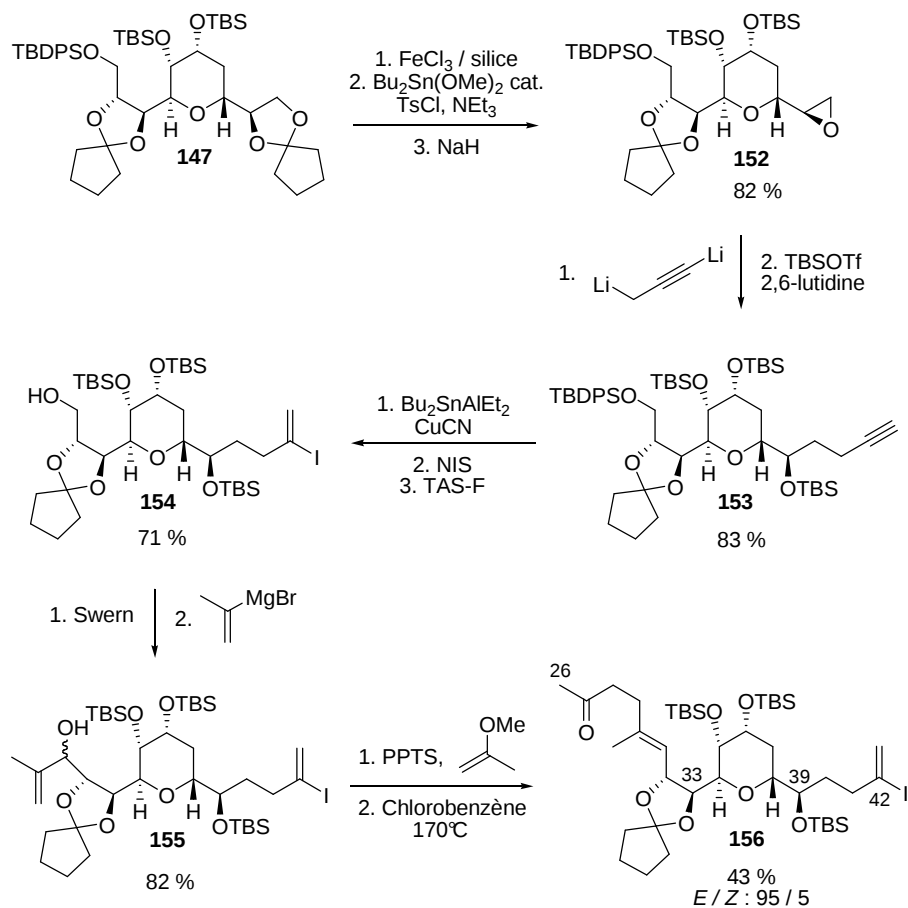


Figure II. 56

Assez étonnamment, Roush ne mentionne pas dans cet article d'essais de couplage entre ce fragment C26-C42 et le fragment polyénique C43-C67 préparé précédemment. Il semble donc que les modifications apportées par cette synthèse de seconde génération ne lui ont pas permis de surmonter les difficultés rencontrées auparavant.

II.2.6. Les travaux de Rychnovsky *et al.*

- Synthèse du fragment polyène/THP C31-C67 par Rychnovsky *et al.*

Lorsque le groupe de recherche de Rychnovsky a relevé le challenge posé par la synthèse totale de l'Amphidinol, il s'est dans un premier temps attelé à la synthèse d'un des tétrahydropyrannes,⁸⁵ cette cible étant un terrain de jeu idéal pour l'application de méthodologies développées précédemment.⁸⁶ Lors de cette première étude, le fragment C45-C52 est préparé au départ d'acide tartrique **157**. Différentes transformations bien documentées permettent de construire rapidement l'aldéhyde **158** avec un rendement global de 42 %.⁸⁷ L'organotitane, généré à partir de l'alcyne **159**, est additionné sur l'aldéhyde **158** avec une excellente diastéréosélectivité. La réduction partielle de la triple liaison suivie de la déprotection du TIPS-éther donne accès au diol **161**. L'alcool primaire est sélectivement oxydé, ce qui conduit spontanément à la formation de la lactone **162**. Une séquence réduction / acétylation, que nous commenterons plus tard dans le cadre de cette thèse, conduit sélectivement à l'acétal mixte **163**. Finalement, une dihydroxylation catalytique mène au composé **164**.

⁸⁵ deVincente, J.; Betzemeier, B.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1853.

⁸⁶ Kopecky, D. J.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 191.

⁸⁷ Mukaiyama, T.; Suzuki, L.; Yamada, T.; Tabusa, F. *Tetrahedron* **1990**, 46, 265.

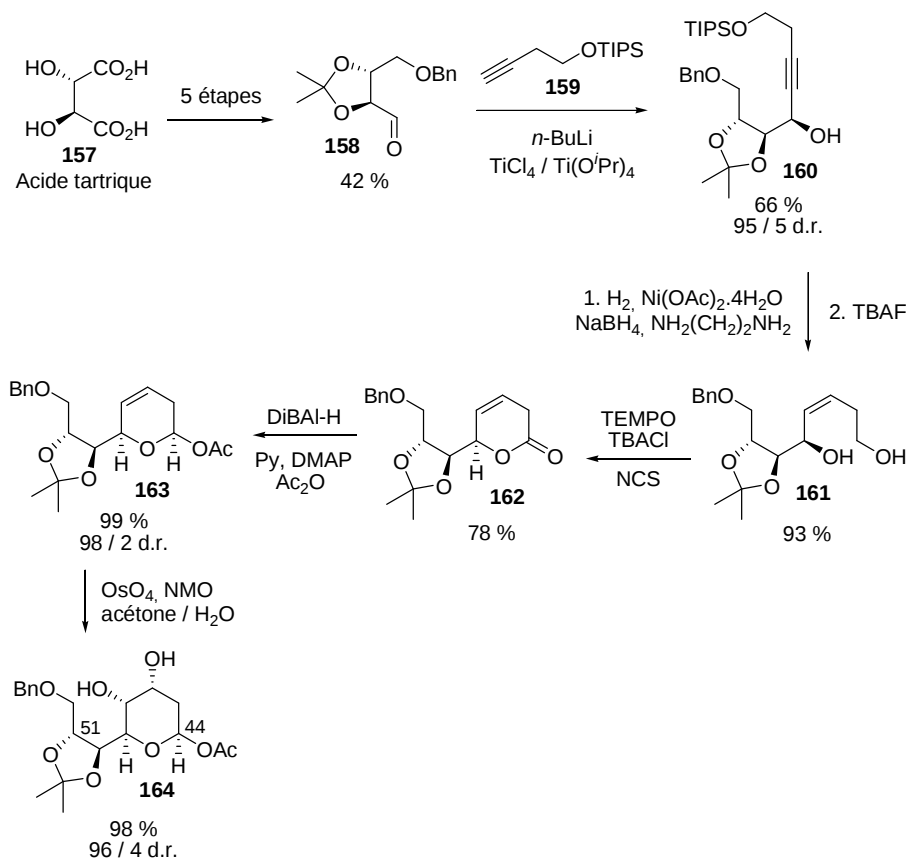


Figure II. 57

Un an après ce premier rapport, le groupe de Rychnovsky publia un second article dans lequel il décrit cette fois un fragment beaucoup plus avancé de l'Amphidinol 3 puisqu'il correspond au segment C31-C67, soit le polyène ainsi que les deux tétrahydropyranes.⁸⁸

⁸⁸ de Vincente, J.; Huckins, J. R.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7258.

Chapitre II. Les Amphidinols

Le tétrahydropyranne *cis* **164**, décrit précédemment, est traité par un acide de Lewis en présence de DTBMP ("*di-tert-butyl-4-méthylpyridine*") afin de générer le cation oxonium qui est allylé par réaction avec l'allyltriméthylsilane pour conduire au tétrahydropyranne *trans* **166** (Figure II. 58). L'obtention de ce tétrahydropyranne *trans* **166** dans un rapport 10 / 1 s'explique par une addition axiale sur l'oxonium, comme souvent rencontrée dans le cas des tétrahydropyrannes.⁸⁹ Le diol est protégé sous forme d'acétonide et l'oléfine terminale est ozonolysée pour obtenir l'aldéhyde **167**. Le couplage entre le sulfoxyde énantiomériquement pur **168** et l'aldéhyde **167**, dans les conditions de Knoevenagel, est réalisé comme décrit par Trost.⁹⁰ Un réarrangement sigmatropique [2,3] du sulfoxyde en sulfénate met en place un nouveau centre stéréogénique et fournit l'alcool allylique **169** sous la forme d'un mélange 85 / 15 des deux diastéréoisomères.

⁸⁹ (a) Ayala, L.; Lucero, C. G.; Romero, J. A. C.; Tobacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15521. (b) Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, New York, **1983**, 209-221.

⁹⁰ Trost, B. M.; Mallart, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8025.

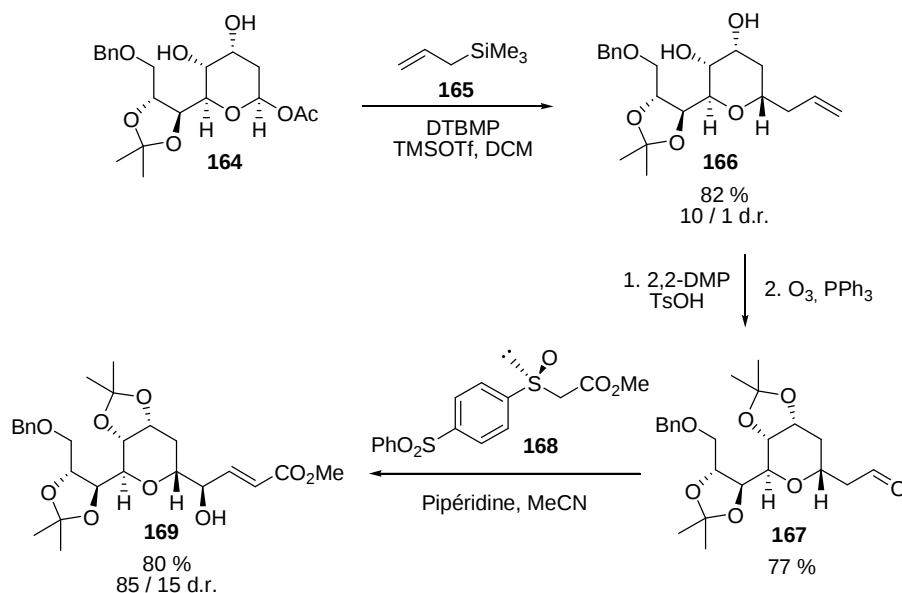


Figure II. 58

A ce stade de la synthèse, l'ester insaturé **169** permet de construire séparément les deux tétrahydropyranes formant la partie centrale de l'Amphidinol 3. En effet, il est bon de rappeler ici que les deux tétrahydropyranes concernés sont identiques et que seuls les parties acycliques sont différentes.

Le premier de ces deux tétrahydropyranes, correspondant au fragment C52-C43, est construit comme décrit à la Figure II. 59. L'alcool allylique est protégé sous forme de SEM-éther **170** et les diastéréoisomères en C44 sont séparés par MPLC ("*medium pressure liquid chromatography*"). Un clivage oxydatif de l'oléfine dans les conditions de Lemieux-Johnson donne accès à l'aldéhyde **171**.

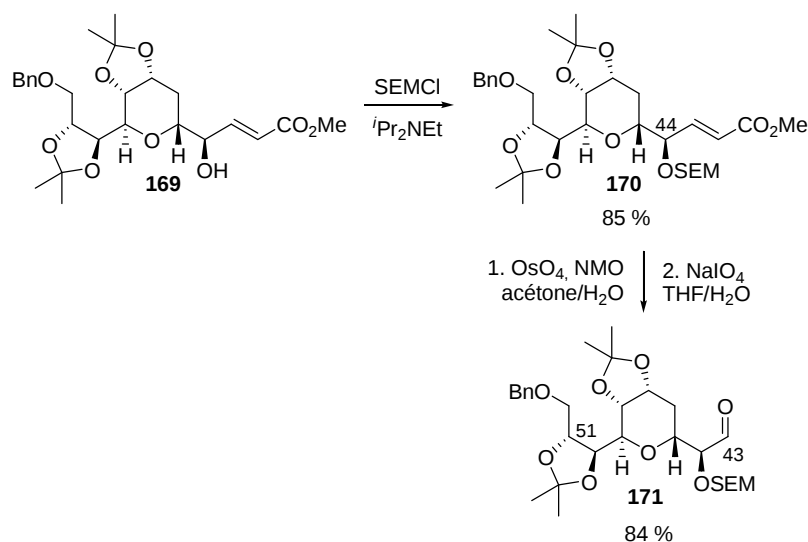


Figure II. 59

Le second tétrahydropyranne, correspondant au fragment C31-C42, est également construit au départ du composé **169** (Figure II. 60). La protection de l'alcool allylique sous forme de TBS-éther est suivie d'un jeu de déprotection / protection de l'alcool primaire ; l'hydrogénation de l'alcool benzylique intermédiaire réduisant de manière concomitante la double liaison de l'ester α,β -insaturé. A ce stade, les deux épimères en C39, résultant de la réaction de Knoevenagel, sont séparés par chromatographie sur gel de silice. La cétone **173** est obtenue au départ de l'ester **172** via l'amide de Weinreb correspondante. Une déprotonation sous contrôle cinétique est suivie par l'addition du réactif de Comins⁹¹ qui donne accès au triflate d'énol correspondant. Celui-ci est engagé dans un couplage de Stille afin de générer le vinylstannane **174**, qui générera plus tard une fonction nucléophile, permettant le couplage avec le reste de la molécule.

⁹¹ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299.

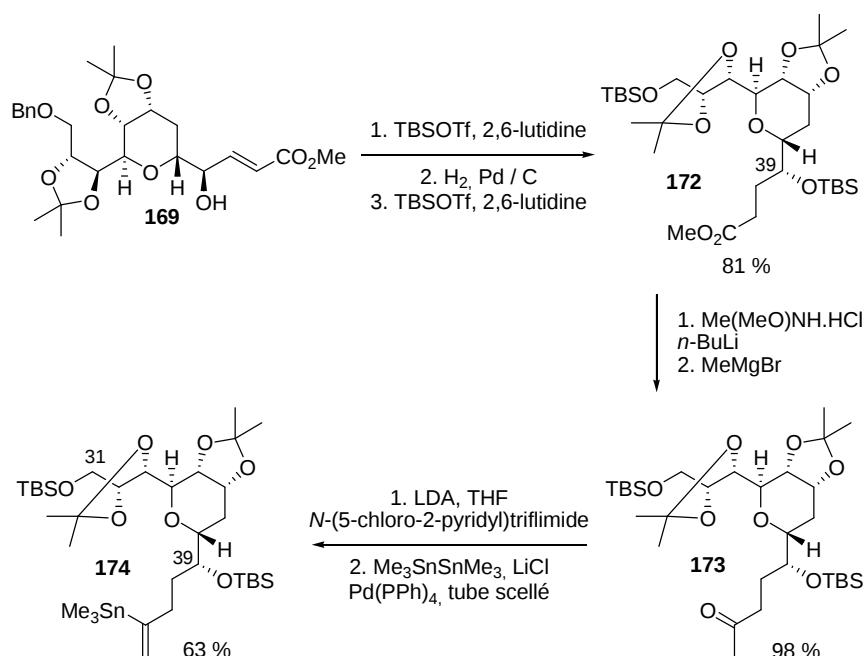


Figure II. 60

Afin de compléter le fragment central de l'Amphidinol 3, la condensation entre les deux tétrahydropyranes **171** et **174** est réalisée par traitement au butyllithium du vinylstannane **174** et addition de l'aldéhyde **171**. Cette réaction conduit au fragment C31-C52 **175** sous la forme d'un mélange 1 / 1 de diastéréoisomères (Figure II. 61). Une séquence d'oxydation / réduction, contrôlée par chélation de l'alcool protégé voisin, permet d'obtenir, après protection de l'alcool libre, le composé **176** sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec un rendement global de 31 % pour ces 4 étapes. L'introduction d'un groupement protecteur chélatant comme le SEM prend ici tout son sens : il a l'avantage de pouvoir participer à la chélation tout en étant retiré dans les mêmes conditions que les autres groupements protecteurs silylés.

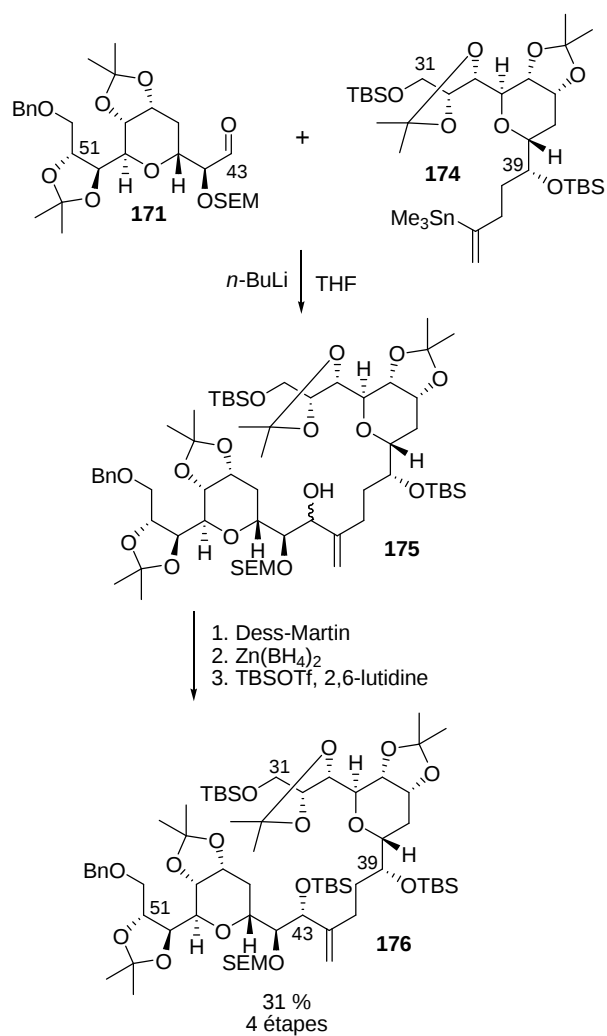


Figure II. 61

Pour la préparation du fragment polyoléfinique C53-C67, Rychnovsky se base sur des réactions bien connues. Cette approche permet d'envisager le couplage final avec le reste de la molécule selon deux voies

complémentaires. L'iodure vinylique **177**, accessible en 3 étapes,⁹² est engagé dans un couplage de Sonogashira avec le (triméthylsilyl)acétylène avant que le groupement TMS ne soit méthanolysé pour former l'ényne **178** (Figure II. 62). Une hydroboration suivie d'un traitement à l'iode permet de créer l'iodure diénique **179** avec un contrôle total de la stéréochimie des doubles liaisons. Le TIPS-éther est ensuite changé en acétyle **180**. A ce stade, l'iodure vinylique de départ **177** est repris et engagé dans un couplage de Negishi avec le composé **180** tout juste préparé, donnant accès au triène **181** de configuration *E*. L'acétate terminal est transformé en aldéhyde **182** avant d'être transformé par réaction de HWE en diène terminal. A partir de l'alcool **92**, deux voies différentes ont été explorées. La première fournit l'aldéhyde **93** par oxydation au complexe SO₃ / pyridine. La seconde séquence donne accès à la sulfone polyénique **627** en 2 étapes.

⁹² Alami, M.; Ferri, F.; Linstumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6403.

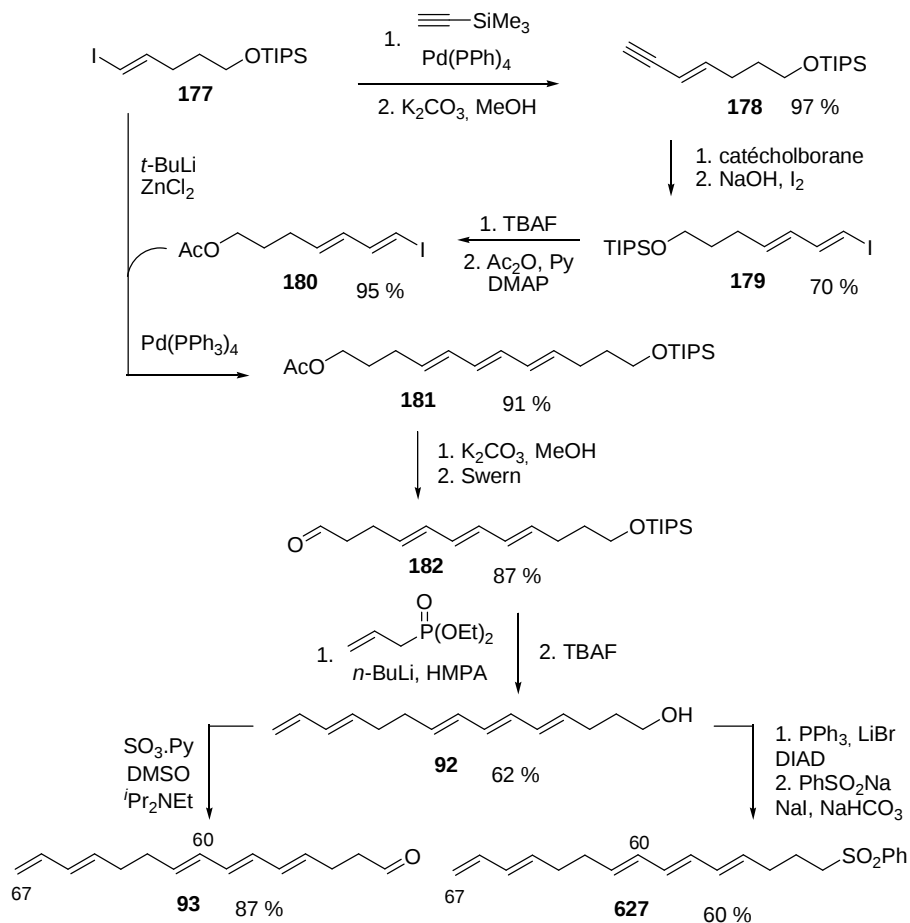


Figure II. 62

La partie centrale **176** de l'Amphidinol, comprenant les deux tétrahydropyranes, est couplée avec le fragment polyinsaturé selon deux approches complémentaires (Figure II. 63). Dans la première, 10 équivalents de la sulfone polyénique **627** réagissent comme nucléophile sur l'aldéhyde **184**. La réaction mise en jeu est une oléfination de Julia classique qui mène, dans un rapport *E* / *Z* de 11 / 1, au fragment C31-C67 **186** en 3 étapes avec un rendement de 49 %. A l'inverse, la seconde approche utilise l'aldéhyde

polyénique **93** comme électrophile, et une sulfone hétérocyclique **185** en tant que nucléophile. La réaction de Julia Kociensky entre ces deux composés a lieu en une seule étape mais ne fournit le composé **186** qu'avec un rendement de 40 % et une sélectivité nulle.

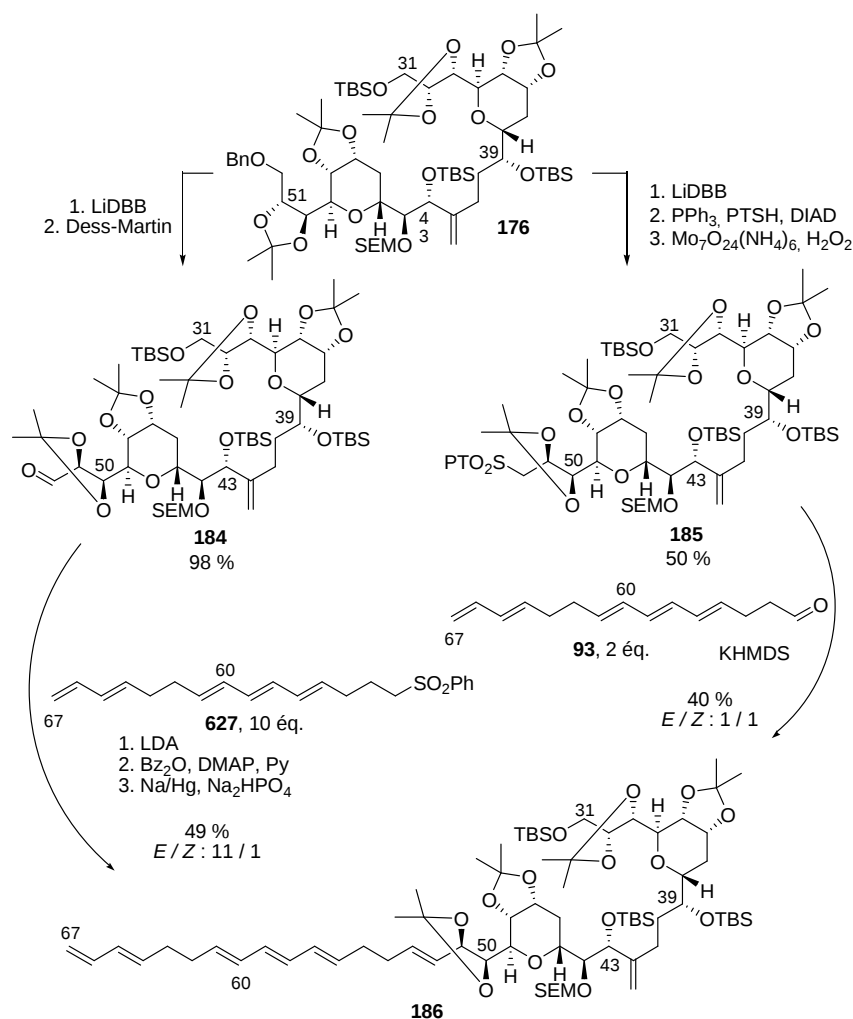


Figure II. 63

Chapitre II. Les Amphidinols

Rychnovsky s'étonne de l'absence de sélectivité *E* / *Z* de l'oléfination de Julia Kociensky entre **185** et **93**, alors que le groupe de Paquette décrit cette réaction avec le même aldéhyde **93** et une sulfone **87** très similaire mais jouissant d'une sélectivité supérieure à 20 / 1 et d'un rendement de 80 % (Figure II. 41).⁹³ Les auteurs s'interrogent d'autant plus sur cette différence de réactivité marquée qu'aucun des différents modèles qu'ils ont étudiés n'a donné de sélectivité pour cette réaction.

Globalement, si la préparation du squelette tétrahydropyrannique de Rychnovsky est rapide, de nombreuses étapes ultérieures sont nécessaires pour le fonctionnaliser de manière adéquate. Du coup, ce ne sont pas moins de 29 étapes, dont 26 linéaires, qui sont nécessaires pour construire le fragment central C31-C52 de l'Amphidinol 3. Le rendement global de 1,5 % pour cette partie n'est pas aussi bon que ce que fait la concurrence. De son côté, le fragment polyénique C53-C67 est préparé en 13 étapes avec un rendement global de 19 %, ce qui est à nouveau moins bon que ce qui a déjà été décrit. Au final, la sous unité C31-C67 est préparée en 47 étapes, dont 31 sont linéaires, et avec un rendement global de 0,7 %.

Finalement, notons que ce fragment C31-C67 constitue à l'heure actuelle la portion la plus avancée décrite pour l'Amphidinol 3.

- **Synthèse du fragment polyol/THP C1-C52 par Rychnovsky *et al.***

Un an après la synthèse du fragment C31-C67 abordée ci-dessus, le groupe de Rychnovsky communiqua une nouvelle synthèse d'un fragment avancé correspondant aux carbones C1-C52, soit l'entièreté des parties

⁹³ Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Synlett* **2005**, 19, 2915.

polaires de l'Amphidinol 3.⁹⁴ Les deux tétrahydropyrannes sont repris de la synthèse décrite ci-dessus alors que le bras polyol tire profit des travaux antérieurs de Cossy et Roush.

La préparation de ce bras polyhydroxylé débute par la transformation de l'acétonide du (S)-glycéraldéhyde **187** en alcool **189** comme l'a décrit Roush (Figure II. 64).⁹⁵ Quelques modifications standards donnent accès à la PT-sulfone **190**, qui est couplée avec l'aldéhyde **191** pour donner uniquement l'alcène *E* **192**. Une dihydroxylation asymétrique est suivie de la protection du diol généré puis d'une déprotection sélective de l'éther silylé primaire. Ce dernier est oxydé en aldéhyde **193** avant d'être converti en énone **194** par addition de vinyl Grignard et oxydation.

⁹⁴ Huckins, J. R.; deVincente, J.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4757.

⁹⁵ Roush, W. R.; Adam, M. A.; Walts, A. E.; Harris, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3422.

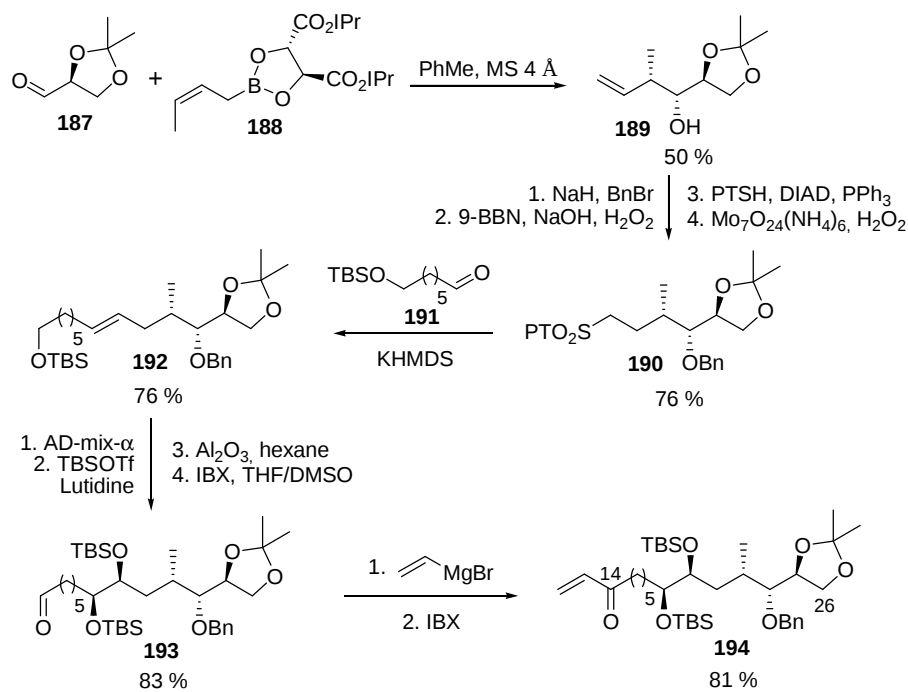


Figure II. 64

Afin d'assembler le bras polyhydroxylé de l'Amphidinol, l'énone **194** est engagée dans une réaction de métathèse croisée avec le polyol protégé **195**, obtenu par la voie de synthèse décrite par Cossy⁹⁶ moyennant quelques légères modifications (Figure II. 65). L'énone **196** ainsi créée est réduite stéréosélectivement par le réactif de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) dans un rapport diastéréoisomérique de 17 / 1. La double liaison de cet alcool allylique est ensuite hydrogénée par le catalyseur de Noyori comme l'avait décrit Roush.⁹⁷ La déprotection de l'acétonide **197** conduit au diol **198** par la

⁹⁶ BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1451.

⁹⁷ Hicks, J. D.; Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5509.

formation d'un éther d'énol intermédiaire, suivie de son hydrolyse.⁹⁸ La déprotection du benzyle précède la formation de l'époxyde terminal. Ce dernier est traité par du thiophénol, afin de conduire au composé **199**, finalisant ainsi la préparation de l'intermédiaire C1-C26.

⁹⁸ (a) Rychnovsky, S. D.; Kim, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7219. (b) Rychnovsky, S. D.; Kim, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7223.

Chapitre II. Les Amphidinols

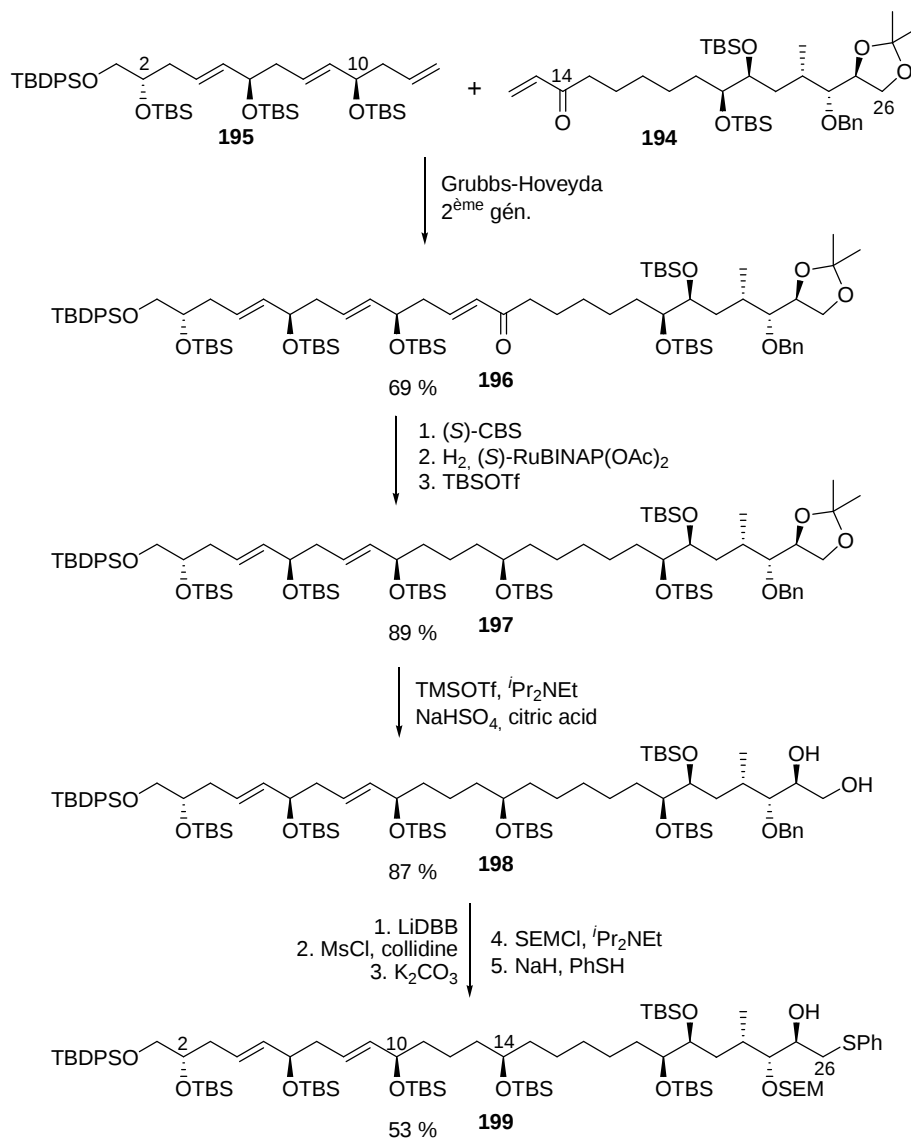


Figure II. 65

La partie centrale de l'Amphidinol C31-C52 **176** est reprise de la synthèse du fragment C31-C67. Avant de pouvoir être couplée avec le bras

polyhydroxylé **199**, cette partie centrale subit quelques aménagements. Le TBS-éther primaire est sélectivement déprotégé et l'alcool ainsi généré est oxydé en aldéhyde correspondant. Celui-ci est engagé dans une réaction de Nosaki-Hiyama-Kishi⁹⁹ avec du 2-bromopropène pour donner un alcool allylique qui est ensuite acétylé. L'acétate **200** est traité dans les conditions de Nakai¹⁰⁰ afin d'obtenir un ester silylé après un réarrangement de Ireland-Claisen. L'acide obtenu après hydrolyse de l'ester silylé est converti en amide de Weinreb **201**. Un seul isomère est obtenu.

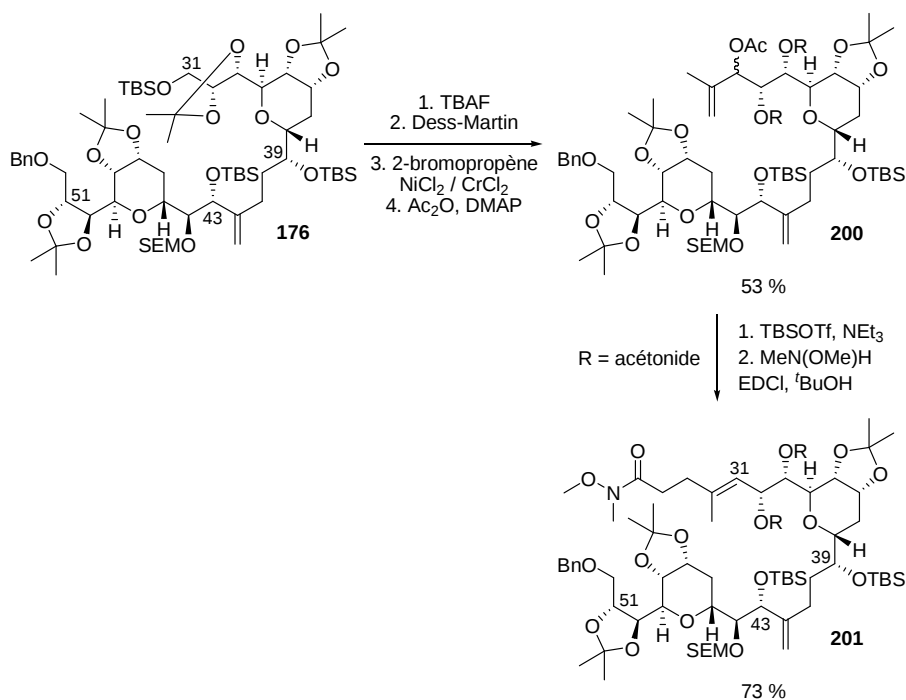


Figure II. 66

⁹⁹ Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1-36.

¹⁰⁰ Kobayashi, M.; Masumoto, K.; Nakai, E.-I.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3005.

Chapitre II. *Les Amphidinols*

Une fois les fragments polyhydroxylés **199** et hétérocycliques **201** préparés, ils sont réunis afin de compléter la construction de la sous unité C1-C52. Pour ce faire, l'hydroxy-sulfure **199** est déprotoné puis réduit pour générer le β -alkoxy alkyllithium **202**. L'addition nucléophile de 4 équivalents de ce dianion sur l'amide de Weinreb **201** donne accès à l'hydroxy-cétone **203** qui est réduite de manière stéréocontrôlée par le seul alcool libre présent sur la molécule. Les deux alcools résultants sont protégés sous forme de TBS-éther **204**, ce qui conclut cette synthèse du fragment C1-C52 de l'Amphidinol 3. Notons toutefois que la synthèse décrite comporte encore une fois une stéréochimie erronée au niveau du carbone C2.

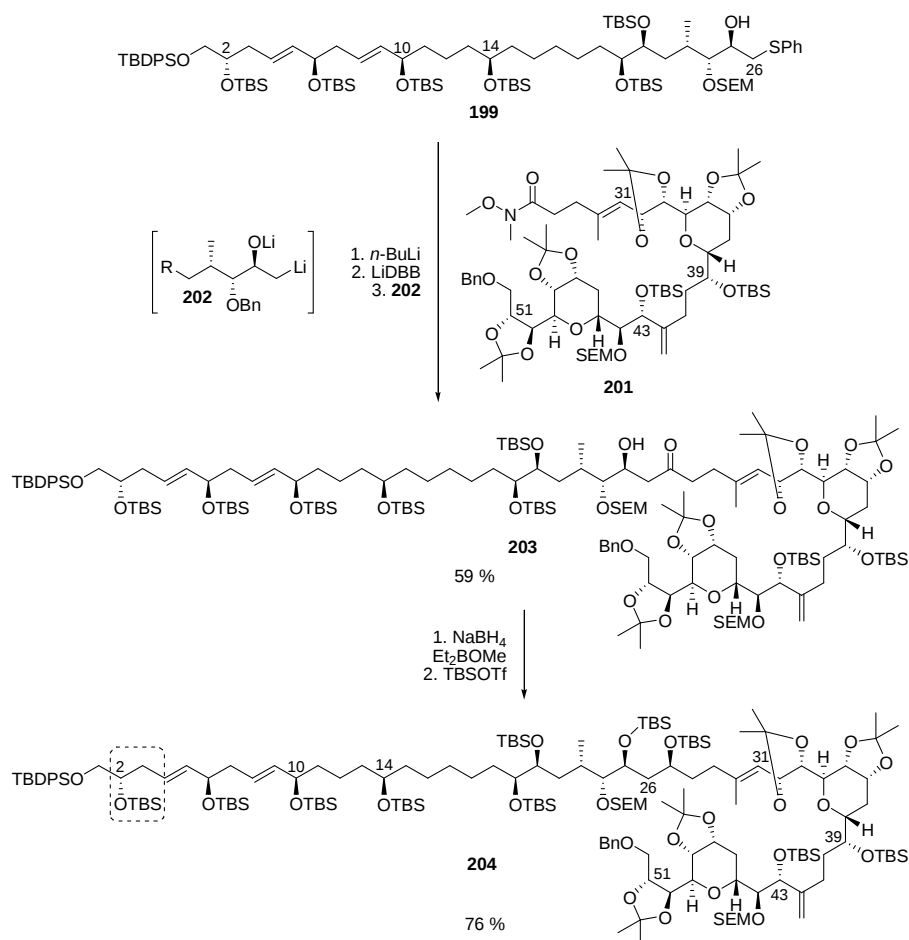


Figure II. 67

La combinaison des approches de Roush et de Cossy permet à Rychnovsky de synthétiser le polyol C1-C26 en 29 étapes, dont 22 sont linéaires, conduisant à un rendement global de 10 %. La préparation des tétrahydropyrannes est reprise de ses études antérieures moyennant quelques adaptations de groupes protecteurs. Elle souffre donc des mêmes lacunes en termes d'efficacité. Au final, 67 étapes sont nécessaires afin de construire le

Chapitre II. Les Amphidinols

fragment avancé C1-C52. La séquence linéaire la plus longue comprend 38 étapes avec un rendement global de 0,3 %

Au vu de ces synthèses de portions avancées de l'Amphidinol 3, présentées par Rychnovsky *et al.*, on pourrait s'attendre à ce que ce groupe de recherche termine rapidement la synthèse totale de la molécule. En effet, tous les fragments nécessaires à cette ultime conclusion ont été préparés et couplés séparément. Il est donc étonnant que le groupe de Rychnovsky n'ait toujours pas publié la synthèse totale de l'Amphidinol 3. Les raisons à cela seront discutées lors des conclusions générales de ce chapitre.

II.2.7. Conclusions

Comme nous venons de le détailler, même si aucune synthèse totale des Amphidinols n'a été décrite à ce jour, une expertise conséquente a été acquise par différents groupes. Les résultats connus sont résumés dans le Tableau II. 3, destiné à donner une vue d'ensemble sur l'avancement actuel des recherches visant à synthétiser cette molécule complexe qu'est l'Amphidinol 3. Les rendements globaux indiqués ont été calculés sur base de la plus longue synthèse linéaire, dont le nombre d'étapes est repris entre parenthèses. A en croire ces résultats, les stratégies mises en place par Roush semblent les plus abouties à l'heure actuelle.

L'enseignement principal à retirer de cet état des lieux est que trois groupes (Paquette, Roush et Rychnovsky) ont déjà pu préparer tous les fragments nécessaires à la construction de la molécule cible. Pour certains, c'était déjà le cas en 2005. Nous pouvons donc nous étonner de l'absence d'une synthèse totale. Comme nous l'avons mentionné à différentes reprises, tous les groupes de recherche ont, à un moment ou un autre, été confronté à

des problèmes lors de leurs synthèses. Roush, dans son article le plus récent, donne quelques détails sur les difficultés rencontrées.¹⁰¹ Il décrit ouvertement les problèmes de stabilité du fragment polyinsaturé. Une fois installé sur le reste de la molécule, toute transformation ultérieure (déprotection de groupes protecteurs ou couplage) conduit à une dégradation importante du polyène. Il propose donc de reconsidérer complètement sa stratégie de groupe protecteur et d'installer ce fragment sensible en tout dernier lieu. Même si ils se montrent plus discrets sur le sujet, il semble évident, lorsque l'on observe attentivement les résultats de Paquette et de Rychnovsky, qu'ils rencontrent eux aussi des problèmes de stabilité de la fonction polyénique. Evans, de son côté, n'a encore fait aucune communication sur ses travaux relatifs aux Amphidinols. Nous savons néanmoins qu'en 2006 déjà, son groupe avait pu préparer tous les fragments nécessaires à la construction de l'Amphidinol 3 sans toutefois en terminer la synthèse totale.

A l'heure actuelle, nous ne savons pas si ces différents groupes de recherche travaillent toujours sur cette molécule cible. Il y a toutefois une grande probabilité que ces groupes de renom ne se contenteront pas, alors qu'ils ont tous les fragments en main, des résultats obtenus jusqu'ici. L'avenir nous dira quelles solutions auront pu être apportées à des problèmes de stabilité que personne n'avait anticipés.

¹⁰¹ Hicks, J. D.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2008**, 10, 681.

Chapitre II. Les Amphidinols

Fragment		Cossy		Colobert	Oishi	Paquette	Roush	Rychnovsky
Polyol	C1-C30	C1-C14	7 étapes 17,5 %	/	/	40 étapes (21) 15 %	19 étapes (11) 12,5 %	29 étapes (22) 10 %
		C18-C30	24 étapes (15) 6,3 %					
THP	C31-C52	/		/	C31-C40 11 étapes 23 %	30 étapes (25) 5 %	C26-C42 17 étapes 7,7 %	29 étapes (26) 1,5 %
Polyène	C53-C67	8 étapes (5) 31 %		11 étapes 16 %	/	11 étapes 11 %	7 étapes 28 %	13 étapes 19 %
THP + Polyène	C43-C67	/		/	/	32 étapes (21) 5,3 %	21 étapes (16) 2,1 %	C31-C67 47 étapes (31) 0,7 %
Polyol + THP	C1-C52	/		/	/	/	/	67 étapes (38) 0,3 %

Tableau II. 3 Nombre d'étapes total – (Nombre d'étapes) Rendement de la plus longue séquence linéaire.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

III.1. Généralités

Les doubles liaisons carbone-carbone sont présentes dans un grand nombre de molécules organiques, qu'elles soient naturelles ou de synthèse. Elles permettent entre autre d'assurer aux squelettes carbonés une certaine rigidité. En effet, contrairement aux liaisons σ , aucune rotation n'est possible autour de la liaison π d'une oléfine. Outre la rigidité ainsi apportée, cette rotation entravée autour de la liaison π a pour conséquence la possibilité d'existence de deux géométries différentes pour un alcène donné : le *E* ou *trans* dans lequel les substituants prioritaires sont de part et d'autre de la double liaison, et le *Z* ou *cis* portant les groupements prioritaires du même côté de la double liaison.¹⁰² Ces deux isomères ont des propriétés physiques et chimiques bien distinctes, comme l'illustre le cas du maléate **205** et du fumarate **206** de méthyle, présentant un alcène *Z* et *E* respectivement (Figure III. 1).

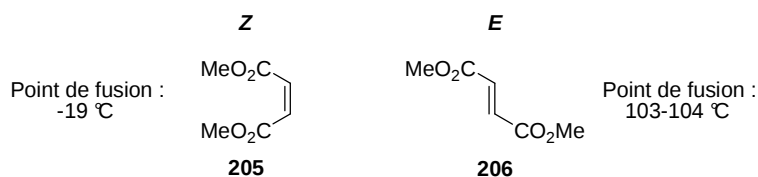


Figure III. 1

¹⁰² Règles pour déterminer l'ordre de priorité : 1. classer les atomes directement liés à la double liaison selon leur numéro atomique ; 2. en cas d'atome identique, regarder une liaison plus loin jusqu'à ce qu'une différence soit trouvée ; 3. les liaisons multiples comptent comme multiple de l'atome concerné.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

Au-delà de leur présence dans de nombreux composés de grande importance, les doubles liaisons carbone-carbone se sont révélées au fil du temps comme étant l'une des fonctions les plus utiles en synthèse organique. A l'heure actuelle, leur potentiel synthétique est tel qu'elles peuvent être employées pour conduire à pratiquement toutes les fonctions chimiques connues. Quelques exemples non-exhaustifs sont présentés à la Figure III. 2.

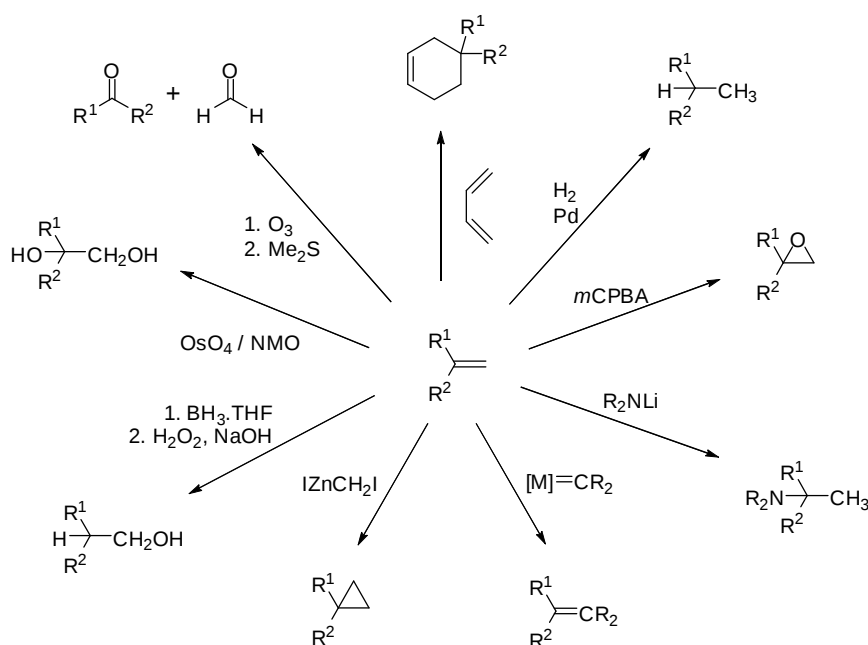


Figure III. 2

Les oléfines peuvent être utilisées dans bon nombre de réactions : ozonolyse pour fournir cétones ou aldéhydes, réaction de Diels-Alder, hydrogénation pour obtenir l'alcane correspondant, oxydation en époxyde, réaction d'hydroamination, réaction de métathèse, cyclopropanation, formation d'alcool ou de diol, *etc.*

Lorsque plusieurs doubles liaisons carbone-carbone sont présentes sur une même molécule, on parle de composé polyinsaturé. Les polyènes quant à eux sont des composés présentant au moins deux doubles liaisons carbone-carbone conjuguées entre elles (Figure III. 3).

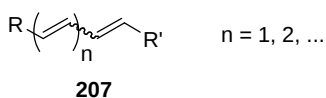


Figure III. 3

On parle de doubles liaisons **conjuguées** lorsque deux doubles liaisons carbone-carbone (π) ne sont séparées que par une liaison simple (σ). Il en découle une alternance π - σ - π . Dans ce cas, la partie de la molécule concernée est composée uniquement de carbones hybridés **sp²**. Dans ce type d'arrangement structural, les orbitales π peuvent interagir de manière à ce que les électrons présents se répartissent dans tout le système π . On dit que les électrons sont **délocalisés**. Pour que cette délocalisation puisse avoir lieu, la molécule doit adopter une conformation **plane**, qui assure un recouvrement optimal des orbitales p (Figure III. 4).



Figure III. 4

Cette délocalisation des électrons a une conséquence directe sur l'énergie de rotation autour des liaisons du système conjugué. Ainsi, la rotation autour de la liaison σ du butadiène **210** requiert près de 30 kJ/mol de plus que celle du propène **209** (a, Figure III. 5). La délocalisation des électrons a également un impact non négligeable sur la longueur des liaisons du système π . La

Chapitre III. Synthèse de polyènes

double liaison centrale de l'hexatriène **208** est légèrement plus longue que les doubles liaisons terminales tandis que les liaisons simples sont un peu plus courtes qu'une liaison σ standard (b). Ces deux constatations illustrent le caractère partiel de double liaison qu'ont les liaisons σ comprises entre deux insaturations.

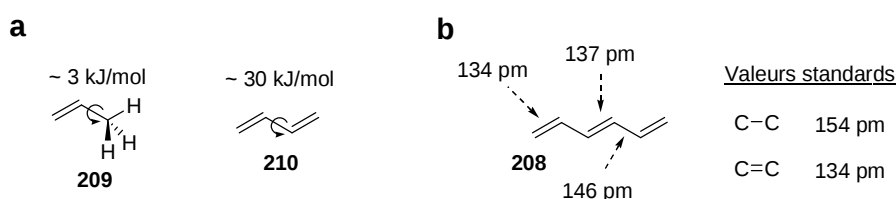


Figure III. 5

Les orbitales π des carbones sp^2 d'un composé polyénique sont donc directement impliquées dans la conjugaison. Il en découle que les doubles liaisons conjuguées ont des propriétés différentes de celles des doubles liaisons isolées, tant d'un point de vue physique que chimique (Figure III. 6).

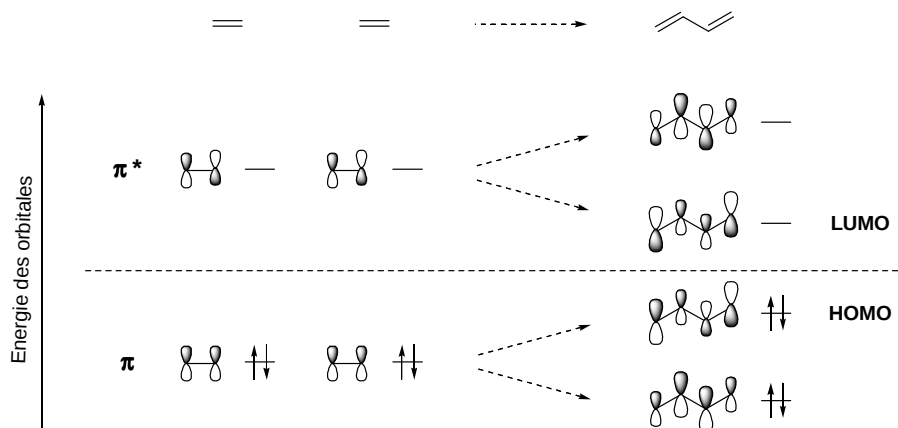


Figure III. 6

Chapitre III. Synthèse de polyènes

Les conséquences de la conjugaison des doubles liaisons peuvent être interprétées grâce au schéma ci-dessus :

- La HOMO ("*Highest Occupied Molecular Orbital*") du butadiène est plus haute en énergie que celle de l'éthylène. Le butadiène devrait donc être plus réactif vis-à-vis des électrophiles.
- La LUMO ("*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*") du butadiène étant plus basse en énergie que celle de l'éthylène, on s'attend à ce que le butadiène soit plus réactif vis-à-vis des nucléophiles.
- Notons également que l'énergie totale des deux orbitales moléculaires liantes du butadiène est plus basse que celle des deux orbitales moléculaires liantes des éthylènes grâce à la stabilisation apportée par la conjugaison. Le butadiène est donc thermodynamiquement plus stable que si sa structure se composait juste de deux doubles liaisons isolées.

On en conclut que **bien que le butadiène soit plus stable que les doubles liaisons isolées, il est aussi plus réactif.**

On observe également que la HOMO et la LUMO se rapprochent lorsque l'on passe des doubles liaisons isolées au cas du butadiène. Il en découle que la quantité d'énergie nécessaire pour envoyer un électron de la HOMO vers la LUMO sera plus faible. Le butadiène va donc absorber la lumière à de plus grandes longueurs d'ondes ($\Delta E = hc/\lambda$) que l'éthylène (Figure III. 7).

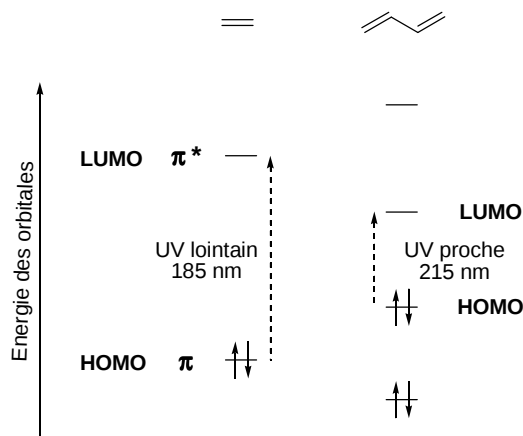


Figure III. 7

On peut en déduire que plus le nombre d'insaturations conjuguées dans un polyène est élevé, plus l'écart entre la HOMO et la LUMO est faible, et plus ce composé absorbera à des longueurs d'onde élevées. Ainsi, si l'on augmente suffisamment la conjugaison, l'écart entre la HOMO et la LUMO peut devenir assez faible pour que le composé absorbe dans le domaine visible du spectre (de 400 à 700 nm), et soit donc coloré. La couleur rouge des tomates, de la pastèque, des fruits rouges ou encore du pamplemousse, est due à un pigment de la famille des caroténoïdes appelé lycopène (Figure III. 8). Cet antioxydant naturel absorbe la lumière à une longueur d'onde de 470 nm (bleu-vert), ce qui correspond à une couleur transmise rouge, grâce à la conjugaison de 11 de ses 13 doubles liaisons carbone-carbone.

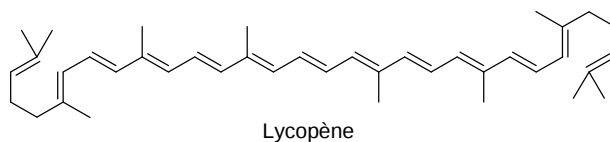


Figure III. 8

III.2. Applications

Comme nous allons le voir, on retrouve des fragments polyinsaturés dans un nombre élevé de produits naturels de grande importance biologique. Les grandes stars parmi ces composés sont sans conteste les rétinoïdes et les caroténoïdes, comme le Lycopène dont nous venons de parler. Ces familles de composés comprennent également les vitamines A et D ainsi que le β -Carotène (Figure III. 9).¹⁰³

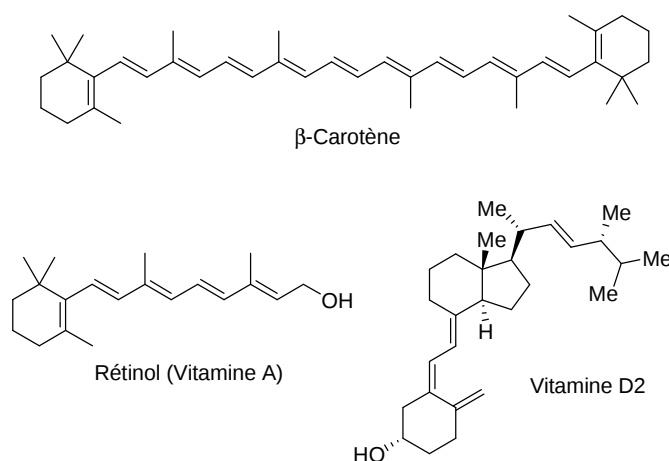


Figure III. 9

Les rétinoïdes comprennent la vitamine A naturelle (ou rétinol, surnommée "*the immortal agent*"), ses métabolites et les éléments qui en dérivent, qu'ils soient naturels ou synthétiques. Il en existe actuellement plus d'un millier. Ce sont des molécules indispensables dans le règne animal puisqu'elles interviennent dans de nombreux processus biologiques comme l'embryogenèse, la reproduction, la différenciation des tissus épithéliaux et

¹⁰³ Hagechika, H.; Shudo, K. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5875.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

surtout la vision.¹⁰⁴ Les rétinoïdes font partie de la grande famille des composés diterpéniques (C₂₀).

A l'échelle moléculaire, les rétinoïdes naturels sont tous constitués de la même structure de base, qui comprend un cycle non aromatique et une longue chaîne polyénique portant un groupement polaire pouvant être un alcool, un ester, un aldéhyde ou un acide suivant les étapes de leur transformation. Par ailleurs, en fonction du métabolisme tissulaire ou de l'exposition au rayonnement solaire, les rétinoïdes peuvent subir des changements de configuration *cis* / *trans* (Figure III. 10).

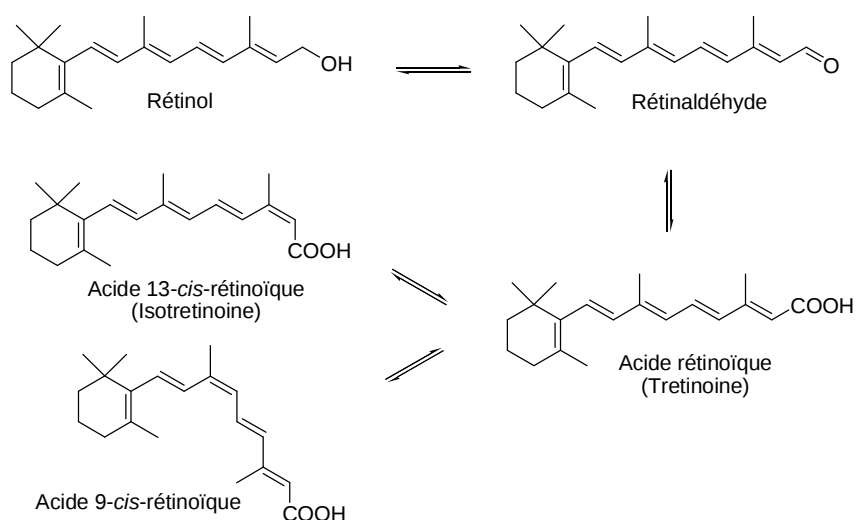


Figure III. 10

Ce changement de configuration est à la base d'un phénomène biochimique particulièrement remarquable : la vue.¹⁰⁵ Dans la rétine de l'œil,

¹⁰⁴ Sporn, M. B.; Roberts, A. B.; Goodman, D. S. *The Retinoids* **1994** Raven Press, New York.

¹⁰⁵ Wald, G.; Brown, P. K. *Science* **1952**, 127, 222. Prix Nobel **1967**.

le pigment visuel est la rhodopsine contenue dans les bâtonnets. Ce pigment est, entre autres, composé d'une protéine, l'opsine, à laquelle se lie une molécule de rétinal (Figure III. 11). Dans son état initial, c'est l'isomère Z en C11 qui épouse parfaitement la cavité du site actif de l'opsine. Lorsqu'un photon de longueur d'onde adéquate atteint la rétine cette double liaison isomérise, provoquant un changement de structure important de l'opsine. Cette modification structurale entraîne l'émission d'un signal nerveux vers le cerveau. Le retour à l'état initial a lieu grâce à une séquence de réduction en rétinol, suivie d'une réoxydation en rétinal. Remarquons que l'étude de la durée de ces réactions d'isomérisation du complexe rétinal-opsine, évaluée à quelques dizaines de femtosecondes, a valu à Ahmed Zewail le prix Nobel de chimie en 1999.

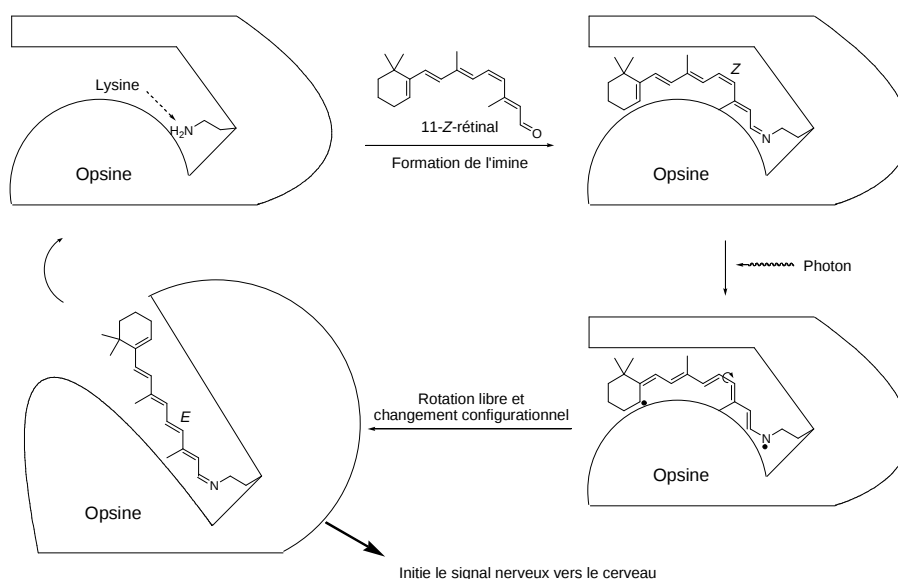


Figure III. 11

Chapitre III. Synthèse de polyènes

L'homme étant incapable de synthétiser la vitamine A, il doit se la procurer par son alimentation, soit sous forme de rétinol ou d'esters rétinoliques contenus dans le lait, les laitages, le jaune d'œuf ou le foie (principalement le foie de poisson), soit sous forme de caroténoïdes présents dans divers légumes et fruits, dont certains sont des provitamines A. Le principal caroténoïde parmi la soixantaine de précurseurs de la vitamine A connus actuellement est le β -carotène. Dès lors, les apports en vitamine A dans la nourriture quotidienne des sociétés occidentales sont la plupart du temps suffisants. Il n'en est pas de même dans bon nombre de pays en voie de développement. On estime qu'à l'heure actuelle de 9 à 10 millions d'enfants de par le monde souffrent de cécité due à une carence en vitamine A et que 5 à 10 % des enfants habitants les pays pauvres montreraient des signes de déficience. On comprend donc aisément l'importance de disposer de méthodes de synthèse en grandes quantités de rétinol afin de subvenir aux besoins de ces populations. C'est pourquoi la première synthèse industrielle de rétinol développée par Isler est considérée comme l'une des plus grandes avancées industrielles de l'après-guerre.¹⁰⁶ A l'heure actuelle, une grande proportion de la production de vitamine A mondiale est utilisée comme complément alimentaire pour animaux (bovins, poissons, etc.). Ainsi, en 1994, la production annuelle avoisinait les 3.000 tonnes par an, représentant un chiffre d'affaire de 360 millions de dollars, réparti principalement entre les firmes BASF, Roche et Sanofi-Aventis.¹⁰⁷

Finalement, remarquons qu'alors que la vitamine A est d'une importance cruciale pour la vision dans le règne animal, elle joue un rôle bien différent

¹⁰⁶ Isler, O.; Huber, W.; Ronco, A.; Kofler, M. *Helv. Chem. Acta* **1947**, 30, 1911.

¹⁰⁷ Mercier, C.; Chabardes, P. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1509.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

chez de nombreuses bactéries.¹⁰⁸ Ainsi, chez *Halobacterium halobium*, la photoisomérisation du 13-*trans*-rétinal en 13-*cis*-rétinal, lié à la bactériorhodopsine, entraîne un déplacement de protons à travers la membrane bactérienne, ce qui permet par la suite la production d'énergie.

Dans le domaine pharmaceutique, d'autres rétinoïdes sont produits à grande échelle, essentiellement dans le domaine dermatologique. Le rôle principal des rétinoïdes en dermatologie est dû à leur action sur la croissance et la différenciation tissulaire, en l'occurrence celle des épithéliums. Leur efficacité thérapeutique dans les maladies de la peau a été une découverte révolutionnaire en dermatologie, comparable à celle des corticostéroïdes. Ainsi, depuis plus de 40 ans, les rétinoïdes sont employés pour le traitement de l'acné (Trétinoïne[®], Roaccutane[®]), du psoriasis (Suriatane[®]), des troubles de la kératinisation et du vieillissement cutané (Figure III. 12).

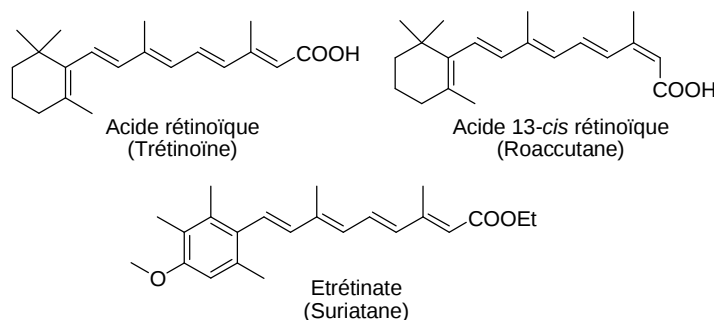


Figure III. 12

Outre les rétinoïdes et les caroténoïdes, les motifs polyéniques se retrouvent également dans de nombreuses molécules naturelles, dont plusieurs exemples ont déjà été évoqués dans les chapitres précédents. On

¹⁰⁸ Stoeckenius, W. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *10*, 337.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

peut y ajouter également des antibiotiques (Filipine¹⁰⁹ et Erythrokyrine),¹¹⁰ des agents immunosuppresseurs (Acide pseudotriénique),¹¹¹ des anticoagulants (Tétrafibrine),¹¹² etc. (Figure III. 13).

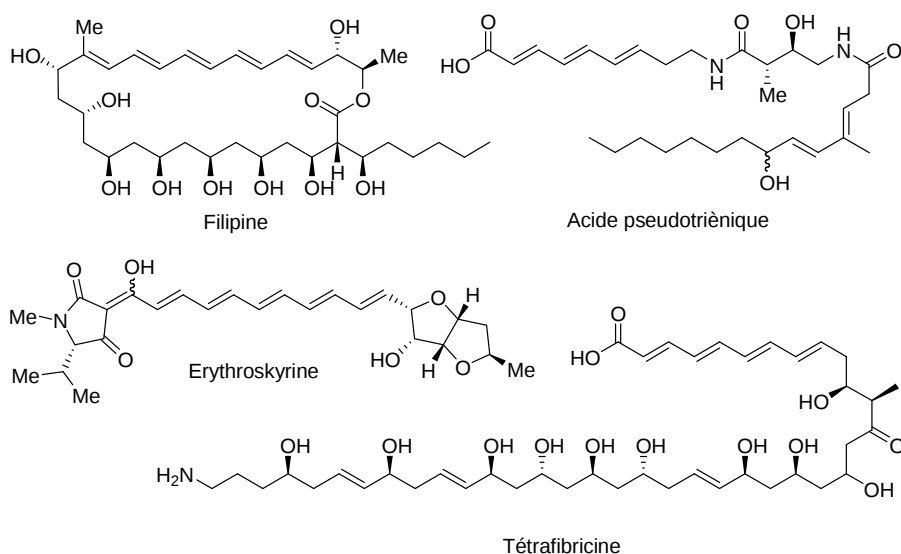


Figure III. 13

Si de nombreux polyènes sont présents dans des composés naturels, on en retrouve également dans bien d'autres matériaux et applications. Ainsi, grâce à la délocalisation des électrons à travers le système conjugué, les polyènes se sont avérés être d'excellents substrats pour les transferts d'énergie et d'électrons. Comme l'a montré Jean-Marie Lehn, des polyènes de type

¹⁰⁹ Whitfield, G. B.; Brock, T. D.; Ammann, A.; Gottlieb, D.; Carter, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4799.

¹¹⁰ Beutler, J. A.; Hilton, B. D.; Clark, P.; Tempesta, M. S.; Corley, D. G. *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 562.

¹¹¹ Pohanka, A.; Broberg, A.; Johansson, M.; Kenne, L.; Levenfors, J. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1380.

¹¹² Kamiyama, J.; Umino, T.; Fujisaki, N.; Fujimori, K.; Satoh, T.; Yamashita, Y.; Ohshima, S.; Watanabe, J.; Yokose, K. *J. Antibiot.* **1993**, 46, 1039.

"push-pull" **211** trouvent des applications dans le domaine de l'optique non-linéaire, de l'électronique moléculaire et dans des systèmes de génération d'énergie imitant la photosynthèse (Figure III. 14).¹¹³

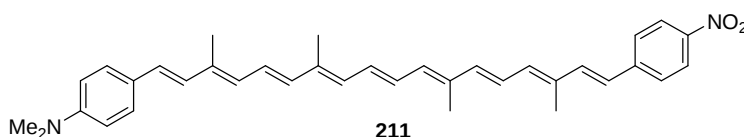


Figure III. 14

Citons, par exemple, une application toute récente : les OLEDs. Ces dernières années, les LEDs ("*Light-Emitting Diodes*"), ou diodes électroluminescentes, ont pris une place prépondérante dans notre vie quotidienne.¹¹⁴ Les LEDs ont trouvé un nombre impressionnant d'applications, allant du témoin lumineux d'appareils électriques aux phares des voitures. Leur gros avantage est leur rendement lumineux qui dépasse de très loin celui des ampoules traditionnelles. Ainsi, Los Angeles, première ville au monde à se doter d'un éclairage public par électroluminescence, devrait réduire ses émissions de CO₂ de l'équivalent de 40.500 tonnes de carbone par an.

Les OLEDs ("*Organic Light-Emitting Diodes*"), ou diodes électroluminescentes organiques, constituent une avancée plus récente qui utilise des semi-conducteurs organiques pour générer de la lumière (Figure III. 15). Les couches de semi-conducteurs sont entourées d'une anode et d'une cathode qui permettent d'appliquer une tension électrique qui entraîne

¹¹³ Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1304.

¹¹⁴ Brédas, J.-L.; Beljonne, D.; Coropceanu, V.; Cornil, J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4971.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

la production de lumière. Chaque pixel d'un écran OLED est constitué de trois diodes électroluminescentes juxtaposées : une rouge, une verte et une bleue.

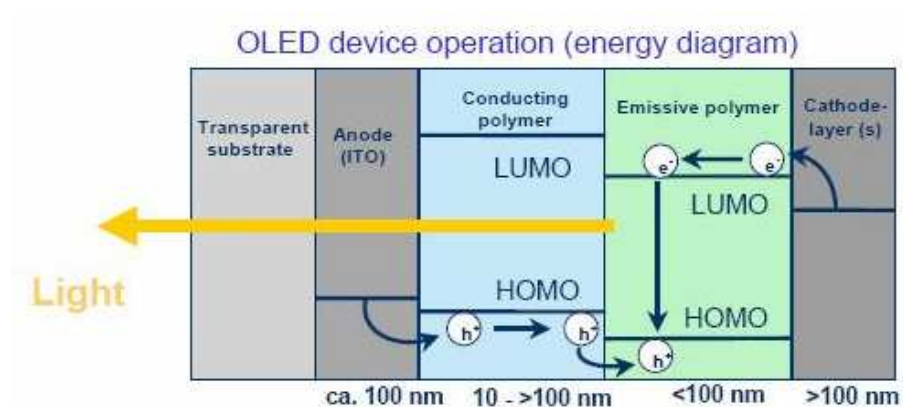
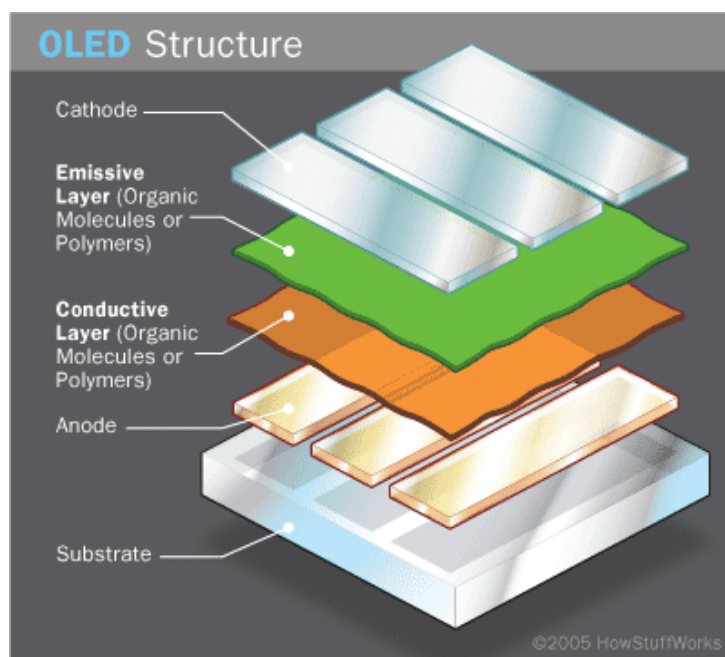


Figure III. 15

Cette nouvelle technologie repose sur la découverte et le développement de polymères organiques conducteurs, notamment polyéniques, qui valurent le Prix Nobel de chimie en 2000 à Shirakawa.¹¹⁵ Plus récemment, des polymères polyinsaturés tels que le PPV (polyphénylène vinylène) et ses dérivés se sont montrés très efficaces pour la production de lumière, ce qui a ouvert la porte à de nouvelles applications pour ces composés (Figure III. 16).¹¹⁶

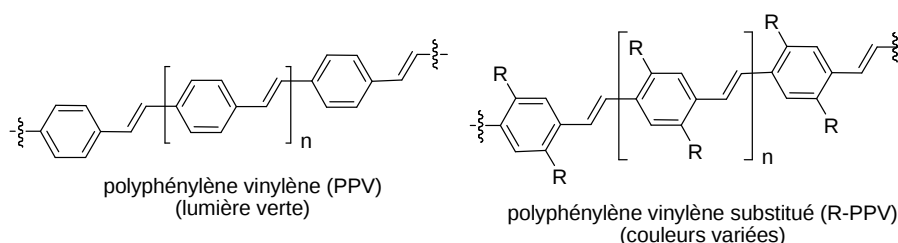


Figure III. 16

Cette nouvelle technologie permet de réduire encore l'épaisseur nécessaire pour un écran et trouve déjà sa place dans la fabrication d'écrans de petite taille comme sur les téléphones portables ou les appareils photo numériques. La miniaturisation permet de réaliser des diodes dont l'épaisseur est 200 fois plus fine que celle d'un cheveu. Les écrans utilisant cette technologie permettent également une économie de 40 % par rapport aux écrans à cristaux liquides classiques (LCD), pourtant déjà peu gourmands, tout en bénéficiant d'un temps de réponse 1.000 fois plus rapide. Peu à peu, les écrans OLEDs commencent à remplacer les écrans LCD et les

¹¹⁵ Chiang, C. K.; Park, Y. W.; Heeger, A. J.; Shirakawa, H.; Louis, E. J.; MacDiarmid, A. G. *Phys. Rev. Lett.* **1977**, 39, 1098.

¹¹⁶ Burroughes, J. H.; Bradley, D. C.; Brown, A. R.; Marks, R. N.; Friend, R. H.; Burn, P. L.; Holmes, A. B. *Nature* **1990**, 347, 539.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

écrans plasmas de nos télévisions et de nos ordinateurs. Certains écrans sont déjà commercialisés et leur épaisseur ne dépasse pas 3 millimètres (Figure III. 17). L'un des intérêts de cette nouvelle manière de générer de la lumière est qu'il est possible de déposer les polymères semi-conducteurs et électroluminescents sur une matrice transparente, laissant augurer les applications les plus folles : vêtements changeant de couleur à souhait ou faisant défiler des messages, emballages qui affichent des messages relatifs au produit contenu, *etc.*

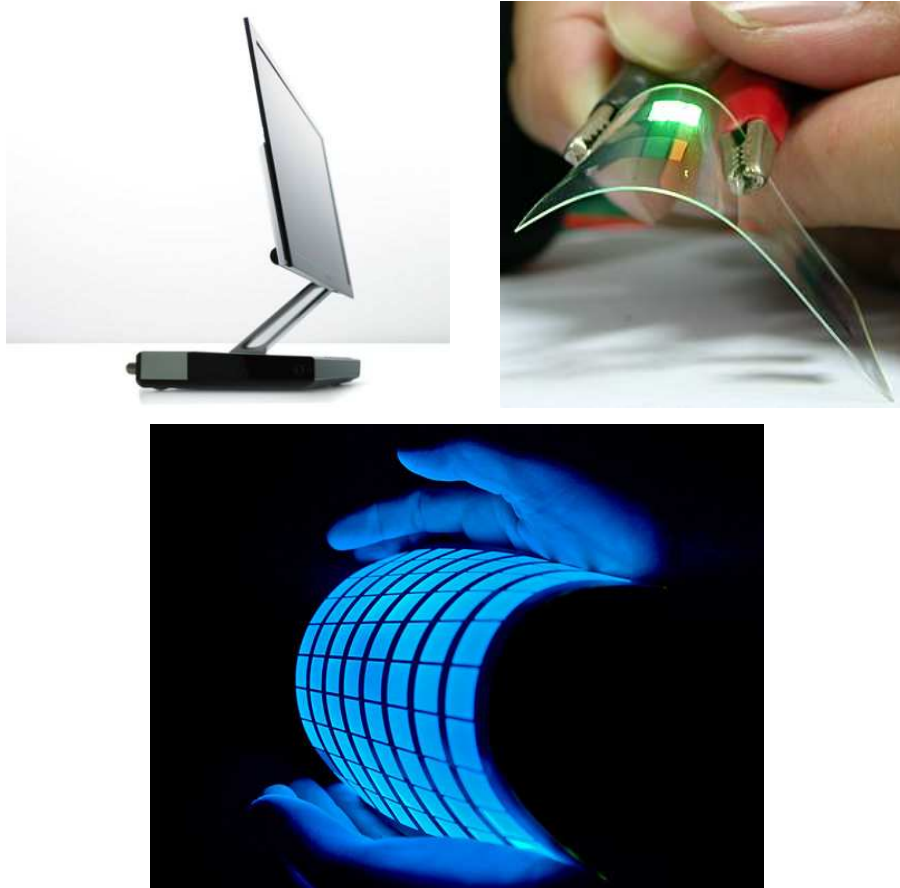


Figure III. 17

Nous avons discuté ici de l'importance des alcènes, et des polyènes en particulier, tant pour leur potentiel synthétique que comme élément structurel de base permettant de multiples applications. Afin de pouvoir étudier et développer de nouvelles applications pour les composés oléfiniques et polyoléfiniques dans le futur, de nouvelles méthodes d'assemblage des doubles liaisons et des polyènes, dans des conditions les plus douces possibles et de manière régio- et stéréocontrôlée doivent impérativement être explorées. Durant les dernières décennies, de très nombreuses recherches ont permis des avancées considérables dans la synthèse de ces composés sensibles. Nous allons donc donner un aperçu des méthodes dont nous disposons à l'heure actuelle pour construire ces doubles liaisons carbone-carbone, et plus particulièrement, les systèmes polyéniques.

III.3. Méthodes générales de synthèse de polyènes

La création de doubles liaisons carbone-carbone est une des transformations les plus importantes en chimie organique de synthèse. Un nombre incalculable de stratégies ont donc été développées pour générer des alcènes, stratégies qui pourraient tout naturellement mener à la synthèse de polyènes. En pratique, les approches qui ont été établies de longue date sont toujours abondamment utilisées, tant en synthèse totale que dans le domaine industriel.¹¹⁷ Toutefois, de nouvelles méthodologies sont apparues durant les deux dernières décennies et se révèlent redoutablement efficaces.

En théorie, il existe deux approches principales pour synthétiser un polyène. Soit on envisage de connecter les différents fragments en générant une double liaison (oléfination, méthode A, Figure III. 18), soit on couple

¹¹⁷ Soukup, M.; Spurr, P.; Widmer, E. *Carotenoids. Volume 2 : Synthesis*, **1996**, Birkhäuser Verlag Basel.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

des fragments vinyliques en créant de nouvelles liaisons simples carbone-carbone (méthode B).

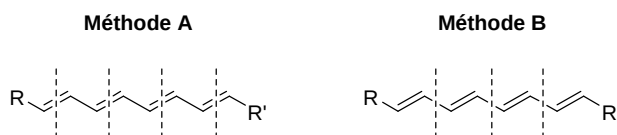


Figure III. 18

Historiquement, la méthode A a été bien plus largement utilisée et ce n'est que depuis l'avènement de la chimie des couplages organométalliques que la seconde méthode a pu être développée.

III.3.1. Synthèse par réaction d'oléfination, méthode A

Les stratégies les plus connues et les plus utilisées pour la préparation d'alcènes sont sans conteste les méthodes d'oléfination connective, qui reposent sur l'utilisation d'un fragment carbonylé et d'un autre réactif possédant une fonction (FG = *Functional Group*) permettant de stabiliser un anion (Figure III. 19). La préparation d'un alcène par cette méthodologie donne toujours le choix entre deux approches rétrosynthétiques, la décision finale étant souvent guidée par l'accessibilité des précurseurs.

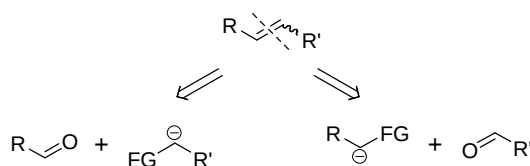


Figure III. 19

Lorsque l'on souhaite appliquer une méthode d'oléfination pour construire un substrat polyénique, il faut utiliser au moins un partenaire qui

porte au minimum une double liaison en position allylique (Figure III. 20). On remarque que pour la synthèse d'une fonction triénique **224**, pas moins de six possibilités s'offrent à nous. Et ce nombre ne fait qu'augmenter avec le nombre d'insaturations à synthétiser.

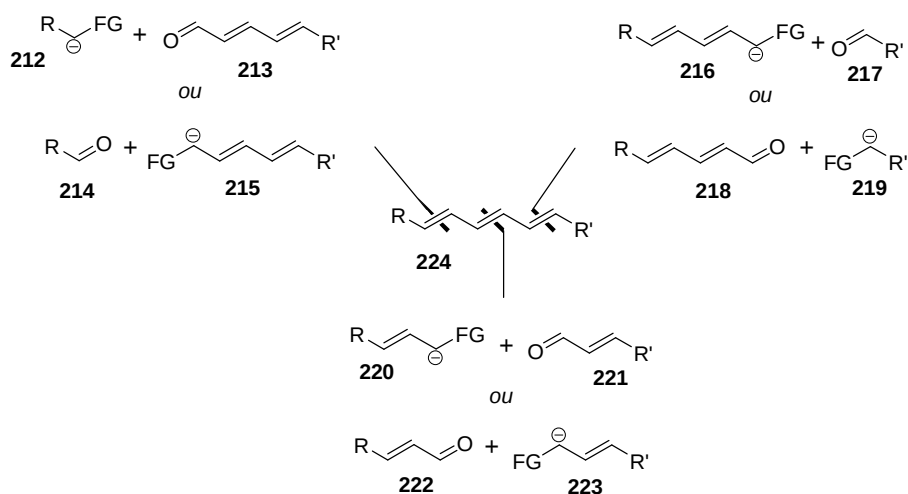


Figure III. 20

La convergence des méthodes d'oléfination a l'avantage de minimiser la longueur de la synthèse et d'offrir la possibilité de modifier rapidement les divers partenaires mis en jeu lors de la réaction. Les points cruciaux à prendre en compte lors du choix de l'une de ces méthodes sont le contrôle de la géométrie de la double liaison formée, la disponibilité des réactifs et la compatibilité des conditions réactionnelles avec les fonctions présentes. Un des atouts des méthodes d'oléfination est qu'elles sont largement documentées, ce qui rassure le chimiste de synthèse qui peut reposer sa stratégie sur les nombreux acquis du passé.

III.3.1.1. Réaction de Wittig

$$\begin{array}{c}
 \text{R} \text{---} \text{CH} \text{= P(Ar)}_3 \\
 \text{225}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{R}^1 \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}^2 \\
 \text{226}
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{R} \text{---} \text{CH} \text{= C(R}^1\text{)(R}^2\text{)} \\
 \text{227}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{O=P(Ar)}_3 \\
 \text{228}
 \end{array}$$

$\text{R}^1 = \text{alkyle, aryle}$
 $\text{R}^2 = \text{alkyle, aryle, H}$

L'obtention de l'oléfine *E* ou *Z* dépend du type d'ylure engagé. Ainsi, les ylures dont la charge négative n'est pas stabilisée réagiront sous contrôle cinétique et mèneront majoritairement à l'alcène *Z*. *A contrario*, les ylures pouvant stabiliser la charge négative réagiront sous contrôle thermodynamique et génèreront préférentiellement l'alcène de géométrie *E*.¹¹⁹ Cependant, cette stabilisation de l'ylure aura pour conséquence une réactivité fortement diminuée.

¹¹⁸ (a) Wittig, G.; Rieber, M. *Ann.* **1949**, 562, 187. (b) Wittig, G.; Schollkopf, U. *Ber.* **1954**, 87, 1318. (c) Pour une revue, voir : Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.

- 158 -

Chapitre III. Synthèse de polyènes

en pseudo-ionone par réaction aldol avec de l'acétone. Cet intermédiaire est traité en conditions acides pour fournir la β -ionone, à laquelle on additionne du vinyl-Grignard pour donner un alcool allylique **229**. Cet alcool est aisément converti en phosphonium **230**. La réaction de Wittig qui s'ensuit met en œuvre un aldéhyde α,β -insaturé **231** pour fournir directement le rétinol sous forme d'acétate, utilisable tel quel dans l'industrie alimentaire.¹²⁰

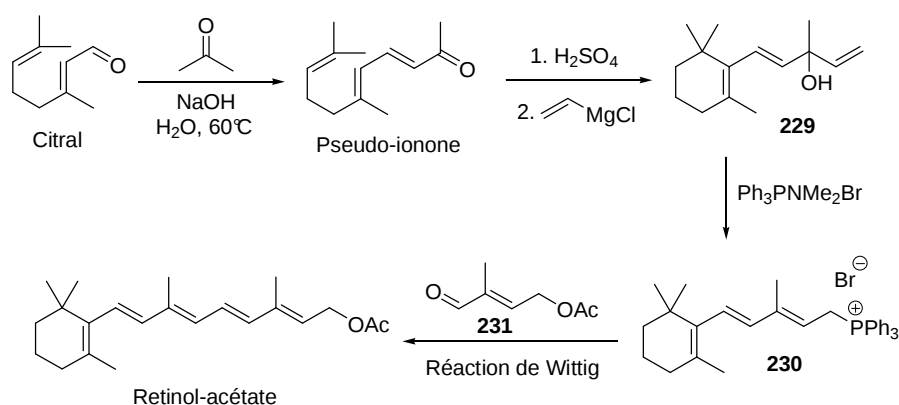


Figure III. 22

Il s'agissait alors de l'une des toutes premières applications industrielles de la réaction de Wittig.

Une méthodologie similaire est également utilisée par BASF pour préparer de multiples tonnes de β -carotène (Figure III. 23).¹²¹

¹²⁰ Pommer, H.; Nürrenbach, A. *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 527.

¹²¹ Paust, J. *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 45.

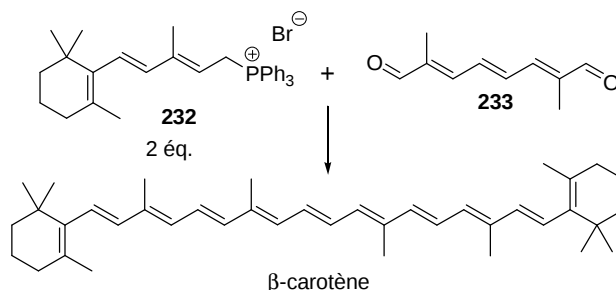


Figure III. 23

Il faut cependant noter que la réaction de Wittig souffre d'un défaut important, à savoir la production d'oxyde de triphénylphosphine. A grande échelle, l'obtention de ce déchet difficilement valorisable peut se révéler être un problème majeur.

III.3.1.2. Réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)

La réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons permet de pallier au manque de réactivité des ylures stabilisés qui, dans les conditions de Wittig classiques, conduisent aux oléfines *E*. Pour ce faire, l'utilisation d'un phosphonate **234** en lieu et place d'un sel de phosphonium augmente suffisamment la nucléophilie de l'anion, tout en maintenant un excellent contrôle de la géométrie (Figure III. 24).¹²²

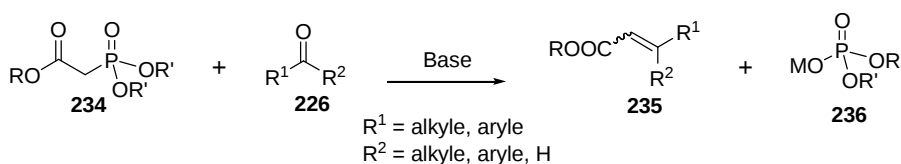


Figure III. 24

¹²² Wadsworth, W. S. Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

La réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons a été abondamment exploitée dans le cadre de la synthèse de polyènes. Avant l'avènement récent des nouvelles méthodes de couplage organométallique, il s'agissait même de la méthode de choix. A l'heure actuelle, elle reste d'ailleurs compétitive étant donné l'accès aisé aux produits de départ requis.

La synthèse de la Roxaticine, un macrocycle polyénique, proposée par Mori, illustre parfaitement la complémentarité des réactions de Wittig et d'Horner-Wadsworth-Emmons (Figure III. 25).¹²³ L'utilisation des réactifs de Vedejs¹²⁴ **237** et **242** permet de générer le triène **239** et le tétraène **244** par réaction de Wittig avec des rapports *E* / *Z* de 1 / 2. Il est donc nécessaire de réaliser une photoisomérisation en présence de I₂ afin d'obtenir les composés polyinsaturés complètement *trans*. A l'inverse, la réaction HWE menant à l'ester insaturé **240** ne fournit que l'isomère *E* avec un excellent rendement. A nouveau, la réaction HWE permettant de joindre le fragment polyénique **245** et le fragment polyhydroxylé **246** s'effectue avec un contrôle total de la géométrie *E* / *Z*. Il convient toutefois de maintenir le produit obtenu à l'abri de la lumière afin d'éviter toute isomérisation du système insaturé. Une macrolactonisation de Yamaguchi et la déprotection des différents groupes protecteurs mènent finalement à la Roxaticine.

¹²³ Mori, Y.; Asai, M.; Kawade, J.-I.; Furukawa, H. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5315.

¹²⁴ Vedejs, E.; Bershas, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1359.



- 162 -

toutefois que la réaction de Wittig mène généralement à l'oléfine *Z* tandis que la réaction de HWE fournit majoritairement l'alcène *E*, ce qui rend les deux approches particulièrement complémentaires.

III.3.1.3. Réaction de Wittig-Horner

Une autre variante de la réaction de Wittig est la réaction de Wittig-Horner.¹²⁵ Similaire à la HWE, la Wittig-Horner se base sur la stabilisation de l'anion généré à l'aide d'un oxyde de phosphine. La réaction de cet anion avec un carbonyle mène généralement à l'isomère *E*.

A nouveau, si l'oxyde de phosphine ou le fragment carbonylé porte une double liaison, le produit sera un diène. La réaction de Wittig-Horner a été mise à profit par le groupe de Smith dans la synthèse totale de la Milbémycine β 3 (Figure III. 26).¹²⁶ Une optimisation de la base utilisée a été nécessaire pour obtenir à la fois un bon rendement et une sélectivité *E* : *Z* satisfaisante.

¹²⁵ Horner, L.; Hoffmann, H. M.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499.

¹²⁶ Schow, S. R.; Bloom, J. D.; Thompson, A. S.; Winzenberg, K. N.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2662.

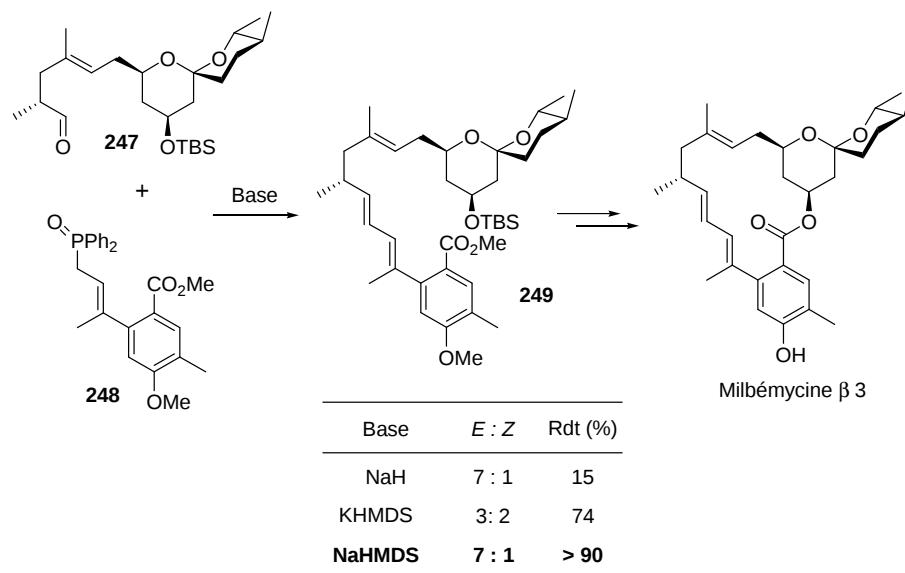


Figure III. 26

III.3.1.4. Réaction de Peterson et variantes

L'oléfination de Peterson implique l'addition d'un anion stabilisé par un groupement silylé **250**, généralement le triméthylsilyle (TMS), sur un aldéhyde ou une cétone **251** (Figure III. 27).¹²⁷ Les deux diastéréoisomères **252** et **254** de l'alcool obtenu peuvent être isolés et, souvent, doivent être séparés. Il s'ensuit une élimination stéréospécifique, pouvant être effectuée en milieu acide (*anti*-élimination) ou en milieu basique (*syn*-élimination), menant aux oléfines correspondantes **253** et **255**.¹²⁸

¹²⁷ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780.

¹²⁸ Hudrlik, P. F.; Peterson, D. J. *Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1464.

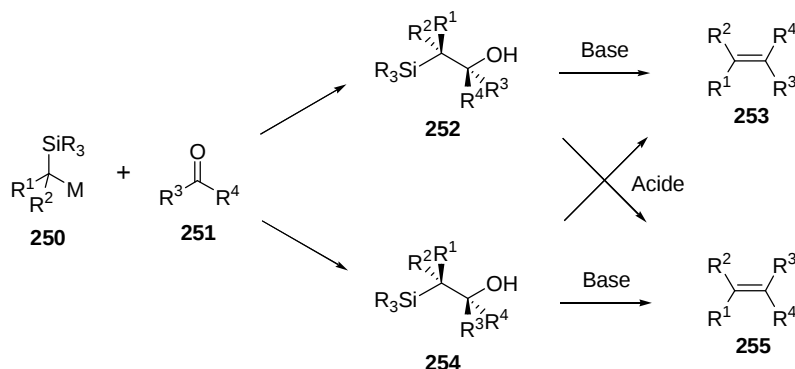


Figure III. 27

Tout comme la réaction de Wittig et ses variantes, l'oléfination de Peterson est une méthode stéréosélective permettant de transformer un aldéhyde ou une cétone en oléfine *E* ou *Z* à volonté.

Les diènes et polyènes peuvent être préparés en utilisant des aldéhydes et/ou des dérivés silylés insaturés. Toutefois, de tels exemples sont rares et la réaction de Peterson ne semble pas être la plus appropriée pour ces cas particuliers.

Citons tout de même une application provenant des laboratoires Kodak, qui utilise la réaction de Peterson pour la synthèse de composés aux propriétés électrochimiques particulières.¹²⁹ Des dérivés de Flavène, tel que le composé **258**, ont la caractéristique assez rare de présenter une seule vague d'oxydation réversible à deux électrons, alors qu'il est plus courant d'avoir deux vagues correspondant chacune à un électron. La préparation de ces composés s'appuie sur une réaction entre l'aldéhyde polyinsaturé **256** et un vinylogue de réactif de Peterson **257**. L'anion de **257** est localisé en

¹²⁹ Chen, C. H.; Doney, J. J.; Reynolds, G. A.; Saeva, F. D. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2757.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

position α du silicium afin de bénéficier de la stabilisation apportée par ses orbitales d et parce que l'anion cyclique serait antiaromatique. L'addition de cet anion sur l'aldéhyde **256** est suivie d'une élimination spontanée menant au polyène **258**.

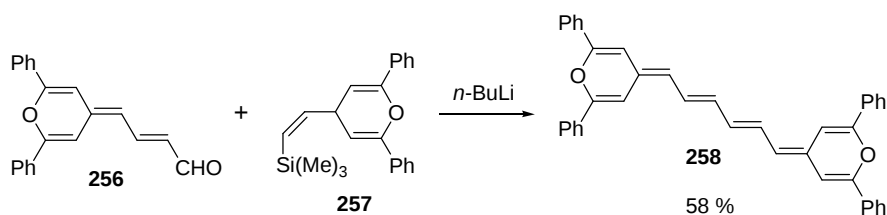


Figure III. 28

III.3.1.5. Oléfination de Julia

Alors que la réaction de Wittig, de Horner-Wadsworth-Emmons et de Peterson utilisent respectivement le phosphore et le silicium pour stabiliser la charge négative du partenaire nucléophile, dans la réaction de Julia, ou Julia-Lythgoe, ce rôle est confié à un atome de soufre.¹³⁰

Contrairement à la réaction de Wittig ou de Horner-Wadsworth-Emmons, la réaction de Julia est une transformation en plusieurs étapes (Figure III. 29). Après l'addition d'un carbanion stabilisé par une sulfone sur un aldéhyde ou une cétone, l'alcoolate généré est estérifié *in situ* ou séquentiellement. Une élimination réductrice stéréosélective, généralement promue par un amalgame de sodium ou par de l'iodure de samarium (II),¹³¹

¹³⁰ (a) Julia, M.; Paris, M.-M. *Tet. Lett.* **1973**, 14, 4833. (b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829. (c) Pour une revue, voir : Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **2002**, 2563.

¹³¹ Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194.

conduit à l'oléfine désirée qui, dans la grande majorité des cas, est exclusivement de géométrie *E*.

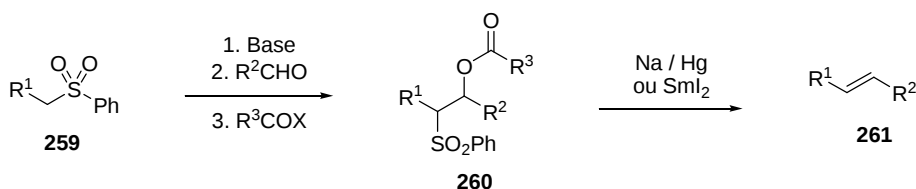


Figure III. 29

Dans le cadre de la synthèse d'oléfines conjuguées, il convient d'engager dans la réaction de Julia une sulfone allylique et/ou un dérivé carbonyle α,β -insaturé. Dans le cas des sulfones allyliques, l'anion délocalisé peut réaliser des additions aux positions α ou γ . Toutefois, de manière générale, ces sulfones allyliques dérivées de sulfones non stabilisées s'additionnent sur les aldéhydes avec de très bonnes α -sélectivités. *A contrario*, les ènones et les énals peuvent subir des additions 1,2 ou 1,4 et il est souvent bien plus complexe d'obtenir de bonnes régiosélectivités dans le cas de ces composés α,β -insaturés.

Afin d'illustrer tout le potentiel de la réaction de Julia pour la synthèse de composés hautement insaturés, nous allons décrire ici la synthèse industrielle du β -Carotène développée par Roche (Figure III. 30).¹³² Deux équivalents de la sulfone allylique **262** sont additionnés sur le dialdéhyde **263** pour générer l'alcoolate **264**. L'équilibre ainsi mis en place peut être déplacé par l'ajout d'anhydride acétique afin d'isoler l'hydroxysulfone acétylée **265**. Le traitement de ce composé en conditions basiques génère un seul isomère de

¹³² Bernhard, K.; Mayer, H. *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 35.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

la disulfone vinylique cristalline **266**. Toutes ces étapes sont réalisées dans le même réacteur avec un rendement global de 85 %. Finalement, un traitement en conditions réductrices particulières,¹³³ permettant d'éviter l'utilisation d'un amalgame au sodium, conduit au β -carotène souhaité avec un excellent rendement de 90 % sur de très grandes quantités.

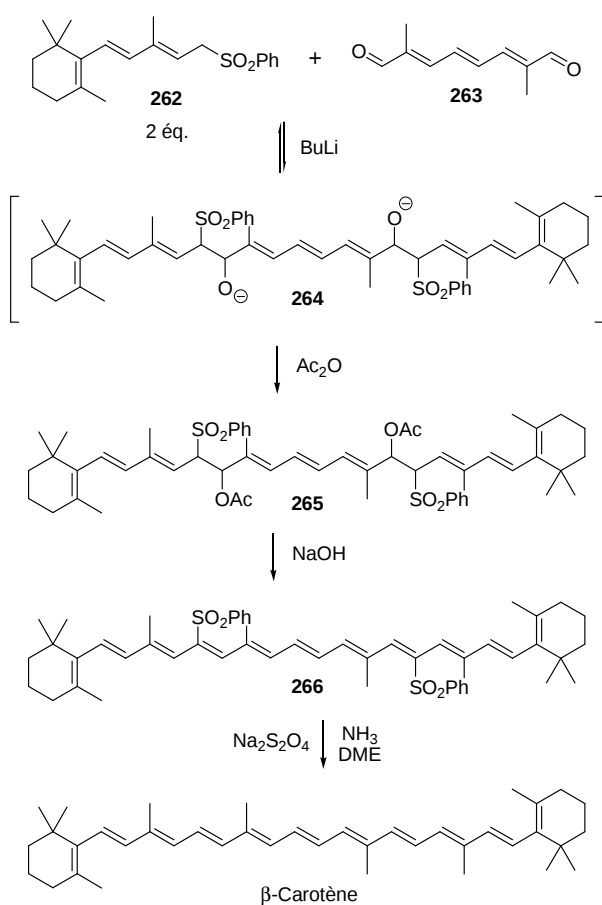


Figure III. 30

¹³³ Onishi, T.; Mori, T.; Suzuki, S.; Takigawa, M.; Yamamoto, K. *Eur. Pat.* **1989** 348 813.

III.3.1.6. Oléfination de Julia-Kocienski

La réaction de Sylvestre-Julia, ou Julia-Kocienski,¹³⁴ permet de s'affranchir de deux étapes par rapport à la réaction de Julia classique. Grâce à l'utilisation d'un groupement hétéroaromatique comme le benzotriazole (BT) en lieu et place du phényle de la sulfone, il n'est plus nécessaire de transformer l'alcoolate **270** en groupe partant car l'élimination se fait spontanément, évitant ainsi l'utilisation de conditions réductrices contraignantes à mettre en œuvre (Figure III. 31). En effet, l'intermédiaire β -hydroxysulfone **270** subi une cascade de réactions. L'addition de l'alcoolate sur l'hétérocycle de la sulfone génère un spirocycle **271**, qui se décompose pour mener au sulfinate **272**. L'élimination finale libère du SO₂, un résidu alcoolate et l'oléfine souhaitée de manière stéréospécifique par élimination *anti*-périplanaire.

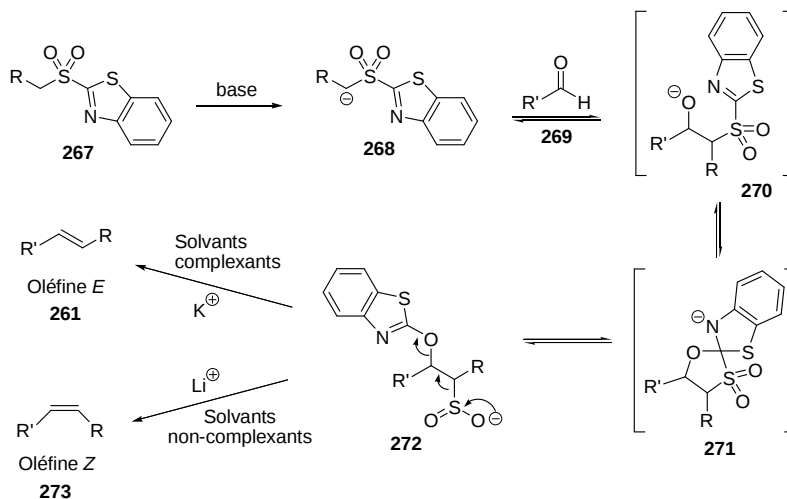


Figure III. 31

¹³⁴ (a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tet. Lett.* **1991**, 32, 1175. (b) Pour une revue, voir : Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

L'étape finale d'élimination étant stéréospécifique, la sélectivité *E* / *Z* de la réaction dépend directement de la diastéréosélectivité de la formation de l'intermédiaire **270**. En plus de pouvoir être effectuée en une seule étape, la réaction de Julia-Kocienski a donc aussi l'avantage de pouvoir mener tant aux oléfines *E* qu'aux alcènes *Z* selon les conditions utilisées. L'emploi de solvants chélatants (DME, THF / HMPA, *etc.*) et de cations mous mèneront généralement aux oléfines *E* en passant par un intermédiaire *anti*-**270**, tandis que l'utilisation de solvants non-chélatants (toluène) et de cations durs conduit le plus souvent aux oléfines *Z* découlant d'un intermédiaire *syn*-**270**.¹³⁵ Notons toutefois que de nombreux contre-exemples sont observés. Les inconvénients majeurs de cette méthode sont d'ailleurs une sélectivité *E* / *Z* souvent moins importante que pour la réaction de Julia et une nécessité d'optimiser les conditions réactionnelles pour chaque nouvelle réaction développée.

Ces dernières années, de nombreux groupements hétéroaromatiques ont été développés afin de favoriser l'un ou l'autre isomère et d'apporter une réactivité accrue (Figure III. 32).¹³⁶

¹³⁵ (a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336. (b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 856. (c) Charrette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10327.

¹³⁶ (PT) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26. (TBT) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett* **2000**, 365. (CF3) Alonso, D. A.; Najera, C.; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 573.

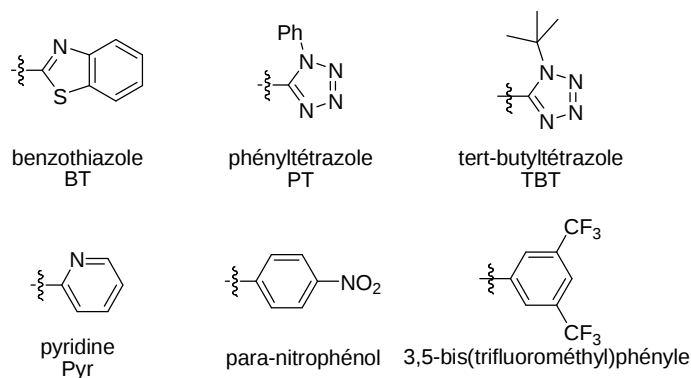


Figure III. 32

La synthèse de la Rapamycine, un immunosuppresseur commercialisé sous le nom de Sirolimus[®], par Kociensky est un parfait exemple des optimisations à faire pour obtenir une réaction de Julia-Kocienski fonctionnant avec la sélectivité géométrique souhaitée (Figure III. 33).¹³⁷ La préparation du triène **276**, un intermédiaire clé dans cette approche, nécessite la formation d'une double liaison carbone-carbone *trans*.

Dans leur première approche, reposant sur le couplage d'une sulfone allylique **275** avec un aldéhyde insaturé **274**, les chercheurs se sont heurtés à une piètre sélectivité, qui plus est, majoritairement en faveur de l'oléfine *Z*.

Une seconde approche mettant en jeu un aldéhyde doublement insaturé **277** et une BT-sulfone **278** a alors été envisagée. Dans ce cas, le passage du sodium au lithium comme contre-ion de la base a permis non seulement d'augmenter drastiquement le rendement observé, mais également d'atteindre un excellent rapport *E* / *Z*, cette fois en faveur de l'isomère souhaité.

¹³⁷ Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285.

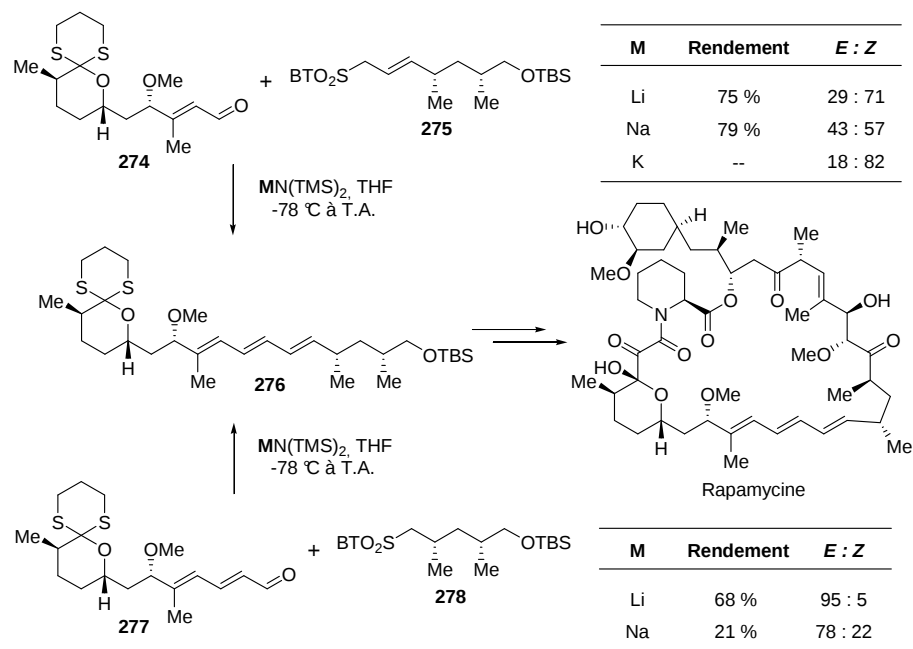


Figure III. 33

III.3.1.7. Métathèse

La réaction de métathèse des oléfines constitue un cas particulier dans cette partie consacrée aux méthodes d'oléfination. En effet, tandis que les réactions de Wittig, Julia et Peterson mettent en jeu des aldéhydes ou des cétones, la métathèse utilise des doubles liaisons carbone-carbone déjà existantes pour en générer de nouvelles.

Bien que relativement récente dans le paysage scientifique, la métathèse des oléfines s'est rapidement imposée comme l'une des méthodes de toute première importance en synthèse organique. Différentes stratégies tirent parti

de la réactivité particulière des catalyseurs au ruthénium (Figure III. 34).¹³⁸ La métathèse croisée (CM = *Cross Metathesis*) permet, de manière connective, de fusionner deux oléfines par un processus intermoléculaire. La fermeture de cycle par métathèse (RCM = *Ring-Closing Metathesis*) met en jeu deux doubles liaisons carbone-carbone présentes sur la même molécule afin de créer un cycle. Finalement, l'ouverture de cycle par métathèse (ROM = *Ring-Opening Metathesis*) mène à un composé portant une oléfine terminale et une oléfine substituée à partir d'un cycle portant une insaturation.

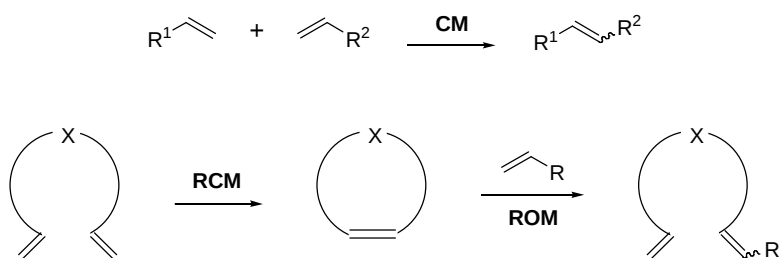


Figure III. 34

Ces dernières années, les applications de cette nouvelle méthodologie dans le cadre de synthèses totales complexes lui ont donné ses lettres de noblesse. Pour preuve, dans la synthèse totale des Lejimalides A à D par Fürstner, la métathèse a permis de contourner de nombreuses difficultés synthétiques rencontrées dans le passé.¹³⁹ L'étape-clé de la synthèse est une RCM (*Ring-Closing Metathesis*) donnant accès au macrocyle à 24 chaînons grâce à l'utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération. Selon le

¹³⁸ Pour une revue, voir : Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360.

¹³⁹ Fürstner, A.; Nevado, C.; Waser, M.; Tremblay, M.; Chevrier, C. Teply, F.; Aïssa, C.; Moulin, E.; Müller, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9150.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

groupement R présent sur l'amine du substrat, menant vers les différents Lejimalides, les rendements sont corrects, voire excellents. Et bien que la réaction soit lente à température ambiante (deux jours), elle conduit à un contrôle total de la géométrie de la double liaison créée.

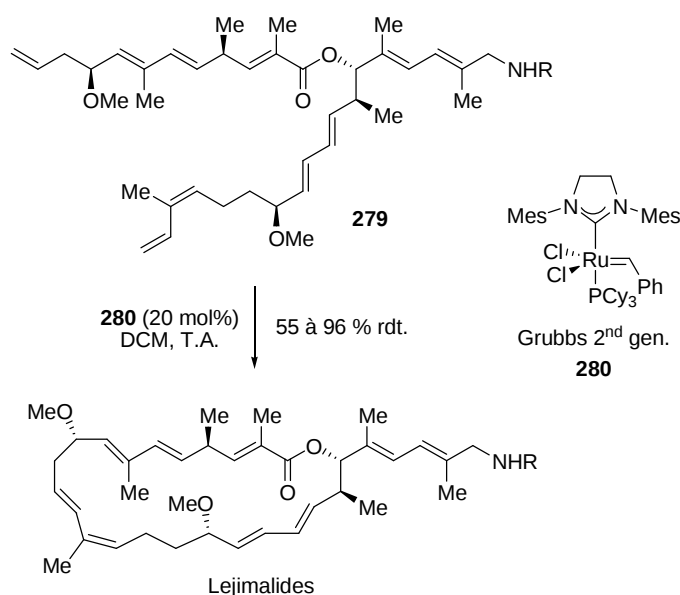


Figure III. 35

Cette transformation est particulièrement remarquable puisqu'elle requiert l'activation sélective de deux doubles liaisons parmi les dix présentes dans le substrat **279**. De plus, les diènes sont réputés capricieux dans ce genre de réaction puisque le catalyseur peut aisément réagir avec la double liaison interne plutôt que la terminale, ce qui mènerait à un macrocyle de taille inférieure. Finalement, notons que les quantités de catalyseur nécessaires sont importantes, principalement en raison du nombre de groupements chélatants présents sur la structure.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

Dans le cadre de la synthèse de composés hautement insaturés, la métathèse croisée, utilisée de manière itérative, s'est avérée être une stratégie de choix.¹⁴⁰ Ainsi, en utilisant à plusieurs reprises le même synthon, il est possible de générer autant de doubles liaisons conjuguées que l'on souhaite. Le groupe de Janine Cossy a récemment mis au point une séquence allylation / acétylation / métathèse croisée / élimination en cascade permettant de préparer pratiquement autant de doubles liaisons conjuguées que l'on souhaite (Figure III. 36).

¹⁴⁰ BouzBouz, S.; Roche, C.; Cossy, J. *Synlett* **2009**, 5, 803.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

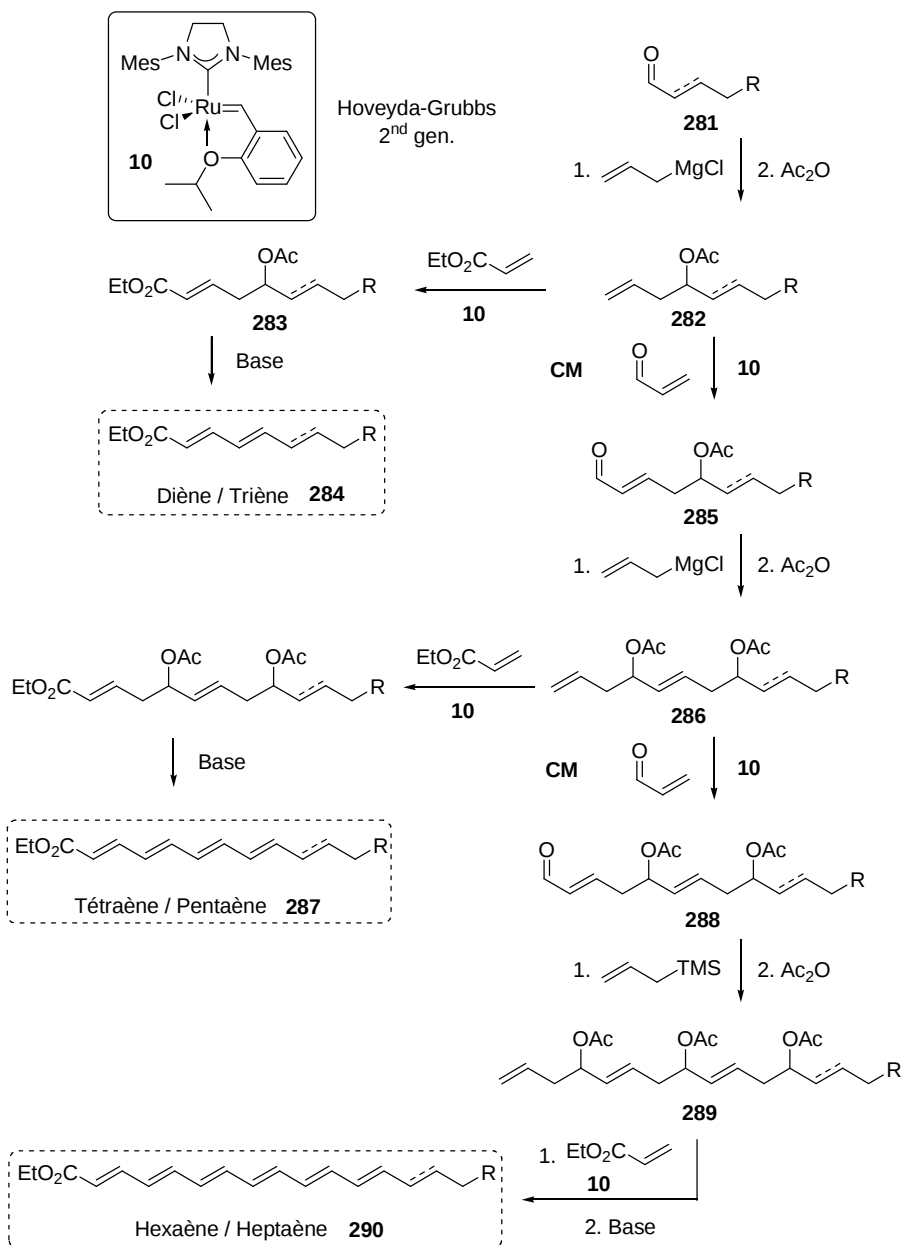


Figure III. 36

Chapitre III. Synthèse de polyènes

Si l'on souhaite préparer un composé avec un nombre pair de double liaison, il convient de commencer la synthèse avec un aldéhyde aliphatique tandis que la synthèse d'un nombre impair de doubles liaisons requiert l'utilisation d'un aldéhyde α,β -insaturé. Chaque réaction d'allylation et de métathèse croisée avec l'acroléine permet de rentrer quatre carbones sur la molécule. Une fois la taille voulue atteinte, il suffit de traiter le produit par une base pour générer le système conjugué par élimination des groupements acétates.

III.3.1.8. Conclusions

Comme nous venons de le voir, les réactions d'oléfination ont été très largement étudiées et appliquées à la synthèse de composés naturels complexes. La connectivité de ces méthodes et la facilité d'accès de leurs réactifs en font des approches de choix. Comme nous l'avons déjà souligné, lorsque l'on imagine une nouvelle voie de synthèse, ce sont principalement les géométries de double liaison désirées et les contraintes d'accès aux réactifs qui conditionnent le choix de la méthodologie mise en jeu.

III.3.2. Réactions de couplage pour la synthèse de polyoléfines, méthode B

La création de liaisons carbone-carbone constitue naturellement une transformation essentielle en chimie organique, puisqu'à la base de toute construction d'une molécule carbonée. Malgré l'apparente simplicité de cette approche, jusqu'au milieu des années 60, seuls les réactifs de Grignard et les organolithiens étaient couramment utilisés pour la formation de liaisons σ par substitution sur des halogénures d'alkyle (carbones sp^3). Bien que les avancées apportées par la chimie des organocuprates ces 30 dernières années aient permis d'étendre le champ d'application de ces transformations, il reste tout de même de nombreuses difficultés et limitations à leur utilisation.

Il a fallu attendre les années 70 pour voir apparaître des méthodes générales et efficaces permettant la création de liaisons entre fragments insaturés, tels que vinyliques, aryles ou alcynyles (carbones sp^2 et sp).¹⁴¹ Depuis lors, une grande variété de réactions de couplage ont été développées et se sont maintenant imposées parmi les stratégies les plus puissantes et les plus utiles en chimie organique.

En 1972, Kumada¹⁴² et Corriu¹⁴³ présentèrent indépendamment des travaux où des réactifs de Grignard pouvaient être couplés avec des halogénures vinyliques ou aromatiques par catalyse au nickel (Figure III.

¹⁴¹ Pour des revues, voir : (a) Rudolph, A. ; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656. (b) Diederich, F.; Stang, P. J.; Bäckvall, J.-E.; Normant, J.-F.; Hiyama, T.; Overman, L. E.; Knochel, P.; Sonogashira, K.; de Meijere, A.; Suzuki, A.; Mitchell, T. N.; Tsuji, J.; Negishi, E. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: A. De Meijere, F. Diederich), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

¹⁴² Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.

¹⁴³ Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.

37). Vers 1975, plusieurs groupes de recherche, Negishi en tête,¹⁴⁴ ont découvert l'utilité du palladium pour réaliser de nombreux couplages différents. Il s'ensuivra un développement rapide de cette nouvelle chimie.

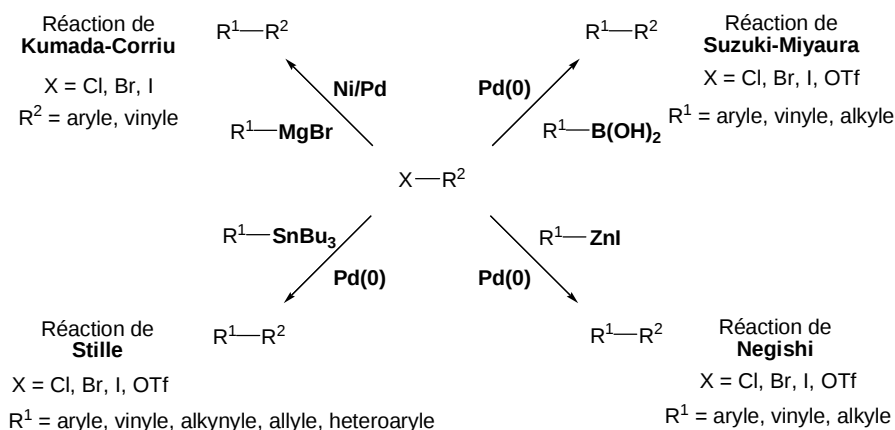


Figure III. 37

Toutes ces réactions se basent sur un mécanisme similaire mettant en jeu une séquence addition oxydante / transmétallation / élimination réductrice (Figure III. 38). La réaction est initiée par l'addition oxydante du métal, à son état d'oxydation zéro, dans la liaison C-X de l'électrophile. Les catalyseurs actifs de loin les plus utilisés sont à base de Ni(0) et Pd(0), tandis que les électrophiles sont principalement des triflates ou des halogénures. De nombreux réactifs organométalliques peuvent être utilisés comme espèce nucléophile : dérivés du bore, de l'aluminium, du cuivre, du zirconium, du silicium, de l'étain, etc.

¹⁴⁴ Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729.

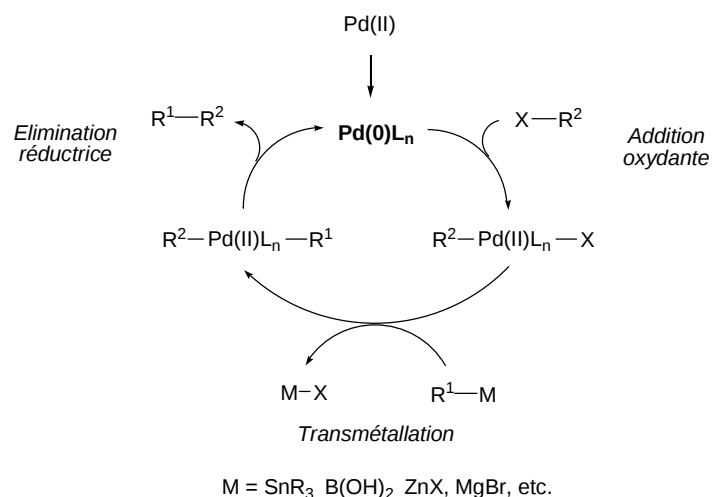


Figure III. 38

Des métaux comme le palladium et le nickel ont joué un rôle central dans le développement de ces réactions de couplage qui se sont révélées efficaces dans de nombreuses synthèses industrielles de produits chimiques à haute valeur ajoutée, tels que des composés biologiquement actifs pour la pharmacie ou des produits à applications agrochimiques. Les exemples en synthèse de produits naturels ne manquent pas non plus. Les avancées réalisées dans l'utilisation du palladium et du nickel peuvent être attribuées à leur polyvalence très étendue et à leur grande tolérance vis-à-vis des groupes fonctionnels. L'efficacité et la sélectivité des réactions catalysées par ces métaux sont très souvent remarquables. Afin d'illustrer ces propos, nous allons reprendre dans les paragraphes suivants les réactions de couplage les plus répandues et les illustrer par des applications à la synthèse de polyènes.

III.3.2.1. Réaction de Mizoroki-Heck

La réaction de Mizoroki-Heck permet de réaliser un couplage entre un halogénure ou un triflate insaturé et un alcène, en présence d'une base et de palladium (0).¹⁴⁵

Les restrictions liées à la nature des réactifs pouvant être engagés dans cette réaction de couplage limitent fortement son champ d'application. S'il n'a pas été largement utilisé pour la synthèse de polyènes, le couplage de Mizoroki-Heck n'en reste pas moins le couplage au palladium qui a joué un rôle précurseur dans ce domaine de la chimie organométallique.

Dans sa synthèse de la Pateamine, le groupe de Pattenden a mis à profit un couplage de Mizoroki-Heck pour leur étape clé de macrocyclisation (Figure III. 39).¹⁴⁶ L'utilisation des conditions développées par Jeffery¹⁴⁷ conduit à la lactone doublement insaturée **292** au départ de l'iodure vinylique et de l'ester insaturé présents sur le composé **291**. La géométrie (2Z,4E) du produit naturel est obtenue avec une bonne sélectivité.

¹⁴⁵ (a) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320. (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1975**, 44, 581.

¹⁴⁶ Câlène, C.; Pattenden, G. *Synlett* **2000**, 11, 1661.

¹⁴⁷ (a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1287. (c) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3051.

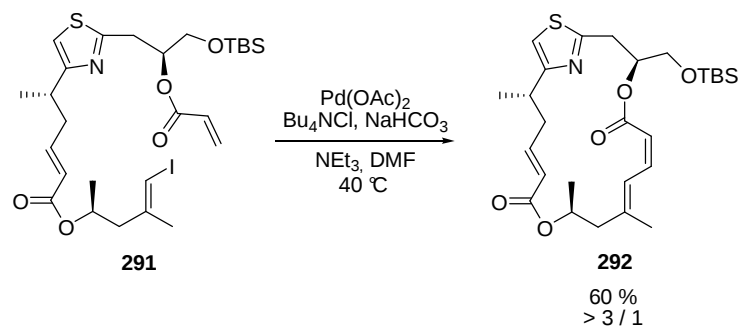


Figure III. 39

III.3.2.2. Couplage de Sonogashira

La réaction de Sonogashira met en jeu un alcyne terminal et un halogénure vinylique ou aromatique.¹⁴⁸ De manière générale, deux métaux sont nécessaires pour réaliser cette transformation : un sel de cuivre (I) et une source de palladium (0). D'un côté, le palladium s'additionne de manière oxydative dans la liaison carbone-halogène, pendant que le cuivre active la triple liaison grâce à la présence d'une base. Les deux partenaires réagissent ensemble pour mener au produit de couplage et régénérer le catalyseur.

La Cicutoxine est un composant majeur de la ciguë aquatique,¹⁴⁹ une plante à la toxicité redoutable, responsable de nombreux décès, principalement des enfants inconscients des dangers qu'ils encourent.¹⁵⁰ La longue chaîne polyacétylénique qui la compose la rend particulièrement attractive pour le chimiste.

¹⁴⁸ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467.
 (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46.

¹⁴⁹ Uwai, K.; Ohashi, K.; Takaya, Y.; Ohta, T.; Tadano, T.; Kisara, K.; Shibusawa, K.; Sakakibara, R.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4508.

¹⁵⁰ Heath, K. B. *Veterinary Human Toxicology* **2001**, 43, 35.

Le groupe de Gung a proposé tout récemment une synthèse de la Cicutoxine tirant profit des avantages de la réaction de Sonogashira, particulièrement adaptée pour la construction de liaison entre un alcène et un alcyne (Figure III. 40).¹⁵¹ L'utilisation de 1,4-diiodo-1,3-butadiène **294** est particulièrement intéressante dans le cadre de la construction de systèmes insaturés. Ce composé est ici utilisé comme fragment central sur lequel viennent se fixer les fragments acétyléniques **293** et **296** par couplage de Sonogashira. Finalement, une réduction régiosélective et une déprotection mènent à la Cicutoxine de manière convergente et efficace.

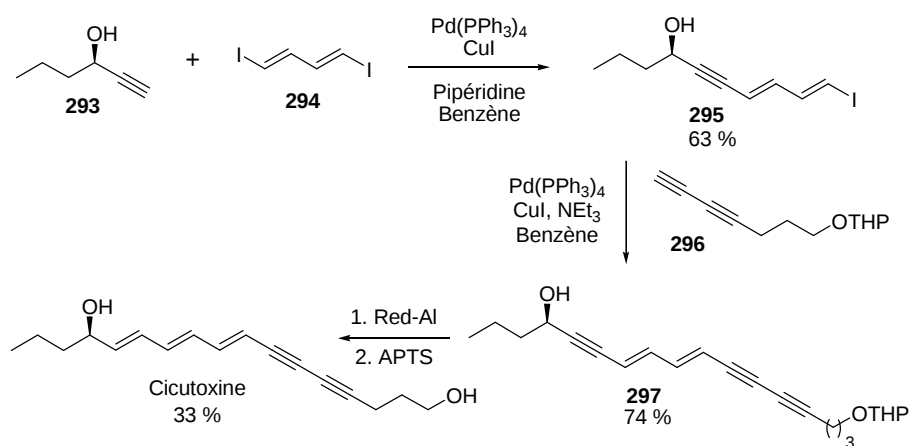


Figure III. 40

¹⁵¹ Gung, B. W.; Omollo, A. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1136.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

III.3.2.3. Couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage de Suzuki-Miyaura a, dans un premier temps, concerné les acides boroniques aromatiques et les halogénures aromatiques en présence de palladium.¹⁵² Depuis, le champ d'application de cette méthode s'est largement étoffé puisqu'il est maintenant également possible de coupler des trifluoroborates de potassium, des ester boroniques ou des boranes de type aromatique, vinylique, propargylique et même aliphatique. Il en est de même pour le partenaire halogéné. Cette grande plage d'application, doublée d'une stabilité, d'une facilité de préparation et d'une très faible toxicité des dérivés borés, en font une méthode de choix.

Lors de la synthèse d'analogues de la vitamine A, utilisés comme modulateurs de la transcription nucléaire, de Lera a mis au point des conditions un peu particulières mais très efficaces pour la synthèse du 9-*cis*-rétinoate d'éthyle (Figure III. 41).¹⁵³ L'iodure vinylique **298** est converti en ester boronique **299** par traitement au *tert*-butyl lithium et addition de B(OMe)₃.¹⁵⁴ De son côté, l'iodure vinylique polyinsaturé **301** s'étant avéré instable, doit être généré au dernier moment par traitement du tétraénylstannane **300** avec de l'iode. Les réactifs **299** et **301** sont alors réunis en présence de Pd(0) et de TlOH pour réaliser le couplage de Suzuki-Miyaura avec un excellent rendement, sans endommager l'oléfine *cis* particulièrement sensible.

¹⁵² (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. (d) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263. (e) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.

¹⁵³ Pazos, Y.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8483.

¹⁵⁴ Maddaford, S. P.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6501.

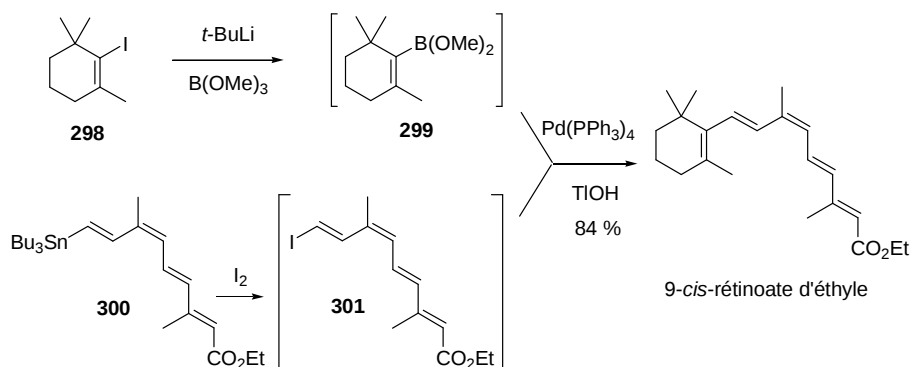


Figure III. 41

On peut s'étonner de voir les auteurs transformer leurs réactifs en composés aptes à réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura, alors que l'iodure vinylique **298** et le vinylstannane **300** pourraient être directement engagés dans un couplage de Kosugi-Migita-Stille. Bien entendu, cela constituait la première stratégie envisagée par les auteurs, mais le manque de réactivité observé pour la réaction de Kosugi-Migita-Stille lorsque l'encombrement stérique augmente, comme ici avec l'iodure vinylique **298**, nécessitait de chauffer le mélange réactionnel, ce qui provoquait une isomérisation de la double liaison *cis*. D'autres études confirment également la plus grande tolérance de la réaction de Suzuki face à l'encombrement stérique des réactifs.¹⁵⁵

¹⁵⁵ Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15123.

III.3.2.4. Couplage de Kosugi-Migita-Stille (KMS)

Les conditions de couplage développées par Kosugi-Migita-Stille couvrent une large gamme de composés de l'étain et d'halogénures.¹⁵⁶ Les nombreuses possibilités qu'offre ce couplage au palladium en ont fait pendant longtemps une méthode de choix. Toutefois, la toxicité de l'étain et les difficultés fréquemment rencontrées pour éliminer les résidus stannylés semblent rebuter un nombre grandissant de chercheurs. Les améliorations apportées aux conditions de la réaction de Suzuki permettent à cette dernière de prendre le dessus sur le couplage de Kosugi-Migita-Stille. Les applications de celui-ci restent néanmoins nombreuses et particulièrement intéressantes d'un point de vue synthétique.

La mise au point de synthons pouvant être appliqués dans de nombreuses stratégies de synthèse différentes est particulièrement prisée. Pour être efficace, un tel réactif se doit d'être facilement accessible et de pouvoir réagir avec un grand nombre de partenaires. Poursuivant un tel but, le groupe de Coleman a développé un réactif de type butadiène hétéro-bis-métallé **302** particulièrement adapté à la construction rapide et versatile de fragments polyinsaturés de manière orthogonale (Figure III. 42).¹⁵⁷ Ce composé bifonctionnel peut être engagé dans des couplages tandem Kosugi-Migita-Stille / Suzuki-Miyaura pour donner accès à toute une série de fragments polyéniques. Dans cet exemple, la partie pentaénique **306** du Lucilactaène est assemblée en seulement deux étapes. La première met sélectivement en

¹⁵⁶ (a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301. (b) Stille, J. K.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636. (c) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. (d) Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73. (e) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1.

¹⁵⁷ Coleman, R. S.; Walczak, M. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2289.

jeu la partie stannylée de **302** dans un couplage de Kosugi-Migita-Stille avec l'iodure vinylique **303**. Un couplage de Suzuki-Miyaura engageant la fonction ester boronique de **304** permet d'introduire un second iodure vinylique **305**.

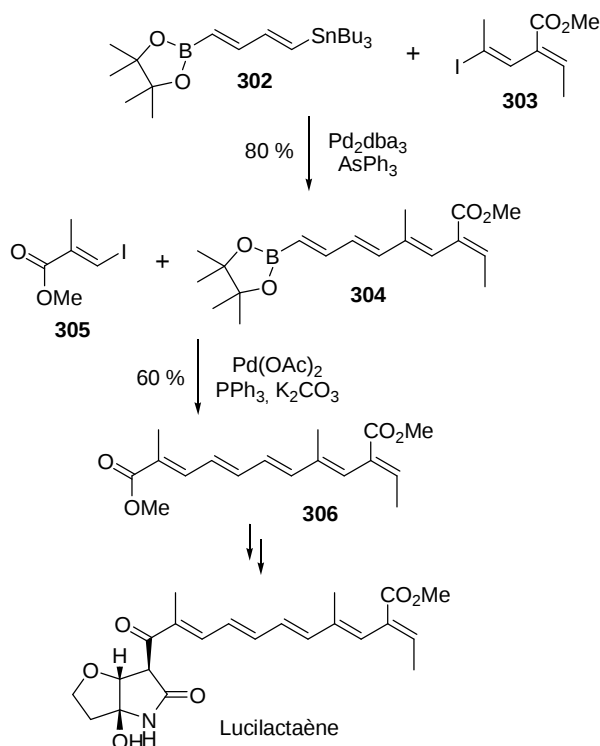


Figure III. 42

Notons que les auteurs ont également pu réaliser les couplages de Kosugi-Migita-Stille et de Suzuki-Miyaura séquentiellement, en une seule étape, avec d'excellents rendements (Figure III. 43). Toutefois, dans ces conditions, de nombreuses restrictions apparaissent quand aux réactifs tolérés.

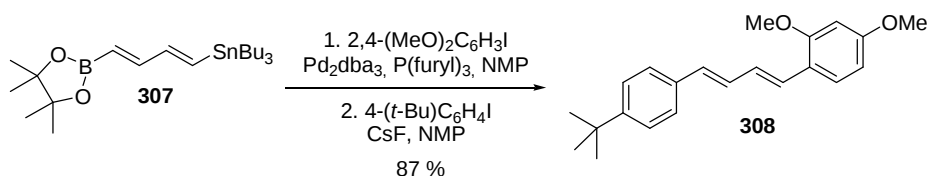


Figure III. 43

III.3.2.5. Couplage de Negishi

Le couplage d'un organozincique et d'un halogénure en présence de palladium ou de nickel afin de créer une nouvelle liaison carbone-carbone a été mise au point par Negishi.¹⁵⁸ Ces conditions s'appliquent à un grand nombre de composés. Ainsi, tant l'espèce électrophile que le zincique peuvent être aliphatiques, aromatiques, allyliques, benzyliques ou propargyliques.

Les conditions de couplage de Negishi ont été appliquées avec succès à la synthèse de composés hautement insaturés. Les recherches du groupe de Lipshutz sur des analogues des rétinoïdes ont conduit à la mise au point de conditions permettant de coupler des organozinciques **311** et **312**, générés à partir de vinylstannanes **309** et **310**, avec des iodures vinyliques **314** ou acétyléniques **313** (Figure III. 44).¹⁵⁹

¹⁵⁸ King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.-I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 693.

¹⁵⁹ Lipshutz, B. H.; Clososki, G. C.; Chrisman, W.; Chung, D. W.; Ball, D. B.; Howell, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4561.

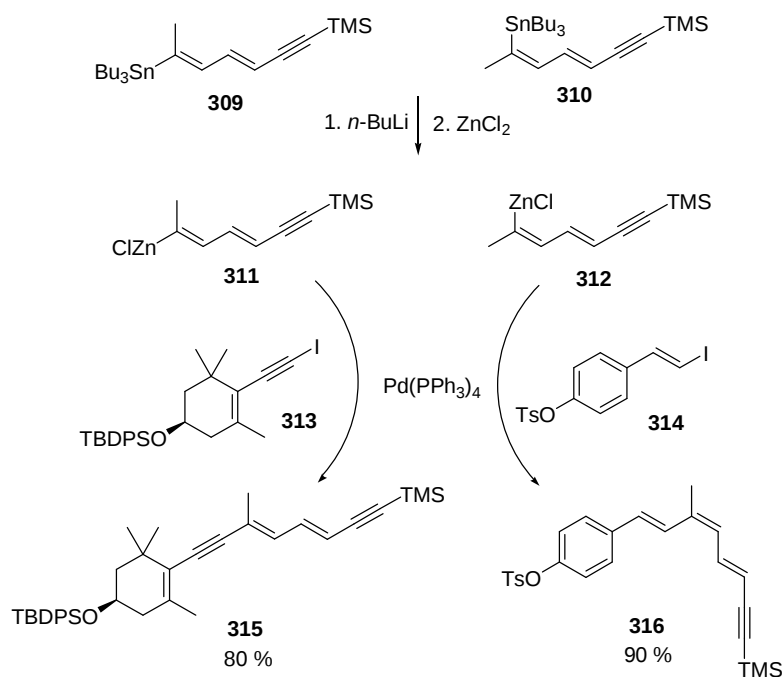


Figure III. 44

Dans ces conditions, l'intégrité de la géométrie des doubles liaisons n'est pas mise en danger, ce qui permet de préparer à souhait des analogues *cis* ou *trans*.

III.3.3. Autres méthodes pour la synthèse de polyoléfines

A côté des deux approches synthétiques principales vers les polyènes détaillées précédemment, il convient également de mentionner d'autres approches rencontrées moins fréquemment. Tandis que les réactions d'oléfination (méthode A) et de couplage (méthode B) sont des processus connectifs, des méthodologies permettant la formation de polyinsaturations au sein d'une molécule existent également. Ainsi, des doubles liaisons conjuguées peuvent être générées par réaction d'élimination,

Chapitre III. Synthèse de polyènes

d'hydrogénation de triples liaisons ou encore par ouverture de cycle (Figure III. 45).

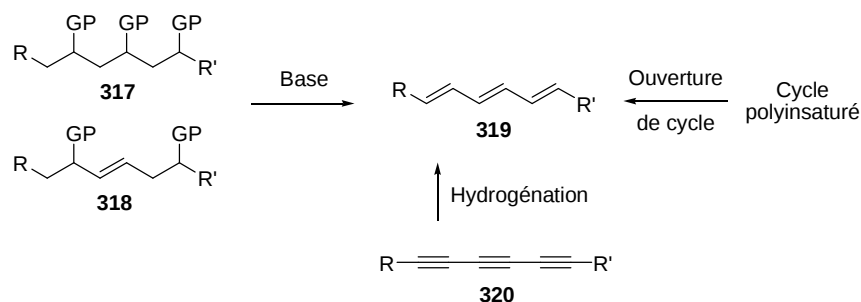


Figure III. 45

Les réactions d'élimination d'ordre 1 ou 2 sont bien connues pour la formation d'alcènes. Il n'est dès lors pas étonnant d'en trouver des applications dans la préparation de systèmes polyinsaturés. Le gain énergétique apporté par la conjugaison est une force motrice non négligeable dans le cadre de ces réactions d'élimination.

Un exemple du groupe de Cossy illustrant parfaitement cette approche a déjà été présenté dans la partie consacrée aux réactions de métathèse (Figure III. 36). D'autres applications reposant sur la même méthodologie ont été décrits récemment par le même groupe (Figure III. 46).¹⁶⁰ Le triacétate **321** est obtenu par une séquence itérative de métathèses / allylations / acétylations. Il est finalement traité par du TBAF, ce qui entraîne une élimination en cascade pour conduire à l'hexaène **322**.

¹⁶⁰ BouzBouz, S.; Roche, C.; Cossy, J. *Synlett* **2009**, 5, 803.

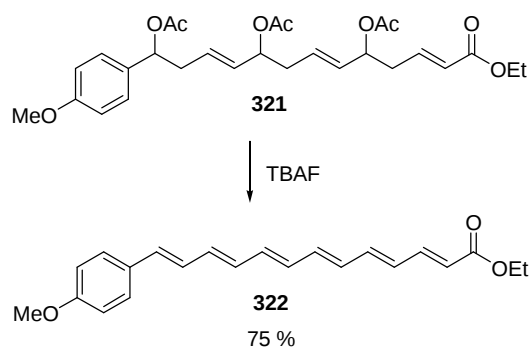


Figure III. 46

L'ouverture de cycles contenant déjà des insaturations pour accéder aux composés polyoléfiniques linéaires est une autre approche connue de longue date. Dans l'exemple ci-dessous, le groupe d'Evans initie sa synthèse de la Roxaticine, un antibiotique macrocyclique, en mettant en œuvre une réaction développée par Anet dans les années 60 (Figure III. 47).¹⁶¹ Le cyclooctatétrène **323** est transformé en bicyclo[4.2.0]octadiène **324** par une fermeture électrocyclique catalysée au mercure (II), comme l'avait montré Cope.¹⁶² Des conditions réductrices conduisent au diol *trans* qui, en présence d'oxygène, subit une fragmentation de cycle oxydative à deux électrons menant au dialdéhyde **325** après isomérisation des doubles liaisons. Ce composé étant particulièrement instable, il sera directement engagé dans la suite de la synthèse pour conduire finalement à la Roxaticine.

¹⁶¹ (a) Anet, R. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 720. (b) Evans, D. A.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10899.

¹⁶² Cope, A. C.; Nelson, N. A.; Smith, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1100.

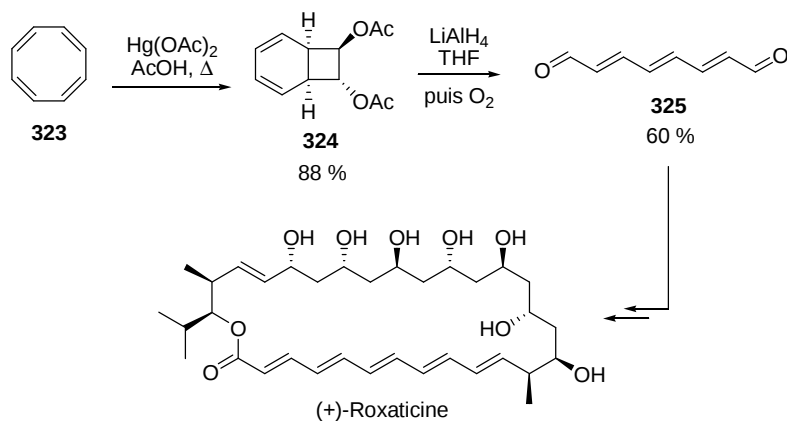


Figure III. 47

La préparation de polyènes au départ des polyalcynes correspondants a également été rapportée. Une hydrogénation partielle des triples liaisons permet effectivement d'obtenir les doubles liaisons conjuguées. Selon les conditions envisagées, les polyoléfines *Z* **327**¹⁶³ ou *E* **329**¹⁶⁴ peuvent être obtenues (Figure III. 48).

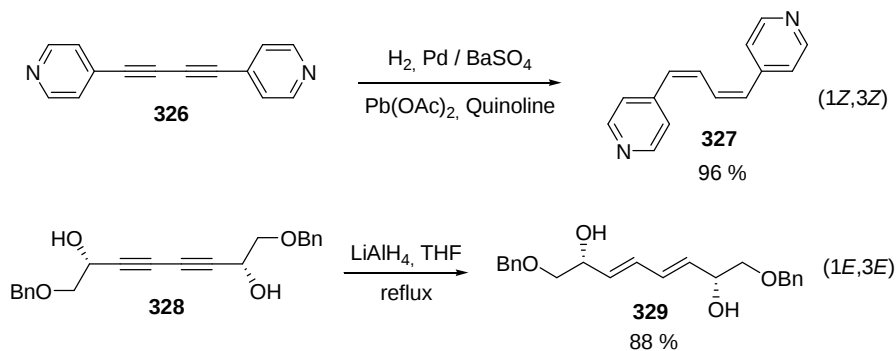


Figure III. 48

¹⁶³ Rodriguez, J. G.; Diaz-Oliva, C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2512.

¹⁶⁴ Takano, S.; Sugihara, T.; Ogasawara, K. *Synlett* **1990**, 8, 453.

Même si ces réactions s'avèrent particulièrement efficaces, leur application en synthèse totale reste peu répandue.

III.3.4. Conclusions

Ce chapitre nous a permis de nous familiariser avec quelques-unes des nombreuses méthodes envisageables pour créer des doubles liaisons carbone-carbone ou de les coupler entre elles. Nous nous sommes concentrés sur le cas particulier des composés polyoléfiniques qui comporte des difficultés spécifiques. Dans ce domaine, nous sommes des témoins privilégiés de la confrontation entre les méthodes plus anciennes d'oléfination et les approches plus récentes de couplage organométallique. A l'heure actuelle, et comme nous allons le voir dans l'exemple qui suit, aucune méthodologie ne comble toutes les attentes et seul un développement constant de nouvelles approches permettra d'améliorer encore les synthèses existantes.

La Périidine est le pigment photosynthétique le plus abondant chez de nombreux organismes. Associée à la Chlorophylle dans un rapport 8 pour 2, elle est un constituant essentiel du complexe PCP (*Peridinin-Chlorophyll-Protein*) permettant la photosynthèse.¹⁶⁵ La Périidine a entre autre été isolée chez le dinoflagellé *Amphidinium carterae* dont nous avons déjà parlé. L'analyse des stratégies des 4 synthèses totales publiées à ce jour illustre parfaitement le choix dont dispose actuellement le chimiste de synthèse lorsqu'il s'attaque à la préparation de composés polyinsaturés complexes (Figure III. 49).

¹⁶⁵ Hofmann, E.; Wrench, P. M.; Sharples, F. P.; Hiller, R. G.; Welte, W.; Diederichs, K. *Science* **1996**, 272, 1788.

Chapitre III. Synthèse de polyènes

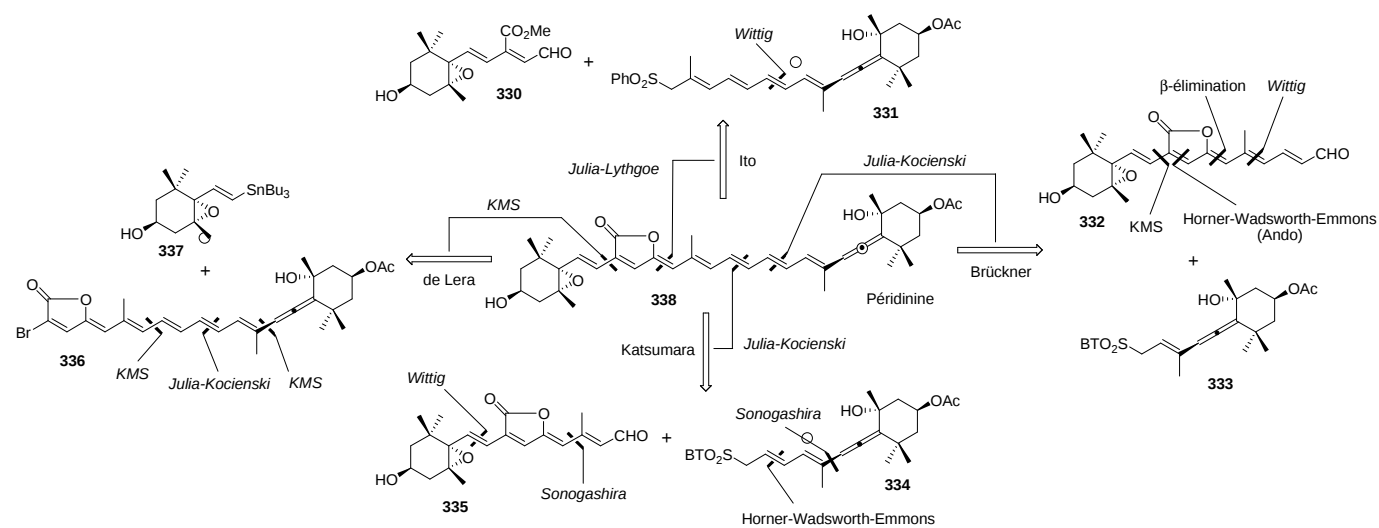


Figure III. 49

On retrouve dans ces 4 synthèses la plupart des réactions de couplage que nous avons abordées dans ce chapitre. Ainsi la stratégie choisie par de Lera repose sur 3 couplages de Kosugi-Migita-Stille et une réaction de Julia-Kocienski.¹⁶⁶ Ito, pour sa part, utilise deux oléfinitions classiques, une de Julia et une de Wittig.¹⁶⁷ Le groupe de Katsumura tire profit d'une réaction de Julia-Kocienski, d'une HWE et d'une Wittig, ainsi que de deux couplages de Sonogashira.¹⁶⁸ Finalement, Brückner utilise un couplage de Kosugi-Migita-Stille, une oléfination de Ando,¹⁶⁹ une simple β -élimination et une réaction de Julia-Kocienski.¹⁷⁰

Au final, la synthèse proposée par de Lera s'avère être de loin la plus efficace, tant en terme de rendement global qu'en terme de sélectivité *E* / *Z* des différentes étapes qui nous intéressent. Mais il s'agit aussi de la synthèse la plus récente et elle tire judicieusement profit des grands progrès réalisés durant la dernière décennie dans la chimie des couplages au palladium.

¹⁶⁶ Vaz, B.; Dominguez, M.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1273.

¹⁶⁷ (a) Yamano, Y.; Ito, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1599. (b) Ito, M.; Yamano, Y.; Sumiya, S.; Wada, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 939. (c) Yamano, Y.; Tode, C.; Ito, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1895. (d) Ito, M.; Yamano, Y.; Tode, C.; Wada, A. *Arch. Biochem. Biophys.* **2009**, *483*, 224.

¹⁶⁸ (a) Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1023. (b) Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Nakano, M.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7949.

¹⁶⁹ Ando, K.; Oishi, T.; Hirama, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745.

¹⁷⁰ Olpp, T.; Brückner, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4023.

Chapitre III. *Synthèse de polyènes*

Chapitre IV. Synthèse des fragments polyoléfiniques des Amphidinols

IV.1. Nouvelles approches vers les polyènes : stratégie

Dans le cadre de nos travaux sur la synthèse totale de l'Amphidinol 3, nous avons été confronté à une structure particulièrement adaptée à la mise au point de nouvelles méthodologies de préparation de polyènes (Figure IV. 50).

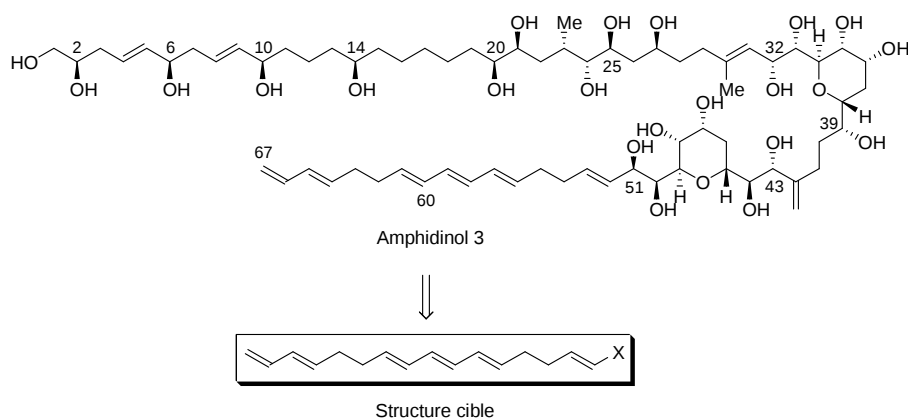


Figure IV. 50

D'un côté, le bras polyoléfinique de l'Amphidinol s'avère être un motif structural particulièrement attractif pour un chimiste de synthèse. D'autre part, les différents groupes s'étant intéressés à sa préparation se sont contentés de reprendre des approches classiques d'oléfination ou de couplage organométallique, comme nous avons pu le voir dans le chapitre consacré aux synthèses de l'Amphidinol.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Dès lors, notre souhait était de pouvoir proposer une alternative aux approches classiques pour la préparation de composés polyinsaturés, qui serait viable, innovante et adaptée au cas particulier de l'Amphidinol, mais également applicable à de nombreux composés triéniques.

Pour ce faire, différentes approches ont été envisagées lors de nos travaux, toutes basées sur des connaissances acquises lors de différents projets développés au sein de notre laboratoire.

IV.2. Préparation des réactifs communs

De nombreux réactifs que nous avons utilisés sont communs aux différentes approches que nous allons détailler dans les pages qui suivent. Dès lors, par souci de simplicité, nous allons décrire brièvement leur synthèse afin de pouvoir, par la suite, se concentrer uniquement sur la méthodologie abordée.

IV.2.1. Synthèses des réactifs d'alkylation

La préparation des électrophiles homoallyliques **339** et **340** a été réalisée avec une grande efficacité au départ de but-3-èn-1-ol **338**, disponible commercialement (Figure IV. 51).

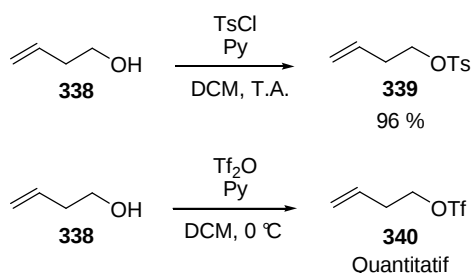


Figure IV. 51

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

L'électrophile bromé correspondant **342** est lui disponible commercialement, mais à un prix jugé excessif (60 € les 5 ml) étant donné les quantités nécessaires. Pour cette raison, il a été préparé par élimination du 1,4-dibromobutane **341**, nettement moins onéreux (90 € les 500 ml) (Figure IV. 52).¹⁷¹ Ces conditions réactionnelles un peu particulières, dans lesquelles le produit formé est distillé au cours de la réaction, nous ont permis de préparer plusieurs dizaines de grammes de bromobutène à moindre coût.

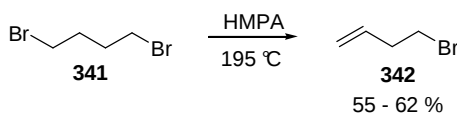


Figure IV. 52

Afin d'accéder aux électrophiles homoallyliques portant une fonction diényle, le sorbate d'éthyle **343** a, dans un premier temps, été déconjugué par protonation cinétique de son énolate (Figure IV. 53).¹⁷² L'ester **344** ainsi obtenu a été engagé dans une réduction au LiAlH₄ menant à l'alcool **345** avec un rendement global de 60 %.

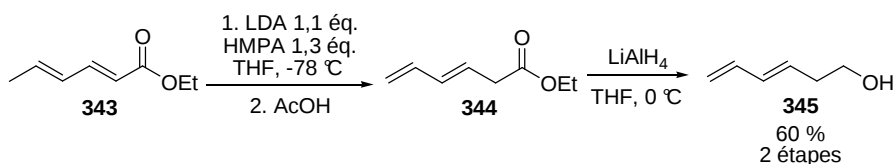


Figure IV. 53

¹⁷¹ Kraus, G. A.; Landgrebe, K. *Synthesis* **1984**, 10, 885.

¹⁷² Stevens, R. V.; Cherpeck, R. E.; Harrison, B. L.; Lai, J.; Lapalme, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6317.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Cet alcool **345** a alors pu être transformé efficacement en agent alkylant, sous forme de tosylate **346** ou de mésylate **347** (Figure IV. 54).

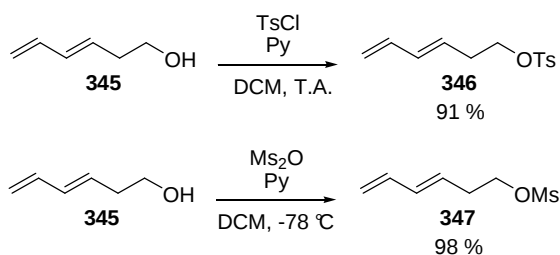


Figure IV. 54

Alternativement, l'iodure homoallylique **348** a été préparé, soit en une étape avec un rendement moyen, soit par l'intermédiaire du mésylate **347**, avec un rendement de 90 % sur deux étapes (Figure IV. 55).

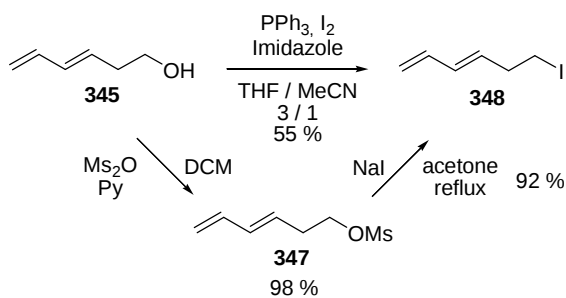


Figure IV. 55

IV.2.2. Synthèses des aldéhydes

L'aldéhyde **132**, portant une fonction diène, a été préparé au départ de divinylcarbinol **39** (Figure IV. 56). Le traitement de cet alcool par du triéthylorthoacétate, à haute température, induit un réarrangement de Johnson-Claisen qui conduit à l'ester **349**.¹⁷³ Celui-ci a été partiellement réduit au DiBAL-H pour générer l'aldéhyde **132**.

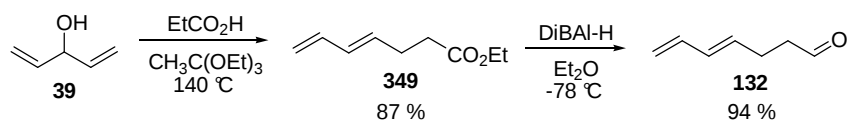


Figure IV. 56

Au départ de pentynol **350**, l'aldéhyde **353** a été synthétisé en deux étapes (Figure IV. 57). Dans un premier temps, la protection sous forme de silane de l'alcyne terminal fut réalisée, avant que l'alcool **352** ne soit oxydé en aldéhyde **353** par réaction de Swern.

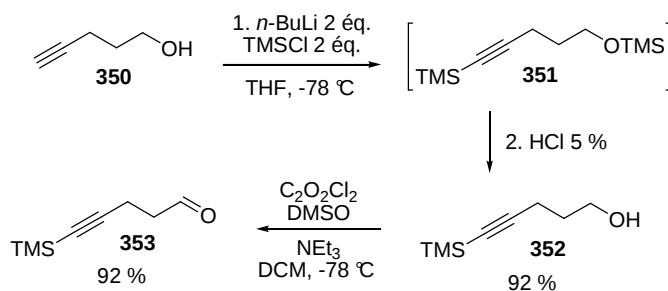


Figure IV. 57

¹⁷³ Baillie, L. C.; Batsanov, A.; Bearder, J. R.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 20, 3471.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

C'est à nouveau au départ du pentynol **350** que nous avons préparé le vinylstannane **355** en deux étapes (Figure IV. 58).¹⁷⁴ Pour ce faire, une hydrostannylation est suivie d'une oxydation de Dess-Martin.

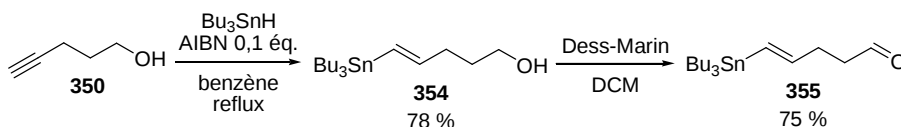


Figure IV. 58

Des conditions d'hydrosilylation développées au sein de notre laboratoire nous ont permis d'accéder au vinylsilane **356**.¹⁷⁵ Le catalyseur utilisé, un carbène de platine, conduit au vinylsilane *trans* exclusivement avec d'excellents rendements. Une oxydation de Swern donne ensuite accès à l'aldéhyde **357**.

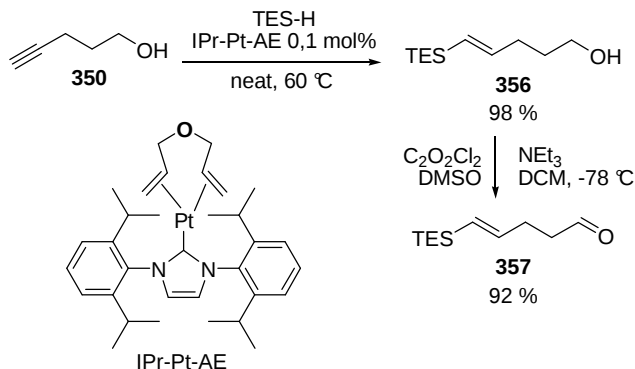


Figure IV. 59

¹⁷⁴ Dussault, P. H.; Eary, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7133.

¹⁷⁵ De Bo, G.; Berthon-Gelloz, G.; Tinant, B.; Markó, I. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1881.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Dans le but de synthétiser l'aldéhyde **360**, le butanediol **358** a été partiellement protégé sous forme de PMB-éther (Figure IV. 60). Une oxydation au PCC permet d'oxyder l'alcool libre résiduel **359** en aldéhyde **360**. Les rendements observés sont relativement modestes, mais ces conditions réactionnelles n'ont pas été optimisées.

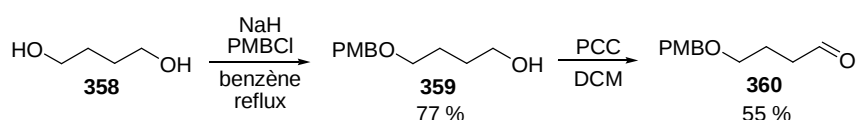


Figure IV. 60

Finalement, l'aldéhyde **364**, porteur d'une fonction sulfone, a été préparé en deux étapes au départ de phénylméthylsulfone **361** et de l'acétal **362**, disponible commercialement (Figure IV. 61). Après le couplage de ces deux composés,¹⁷⁶ l'acétal a été déprotégé dans des conditions au cérium développées dans notre laboratoire.¹⁷⁷

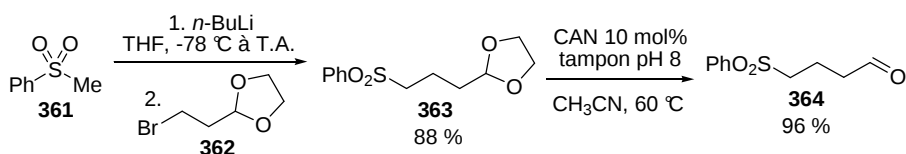


Figure IV. 61

¹⁷⁶ LeBel, N. A.; Balasubramanian, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3363.

¹⁷⁷ Markó, I. E. ; Atès, A. ; Gautier, A. ; Leroy, B. ; Plancher, J.-M. ; Quesnel, Y. ; Vanherck, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3207.

IV.3. Synthèse de première génération

IV.3.1. Stratégie

Dans un premier temps, nous souhaitons développer un synthon permettant un accès facile, rapide et versatile aux fonctions triéniques.¹⁷⁸ En nous basant sur des disconnections au niveau des doubles liaisons extérieures d'un triène **365**, le composé bifonctionnel **367** semblait être une cible de choix (Figure IV. 62).

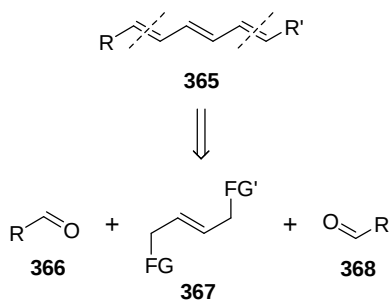


Figure IV. 62

La ou les méthodes d'oléfination que nous choisirons conditionneront les groupes fonctionnels (FG) que portera notre synthon **367**.

L'idée de cette stratégie nous est venue des travaux de Jiri Pospisil sur la synthèse de l'Ambruticine (Figure IV. 63).¹⁷⁹ Dans celle-ci, l'utilisation de la sulfone fonctionnalisée **369** permet de réaliser une première réaction d'oléfination avant que l'alcool protégé ne soit transformé en sulfone hétéroaromatique **373** et qu'une seconde réaction d'oléfination ait lieu.

¹⁷⁸ Avec la participation de Thomas Hermant *Mémoire*, **2007**, UCL.

¹⁷⁹ Pospisil, J. *Thèse de doctorat*, **2006**, UCL.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

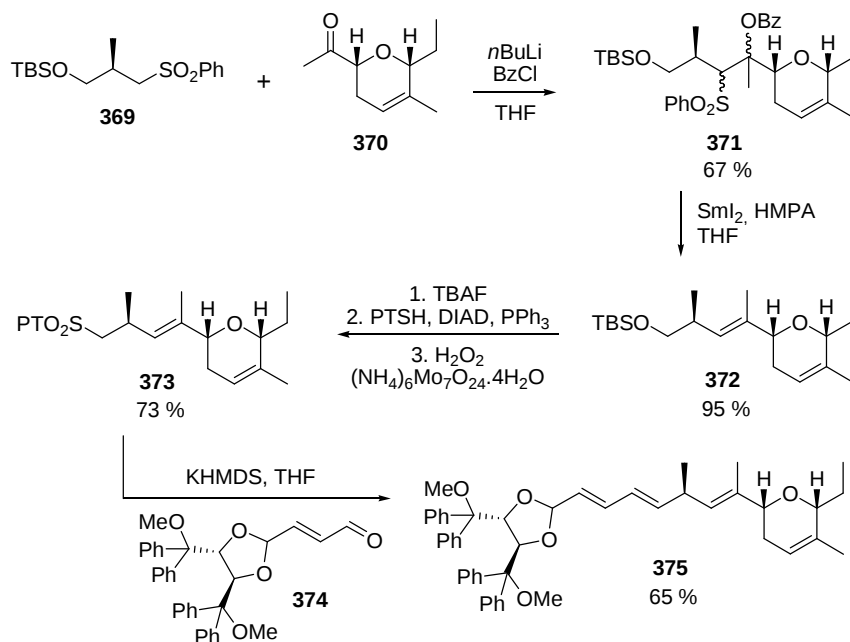


Figure IV. 63

Fort de cette expérience, nous avons naturellement choisi de baser notre approche sur les réactions de Julia, ou de leur variante en une étape Julia-Kociensky.

Afin de mettre au point la méthodologie et de sélectionner le synthon le plus performant, différents réactifs de base, constitués de sulfones allyliques **376** de différents types, et diversement substituées, ont été préparés (Figure IV. 64).

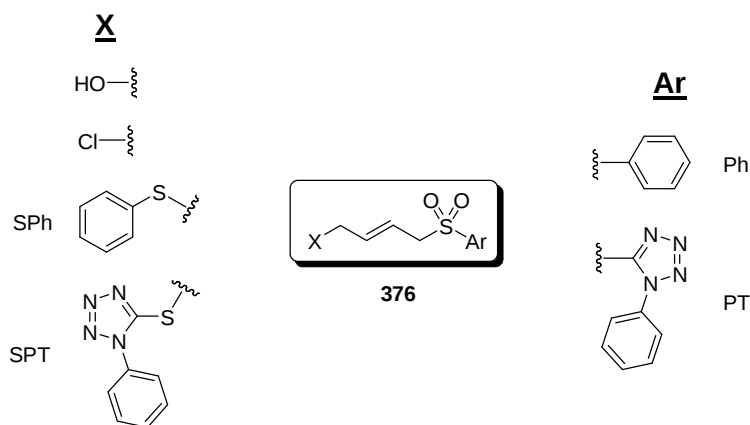


Figure IV. 64

Ces composés **376** peuvent être engagés dans des réactions avec des aldéhydes afin de générer des diènes **378** (Figure IV. 65). Rappelons que l'utilisation du phényle tétrazole (PT), en lieu et place d'un simple phényle, mène directement à la double liaison, s'affranchissant des étapes de benzylation et d'élimination en conditions réductrices.

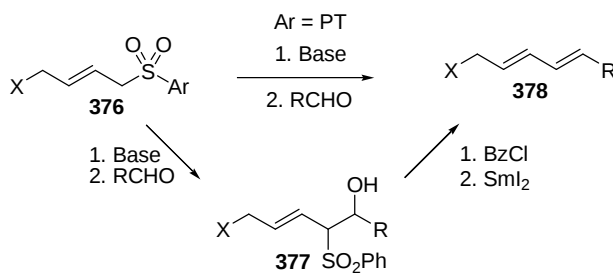


Figure IV. 65

Ensuite, la fonction X peut être convertie en sulfone **380** ou **383** et être engagée à son tour dans une réaction de couplage afin de générer la troisième double liaison du triène **365** (Figure IV. 66).

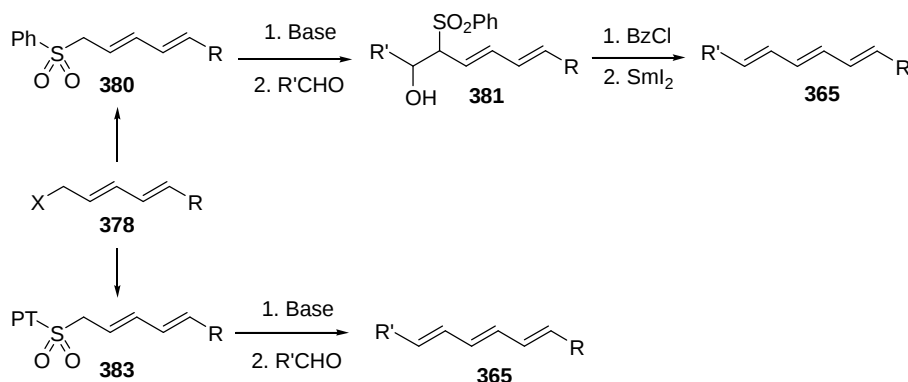


Figure IV. 66

IV.3.2. Préparation de différents alcènes bifonctionnels

Pour avoir un champ d'application aussi large que possible, un réactif se doit, outre d'être efficace, d'être aisément accessible. Différentes approches ont donc été envisagées afin de mener aux divers composés **376** de la manière la plus courte et la plus efficace possible au départ de réactifs commerciaux.

IV.3.2.1. Réactifs de Julia (phénylsulfones)

Les différentes phénylsulfones, destinées à être engagées dans des réactions de Julia, ont été préparées essentiellement à partir du *trans*-1,4-dichlorobut-2-ène **384** disponible commercialement. Dans un premier temps, les mono- et bisulfures **385** et **387** ont été préparés par addition de 1,2 et 2,4 équivalents de thiophénol respectivement (Figure IV. 67). L'oxydation de ces sulfures en sulfones **386** et **388** par de l'eau oxygénée catalysée au molybdène s'avère particulièrement efficace et ne touche en aucun cas à la double liaison.

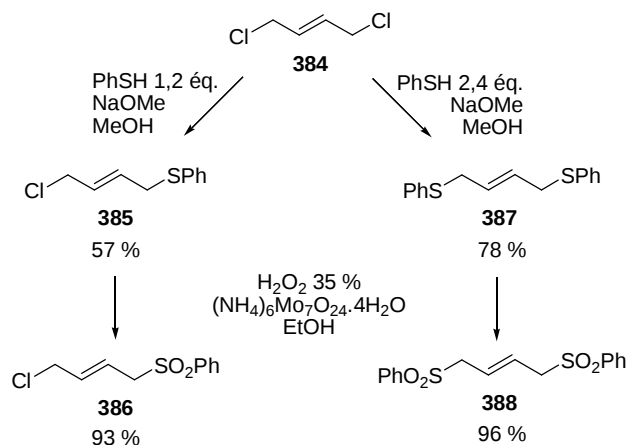


Figure IV. 67

Il faut noter que l'insertion d'un seul thiophénol sur le composé bifonctionnel **384** pour obtenir sélectivement le monosulfure **385** n'a pas été chose aisée et que le rendement reste relativement faible, principalement suite à une double addition du nucléophile conduisant au bisulfure **387**.

La préparation de ces sulfones **386** et **388** a pu être grandement améliorée et raccourcie en utilisant directement le phénylsulfinat de sodium comme nucléophile en présence du composé dichloré **384** (Figure IV. 68).

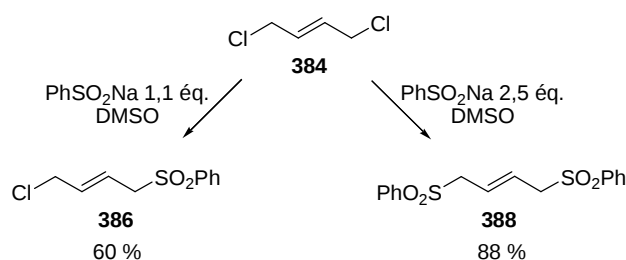


Figure IV. 68

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

La monosulfone **386** est également un précurseur du composé **389**, comportant à la fois une sulfone et un sulfure (Figure IV. 69). En effet, l'addition de l'anion du thiophénol sur le chlorure allylique **386** conduit à **389** avec un rendement moyen.

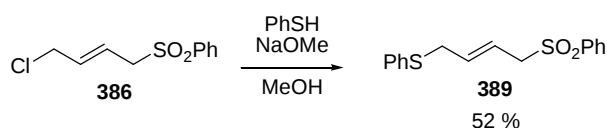


Figure IV. 69

Finalement, la monosulfone **392** portant un alcool allylique a été préparée au départ du 1,3-diène monoxyde **390** (Figure IV. 70). L'addition conjuguée de thiophénol sur cet époxyde allylique se révèle particulièrement efficace en présence de triéthylborane.¹⁸⁰ Ce protocole a permis de préparer plusieurs grammes du sulfure **391**, qui est ensuite oxydé en sulfone **392** dans les conditions déjà rencontrées à plusieurs reprises.

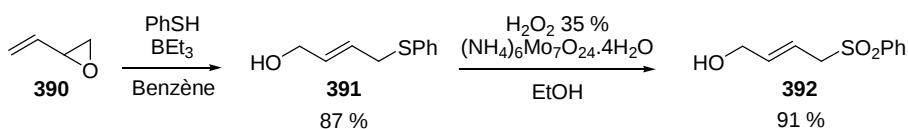


Figure IV. 70

¹⁸⁰ Ichinose, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1988**, 8, 1437.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

IV.3.2.2. Réactifs de Julia-Kociensky (sulfones hétéroaromatiques)

Dans le but de disposer de synthon difonctionnels **376** capables de réaliser des réactions de Julia-Kociensky, différentes sulfones hétéroaromatiques ont également été préparées. Dans un premier temps, c'est à nouveau autour du *trans*-1,4-dichlorobut-2-ène **384** que nos synthèses se sont articulées (Figure IV. 71).

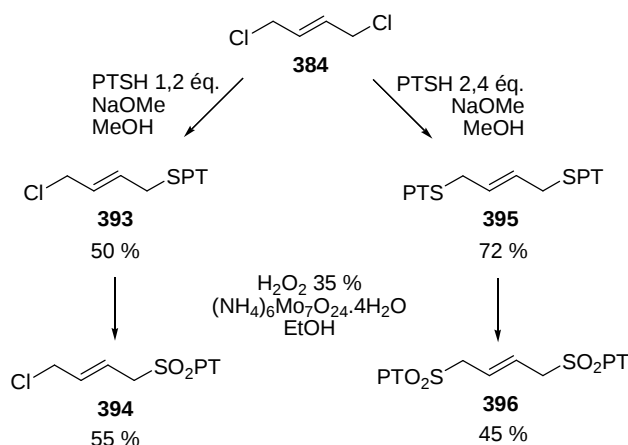


Figure IV. 71

Les rendements observés étant sensiblement moins bons que dans le cas des phénylsulfones, principalement pour l'étape d'oxydation des sulfures en sulfones, nous nous sommes tournés vers une voie de synthèse alternative. L'utilisation de 4-bromocrotonate d'éthyle **397**, également disponible commercialement, comme alternative au composé dichloré **384** nous a permis d'augmenter sensiblement les rendements des différentes réactions (Figure IV. 72). Le prix à payer est par contre une séquence réactionnelle rallongée puisqu'il faut maintenant convertir la fonction ester insaturée **398** en alcool **399** avant d'oxyder le sulfure en sulfone **400**. Toutefois, cette PT-

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

sulfone équipée d'un alcool allylique devrait pouvoir être utilisée telle quelle dans des réactions de Julia-Kociensky, et l'alcool pourrait ensuite être converti en d'autres fonctions de notre choix.

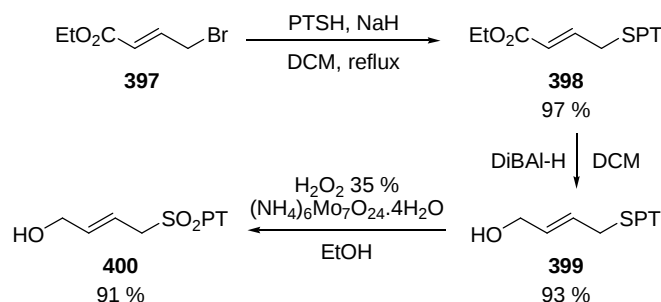


Figure IV. 72

L'alcool **400** peut aussi être directement utilisé pour rentrer une seconde fonction phényltétrazole et conduire au composé bifonctionnel **401** par une séquence mésylation / substitution (Figure IV. 73).

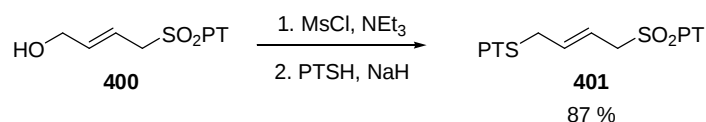


Figure IV. 73

Toute une panoplie de sulfones allyliques, portant un substituant qui devrait permettre une fonctionnalisation ultérieure, a donc été préparée. Ces différents composés sont repris ci-dessous (Figure IV. 74).

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

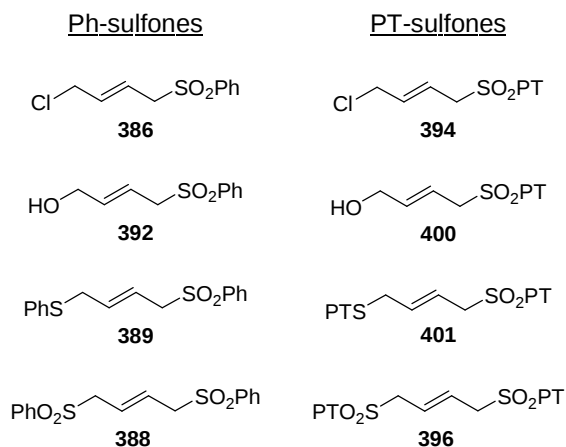


Figure IV. 74

IV.3.3. Résultats

Dans le but d'étudier rapidement le potentiel des différents réactifs préparés **376**, ceux-ci ont été engagés dans des réactions modèles avec des aldéhydes simples (Figure IV. 75). Après formation de l'alcoolate **402**, les sulfones hétéroaromatiques devraient conduire directement aux diènes **404** tandis que les phénylsulfones conduiraient aux composés **403** après traitement au chlorure de benzoyle.

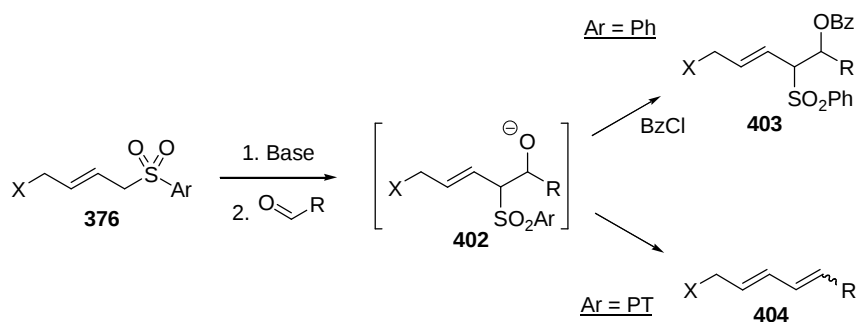
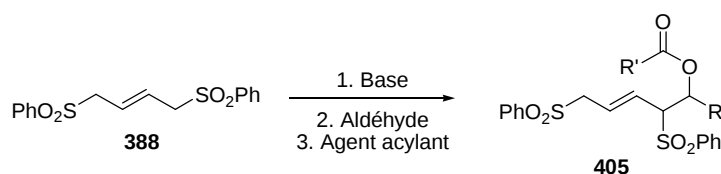


Figure IV. 75

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

IV.3.3.1. Réactifs de Julia (phénylesulfones)

Dans un premier temps, nous avons examiné le substrat portant deux phénylesulfones **388**, celui-ci étant le plus intéressant en vue de préparer des triènes en un nombre minimum d'étapes.¹⁸¹ Différentes conditions réactionnelles ont été étudiées et sont reprises dans le Tableau IV. 1.



Entrée	Solvant	Base (1,1 éq.)	Aldéhyde (1,1 éq.)	Agent acylant (1,2 éq.)	Rdt 405
1	THF	<i>n</i> -BuLi	PhCH ₂ CH ₂ CHO	BzCl	-
2	THF	<i>n</i> -BuLi	PhCH ₂ CH ₂ CHO	NH ₄ Cl	-
3 ^a	THF	KHMDS	PhCH ₂ CH ₂ CHO	BzBr	-
4	THF	<i>n</i> -BuLi	^t BuCHO	BzCl	-
5	THF	LiHMDS	^t BuCHO	BzCl	-
6	DCM	<i>n</i> -BuLi	^t BuCHO	BzCl	-
7	DME	KHMDS	^t BuCHO	BzCl	-
8 ^a	DME	KHMDS	^t BuCHO	BzCl	-
9	DME	<i>n</i> -BuLi	^t BuCHO	Ac ₂ O	-

^a Conditions de Barbier

Tableau IV. 1

¹⁸¹ Hermant, T. *Mémoire*, **2007**, UCL.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Aucune des conditions réactionnelles mises en jeu n'a permis d'observer le produit **405** attendu. Plusieurs problèmes ont été identifiés :

- La faible solubilité de la disulfone **388** dans le THF (entrées 1 à 5), ce qui nous a poussés à utiliser d'autres solvants (DME, DCM).
- La faible réactivité de l'anion allylique généré vis-à-vis des aldéhydes : les conversions observées sont très faibles à -78 °C et différents produits de dégradation apparaissent à plus haute température.
- L'équilibre entre l'anion allylique **406** et l'alcoolate **411** (Figure IV. 76, voie a) est déplacé vers les réactifs grâce à la stabilisation de l'anion allylique, ce qui défavorise la réaction souhaitée.
- Compétition entre l'addition nucléophile de l'anion allylique sur l'aldéhyde (voie a) et la déprotonation de celui-ci (voie b). Le pivaldéhyde a donc également été utilisé afin d'éviter la présence de protons acides (entrées 4 à 9). Des conditions de type Barbier ont également été tentées dans le but de limiter cette réaction secondaire (entrées 3 et 9).
- Le diène **407**, résultant de l'élimination compétitive d'une des fonctions sulfones a été isolé en petites quantités dans la plupart des cas (voie c).

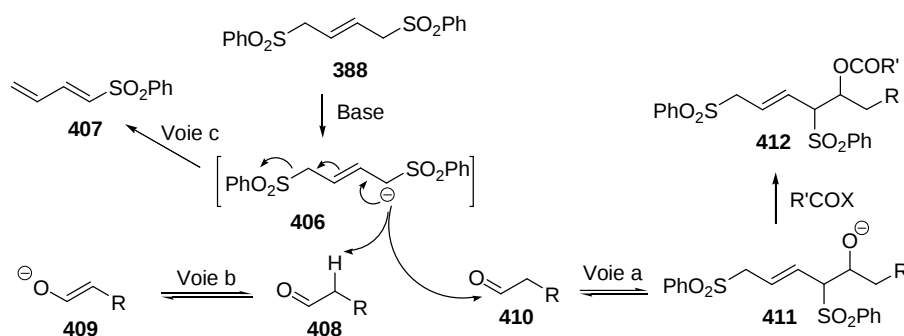


Figure IV. 76

Afin de s'assurer que les mauvais résultats obtenus lors de ces premiers essais étaient bien dus à la présence d'une seconde sulfone allylique, la monosulfone allylique **413** a été engagée dans des conditions réactionnelles similaires (Figure IV. 77). Dans ce cas, le produit souhaité **414** est observé. Toutefois, les rendements restent bien en deçà de ce que l'on est en droit d'attendre d'une telle réaction.

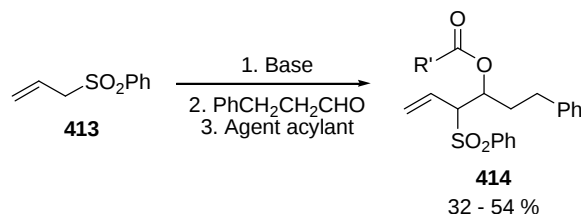


Figure IV. 77

Finalement, les phénylsulfones **366**, **389** et **392**, préparées précédemment, ont également été engagées dans divers essais d'additions sur le dihydrocinnamaldéhyde, sans donner de meilleurs résultats. Une fois de plus, aucune réaction ne semble avoir lieu à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, alors qu'à température plus élevée, différents processus de dégradation surviennent. Le composé

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

chloré a sans surprise conduit majoritairement au produit d'élimination **407**, tandis que les produits de départ sont récupérés dans le cas des fonctions alcool et sulfure (Figure IV. 78).

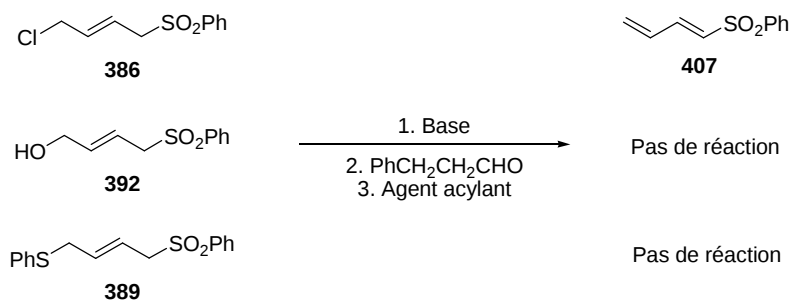


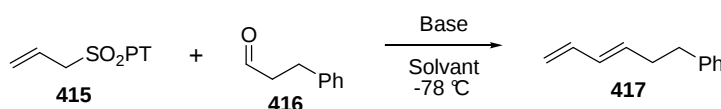
Figure IV. 78

A ce stade, il faut constater que nos synthons doublement fonctionnalisés basés sur les phénylsulfones n'ont pas du tout rencontrés nos attentes. Leur faible réactivité, probablement attribuable à la stabilisation de l'anion allylique, nécessite de travailler à des températures plus élevées auxquelles des réactions secondaires ont lieu. Nous nous sommes dès lors tournés vers les sulfones hétéroaromatiques.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

IV.3.3.2. Réactifs de Julia-Kociensky (sulfones hétéroaromatiques)

Les phénylsulfones allyliques s'étant avérées particulièrement peu réactives, nous avons avant tout voulu nous assurer que les sulfones hétéroaromatiques, telles que les PT-sulfones, ne souffraient pas des mêmes limitations. Pour ce faire, différentes conditions réactionnelles ont été testées sur la simple allyl-PT-sulfone **415** et le dihydrocinnamaldéhyde **416** (Tableau IV. 2).



Entrée	Solvant	Base (1,1 éq.)	Rdt. (%)	<i>E</i> / <i>Z</i> ^a
1	THF	LiHMDS	94	1,3 / 1
2 ^b	THF	LiHMDS	98	1 / 1
3 ^b	THF	KHMDS	87	2,3 / 1
4 ^b	DME	LiHMDS	95	1,1 / 1
5 ^b	Toluène	LiHMDS	96	1,3 / 1

^a Déterminer par RMN du brut réactionnel. ^b Conditions de Barbier.

Tableau IV. 2

Malgré une faible sélectivité *E* / *Z* sur ces substrats modèles, la réaction de Julia-Kociensky est ici très efficace. A l'inverse de la phénylsulfone allylique **413**, qui a montré une faible réactivité, la sulfone hétéroaromatique **415** donne lieu à une réaction rapide à -78 °C. Cette différence de réactivité est justifiée par un mécanisme dans lequel l'équilibre généré par l'addition

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

de l'anion allylique **421** sur l'aldéhyde **419** est déplacé grâce à la formation de la double liaison **423** (Figure IV. 79).

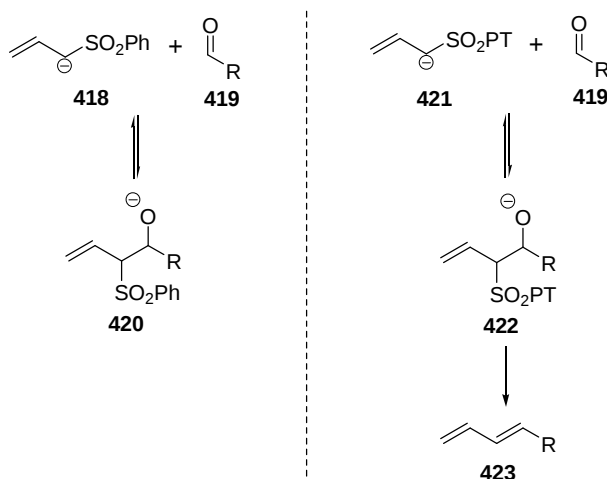


Figure IV. 79

La différence de réactivité entre les sulfones hétéroaromatiques et les phénylsulfones allyliques est encore illustrée par l'exemple ci-dessous. Lorsque un demi équivalent de chacune des deux sulfones allyliques **413** et **415** est engagé avec un équivalent de cinnamaldéhyde, le diène désiré **417** est obtenu avec un bon rendement (Figure IV. 80). Toutefois, tandis que **415** est complètement consommé, pour conduire au diène **417**, **413** est récupéré inchangé à la fin de la réaction.

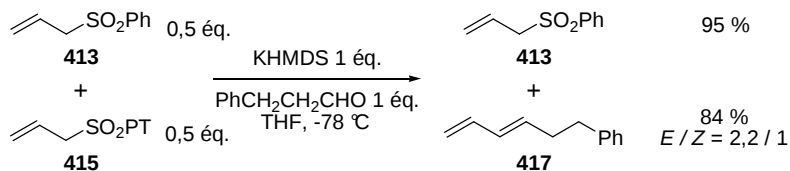


Figure IV. 80

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Suite à ces résultats encourageants, les différentes sulfones allyliques fonctionnalisées ont été engagées dans des réactions de Julia-Kociensky.

Le composé chloré **394** a une fois de plus mené au produit d'élimination **424**, que ce soit par addition séquentielle des réactifs ou en conditions de type Barbier (Figure IV. 81). Dans ce cas, la réaction d'élimination est donc plus rapide que l'addition sur l'aldéhyde, même à -78 °C.

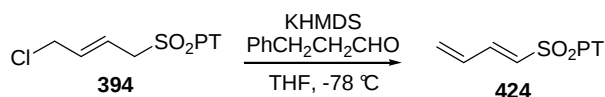


Figure IV. 81

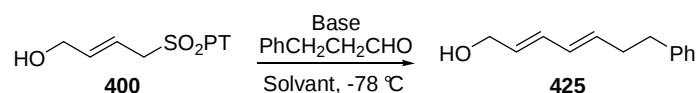
Nous sommes alors passés à l'étude de la sulfone allylique **400** fonctionnalisée par un alcool. Nous ne souhaitons pas protéger celui-ci, malgré les conditions basiques utilisées, afin d'éviter toute étape inutile de protection / déprotection. De plus, des exemples de réaction de Julia sur des composés portant des alcools libres sont connus et requiert simplement l'utilisation d'au moins deux équivalents de base.¹⁸²

Dans le cas de l'alcool **400**, aucun problème de solubilité n'a été rencontré et des premiers résultats encourageants ont été obtenus en présence de KHMDS dans le THF et l'Et₂O (entrées 2 et 3, Tableau IV. 3).¹² L'utilisation de conditions réactionnelles de type Barbier a permis d'augmenter les rendements observés mais au détriment de la sélectivité en faveur de l'isomère *E* (entrée 4). Le passage du KHMDS au LiHMDS augmente sensiblement le rendement de la réaction, mais cette amélioration est à nouveau accompagnée d'une chute de la sélectivité *E* / *Z* (entrée 5).

¹⁸² Williams, D. R.; Cortez, G. S.; Bogen, S. L.; Rojas, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4612.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Finalement, et à notre grand étonnement, l'utilisation fortuite de 1,1 équivalents de KHMDS a conduit au diène **425** avec un excellent rendement de 89 % et une sélectivité *E* / *Z* de 2,5 / 1 (entrée 6).



Entrée	Solvant	Base	Eq. de base	Rdt. (%)	<i>E</i> / <i>Z</i> ^a
1	DME	KHMDS	2,1	-	-
2	Et ₂ O	KHMDS	2,1	46	3 / 1
3	THF	KHMDS	2,1	30	10 / 1
4 ^b	THF	KHMDS	2,1	44	5 / 1
5	THF	LiHMDS	2,1	85	1,5 / 1
6 ^b	THF	KHMDS	1,1	89	2,5 / 1

^a Déterminer par RMN du brut réactionnel. ^b Conditions de Barbier.

Tableau IV. 3

La réaction de Julia-Kociensky avec 1,1 équivalents de base s'avère particulièrement rapide, puisqu'en 15 minutes à -78 °C, la condensation est terminée. Seul un équilibre rapide entre l'anion allylique **427** et l'alcoolate **426** explique cette conversion rapide de l'aldéhyde en diène **428** (Figure IV. 82).

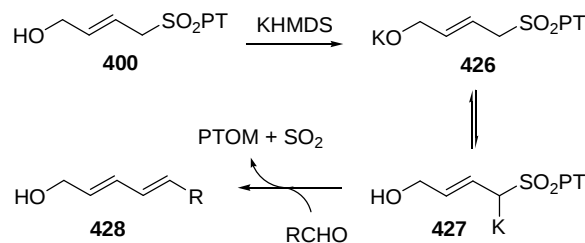


Figure IV. 82

Cet équilibre rapide suggère des valeurs de pKa relativement proches. Le pKa des PT-sulfones ne pouvant être trouvé dans la littérature, nous nous contenterons de comparer celui de la phénylallylsulfone (~ 22,5) avec celui de l'alcool allylique (~ 15,5). Les 7 unités de pka séparant ces deux fonctions ne permettraient probablement pas une réaction d'oléfination dans le cas d'un équivalent de base et il nous faut donc supposer que le pKa des PT-sulfones allyliques est plus faible que celui des phénylsulfones correspondantes.

Finalement, nous avons étudié la disulfone hétéroaromatique **396**. Ce substrat a l'avantage théorique de pouvoir être engagé directement dans deux réactions de Julia-Kociensky, ce qui constituerait donc une voie d'accès excessivement rapide vers les triènes. Malheureusement, sa très faible solubilité dans les solvants organiques usuels n'a pas permis de tirer profit de son potentiel.

IV.3.4. Application aux polyènes des Amphidinols

Le développement de ces nouveaux synthons menant aux fonctions triéniques avait été initié dans le but d'offrir un accès rapide aux polyènes des différents Amphidinols (Figure IV. 83). Deux types de polyènes sont présents dans les Amphidinols, possédant une ou deux doubles liaisons terminales.

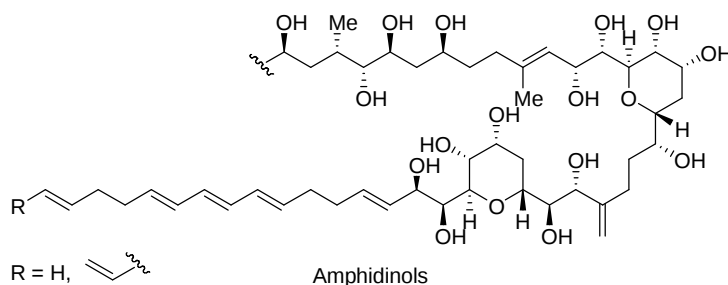


Figure IV. 83

La réaction de Julia-Kociensky entre la sulfone hétéroaromatique **400** et l'aldéhyde **132**, dont la synthèse a été décrite précédemment, dans les conditions optimales mises au point précédemment a permis d'accéder efficacement à l'alcool allylique **429** (Figure IV. 84).

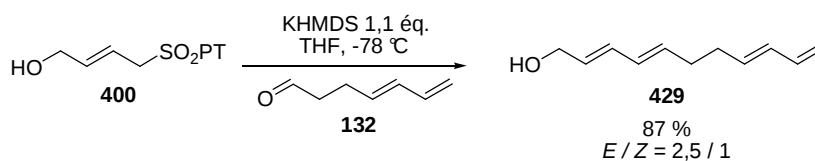


Figure IV. 84

Parallèlement, cette même sulfone **400** peut réagir avec l'aldéhyde **355** porteur d'une fonction vinylstannane susceptible d'être utilisée

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

ultérieurement dans une réaction de couplage avec le reste de l'Amphidinol (Figure IV. 85).

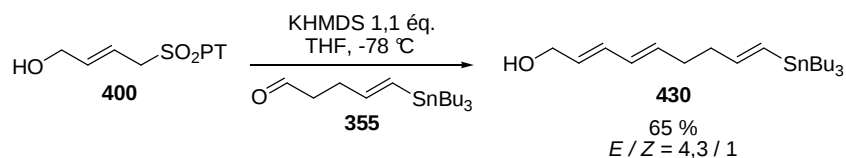


Figure IV. 85

Finalement, la sulfone fonctionnalisée par un sulfure hétéroaromatique **401** a également été engagée dans une réaction de Julia-Kociensky avec l'aldéhyde **431** (Figure IV. 86).

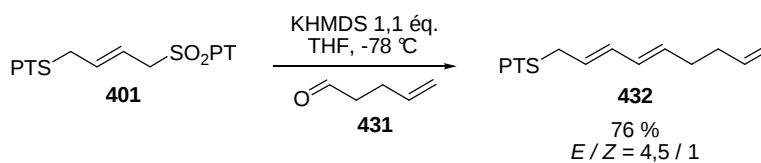


Figure IV. 86

La préparation de ces trois composés illustre les potentialités de la méthodologie développée ici. Afin d'être complet, il faudrait conduire cette étude jusqu'aux triènes des Amphidinols. Pour ce faire, quelques étapes sont encore nécessaires (Figure IV. 87).

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

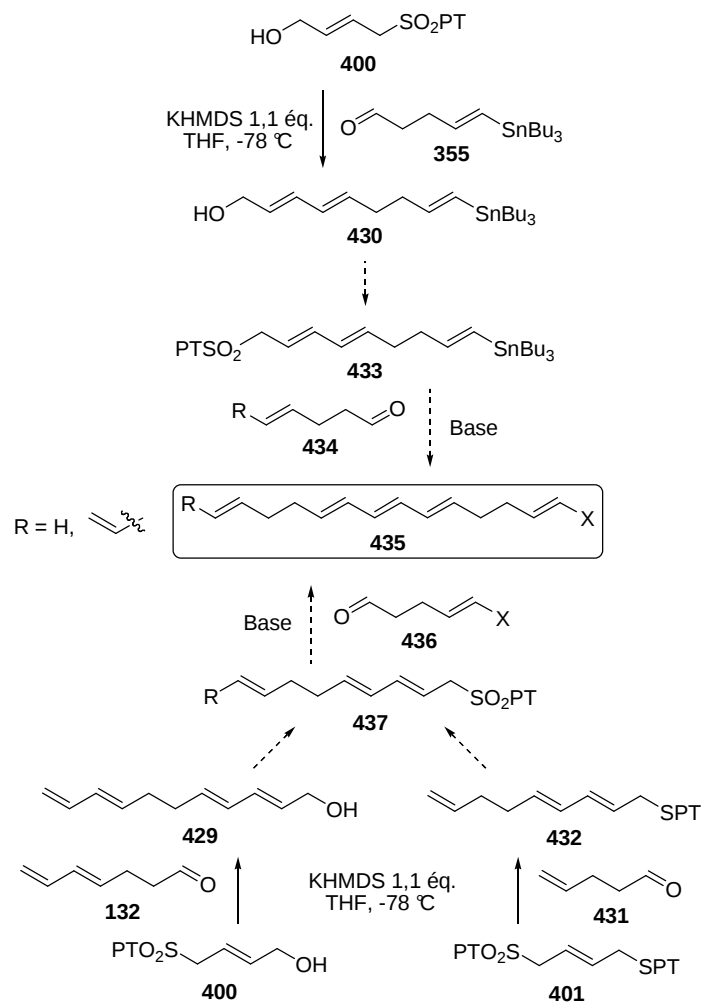


Figure IV. 87

Comme on le constate aisément, de nombreuses disconnections et approches complémentaires peuvent être envisagées autour des synthons **400** et **401** (Figure IV. 87). Au-delà de la synthèse des Amphidinols, ce sont de nombreux autres produits qui pourraient être construits rapidement au départ de tels composés bifonctionnalisés.

IV.4. Synthèse de seconde génération

IV.4.1. Stratégie : réarrangement de Mislow-Braverman-Evans

La seconde stratégie que nous avons mise en place dans le but de construire des fonctions triéniques tire profit du comportement particulier des sulfoxydes allyliques **438** et **440**. Comme l'ont découvert simultanément Mislow¹⁸³ et Braverman,¹⁸⁴ ces composés ont la capacité d'effectuer des réarrangements sigmatropiques [2,3] réversibles qui conduisent aux sulfénates correspondants **439** (Figure IV. 88). Le potentiel synthétique de ce réarrangement a été rapidement mis à profit par David Evans.¹⁸⁵ Aujourd'hui, ce réarrangement porte le nom de "réarrangement de Mislow-Braverman-Evans".

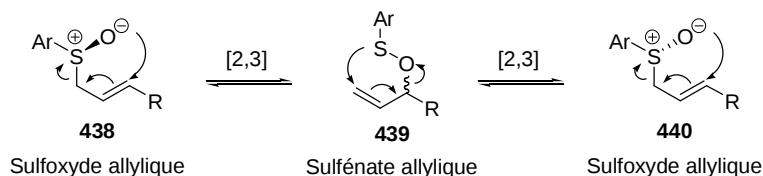


Figure IV. 88

C'est en étudiant la racémisation thermique de sulfoxydes optiquement actifs et incapables de β -élimination que le groupe de Mislow observa le

¹⁸³ (a) Rayner, D. R.; Miller, E. G.; Bickart, P.; Gordon, A. J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3138. (b) Miller, E. G.; Rayner, D. R.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3139. (c) Miller, E. G.; Rayner, D. R.; Thomas, H. T.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4861. (d) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869.

¹⁸⁴ (a) Braverman, S.; Stabinsky, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 270. (b) Braverman, S.; Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. *Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; John Wiley and Sons, **1988**, 717.

¹⁸⁵ (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4956. (b) Evans, D. A.; Andrews, G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

comportement particulier des sulfoxydes allyliques. Alors que la plupart des sulfoxydes devaient être chauffés à plus de 200 °C pour racémiser (*via* un mécanisme d'inversion pyramidale), les sulfoxydes allyliques **438** le faisaient dès 50 °C. Pour justifier ces observations, Mislow proposa l'équilibre décrit ci-dessus entre le sulfoxyde allylique **438** et le sulfénate **439**. Ce dernier étant achiral au niveau de l'atome de soufre, l'information stéréochimique était rapidement perdue, menant au mélange racémique.

Suite à la découverte des réarrangements des N-oxydes **441** en hydroxylamines **442** par Meisenheimer (Figure IV. 89),¹⁸⁶ certains comme Field ont essayé d'appliquer le même type de réactions aux sulfoxydes, mais sans succès.¹⁸⁷

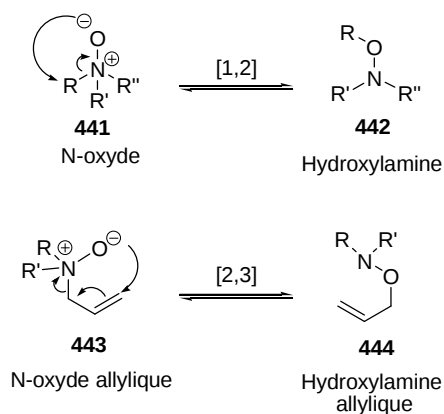


Figure IV. 89

Contrairement à ce qu'en a conclu Field, qui n'a jamais observé le sulfénate **448**, le réarrangement sigmatropique [2,3] sulfoxyde allylique **447** / sulfénate **448** a bien lieu mais son équilibre est déplacé dans la direction

¹⁸⁶ Meisenheimer, J. *Ber.* **1919**, 52, 1667.

¹⁸⁷ Cope, A. C.; Morrison, D. E.; Field, L. *ibid.* **1950**, 72, 59.

opposée à celui du réarrangement de Meisenheimer (Figure IV. 90). Ainsi donc, tandis que l'hydroxylamine **446** est observée dans le premier cas, c'est le sulfoxyde **447** qui sera très majoritairement présent en solution dans le cas des composés soufrés.

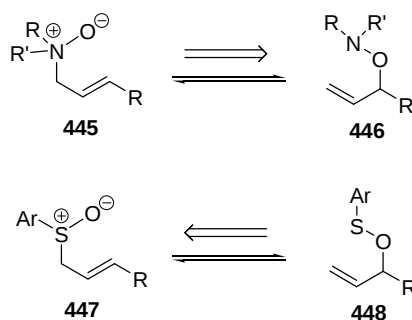


Figure IV. 90

Cette différence marquée de comportement entre les N-oxydes et les sulfoxydes s'explique par la force de la liaison S-O de ces derniers. En effet, dans un sulfoxyde, les électrons des paires libres de l'oxygène interagissent fortement avec l'orbitale d du soufre ("*back donation*") tandis que cette interaction est inexistante dans les N-oxydes où la liaison N-O est purement dipolaire.

L'équilibre sulfoxyde / sulfénate proposé par Mislow fut définitivement prouvé lorsqu'il obtint différents sulfoxydes à partir de sulfénates générés *in situ* (Figure IV. 91). Ainsi, lorsque les alcoolates de lithium allyliques **449** à **452** sont traités par le chlorure de sulfényle **453** à température ambiante, ce sont bien les sulfoxydes **454** à **457** qui sont isolés.

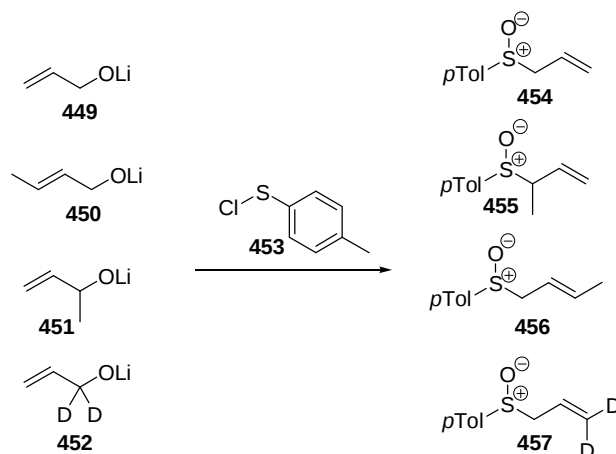


Figure IV. 91

Plus récemment, des effets de solvant très marqués ont encore donné des informations supplémentaires sur ce réarrangement.¹⁸⁸ Ainsi, le passage du méthylcyclohexane à l'éthanol provoque un ralentissement du réarrangement de l'allylsulfoxyde d'un facteur 29. De manière encore plus marquée, l'utilisation de 2,2,3,3-tétrafluoro-1-propanol conduit à une réaction 332 fois moins rapide. Ces constatations indiquent un état de transition lointain, similaire au sulfénate, et elles rendent compte de la forte différence de polarité entre le sulfénate et le sulfoxyde, ce dernier étant particulièrement stabilisé dans les solvant polaires.

Même si les applications de ce réarrangement en synthèse totale ne sont pas très nombreuses, il ouvre toutefois de belles opportunités. Ainsi, un alcool allylique **458** peut être aisément transformé en sulfoxyde allylique **460** par une transposition 1,3 de la fonction. Pour ce faire, il suffit d'ajouter du PhSCl à un alcoolate à température ambiante (Figure IV. 92).

¹⁸⁸ Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9077.

Inversement, comme l'a montré David Evans, ce même sulfoxyde allylique **460** peut conduire à l'alcool correspondant **458** par traitement avec un réactif thiophile, par exemple une phosphine nucléophile.¹⁸⁹ Une telle phosphine étant un nucléophile mou, elle aura une affinité toute particulière pour le soufre et sera à même de briser la liaison S-O du sulfénate **459**.

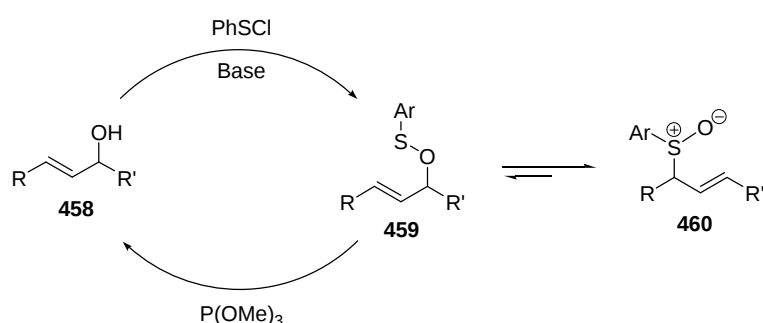


Figure IV. 92

Ces réactions complémentaires entre sulfoxydes et alcools allyliques ont été mises à profit par le même groupe, notamment lors de la synthèse de la Prostaglandine PGE₁, afin d'introduire la longue chaîne saturée (Figure IV. 93).¹⁹⁰ Le traitement du *syn*-cyclopentènediol **461** avec du PhSCl conduit au sulfoxyde allylique **462**. Ce sulfoxyde est déprotoné et alkylé en position α avant d'être traité par du P(OMe)₃ afin de récupérer le diol allylique **464**. Il convient de noter l'excellente stéréosélectivité de ce processus, étroitement liée à la stéréospécificité du réarrangement sulfoxyde / sulfénate conséquente à la position endocyclique de la double liaison carbone-carbone.

¹⁸⁹ Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4956.

¹⁹⁰ (a) Evans, D. A.; Crawford, T. C.; Fujimoto, T. T.; Thomas, R. C. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3176. (b) Mori, S.; Takechi, S. *Heterocycles* **1990**, 31, 1189.

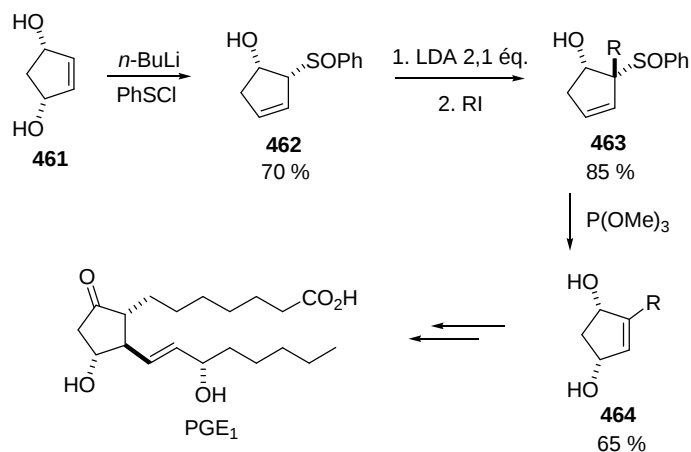


Figure IV. 93

L'une des applications les plus pertinentes du comportement particulier des sulfoxydes allyliques est la synthèse totale du 5-Désoxyleukotriène D par Corey au début des années 80.¹⁹¹ Dans cette synthèse, un nouveau réactif particulièrement intéressant a été utilisé. Le sulfoxyde **465**, portant deux doubles liaisons en position allylique, se comporte de manière particulière (Figure IV. 94). La seconde double liaison carbone-carbone offre en effet une alternative nouvelle au sulfénate intermédiaire **466**. En plus d'effectuer le réarrangement sigmatropique inverse, le ramenant au produit de départ **465**, le sulfénate **466** peut également réagir avec la seconde double liaison. La fonction sulfoxyde se retrouve alors de l'autre côté du système diénique. Dès lors, la fonction sulfoxyde du composé **465** se déplace en permanence le long du système conjugué.

¹⁹¹ Corey, E. J.; Hoover, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3463.

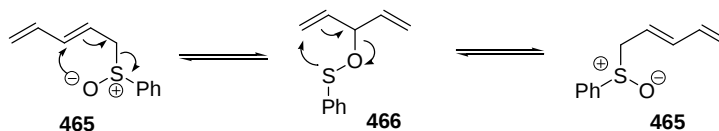


Figure IV. 94

Bien entendu, dans le cadre d'un dérivé non substitué tel que **465**, le produit est le même et ce réarrangement n'apporte rien. Par contre, une fois qu'un substituant est placé d'un côté de la molécule, le sulfoxyde préférera se placer à l'autre bout du système diénique (**469**) afin d'éviter toute gêne stérique. En même temps, les doubles liaisons les plus substituées sont formées par internalisation du diène (Figure IV. 95).

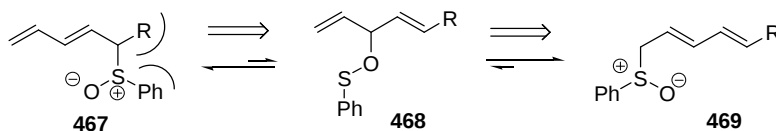


Figure IV. 95

Ce constat a conduit Corey à utiliser l'anion du sulfoxyde bis-allylique **470** comme un équivalent synthétique d'un anion 4-formyl-1,3-butadiénique **471** (Figure IV. 96). Ainsi, l'addition de l'anion lithié de **465** sur un aldéhyde conduit, après benzylation et double réarrangement de Mislow–Braverman–Evans, au composé **472**. Un réarrangement de Pummerer suivi d'une hydrolyse de l'acétoxysulfure **473** conduisent à l'aldéhyde doublement insaturé **474**.

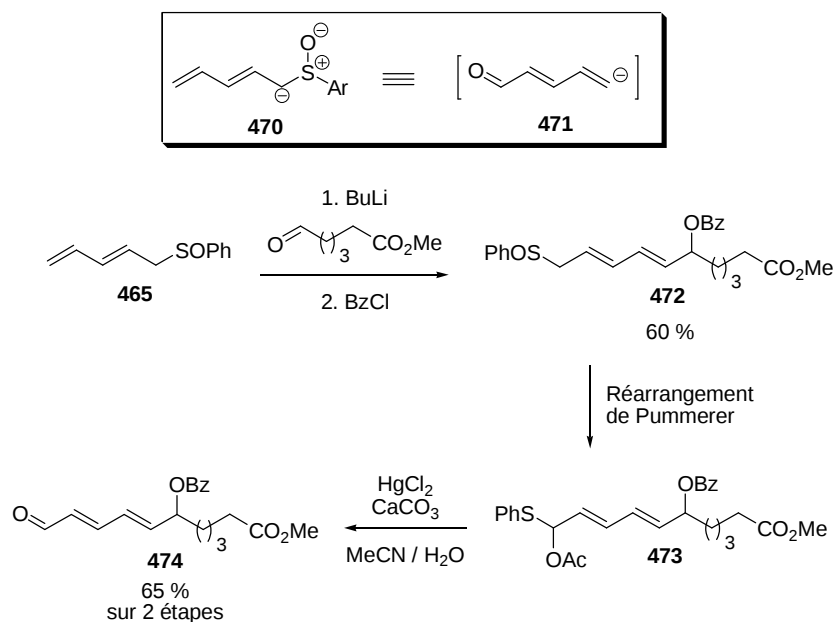


Figure IV. 96

Etonnamment, et malgré tout le potentiel synthétique d'un synthon tel que **465**, une seule application en synthèse peut être trouvée dans la littérature. Ainsi, en 1984, le groupe de Schreiber décrit une synthèse racémique de l'Asteltoxine dans laquelle le sulfoxyde bis-allylique **465** est engagé dans une stratégie similaire à celle de Corey (Figure IV. 97).¹⁹² Dans cet exemple, l'aldéhyde **475** réagit avec l'anion allylique dérivé du sulfoxyde **465** pour fournir, après double réarrangement sigmatropique, le sulfoxyde terminal **476**. Son traitement par de l'acide camphorsulfonique donne accès au bis-tétrahydrofuranne **477**. Quelques transformations subséquentes complètent la synthèse de l'Asteltoxine.

¹⁹² Schreiber, S. L.; Satake, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4186.

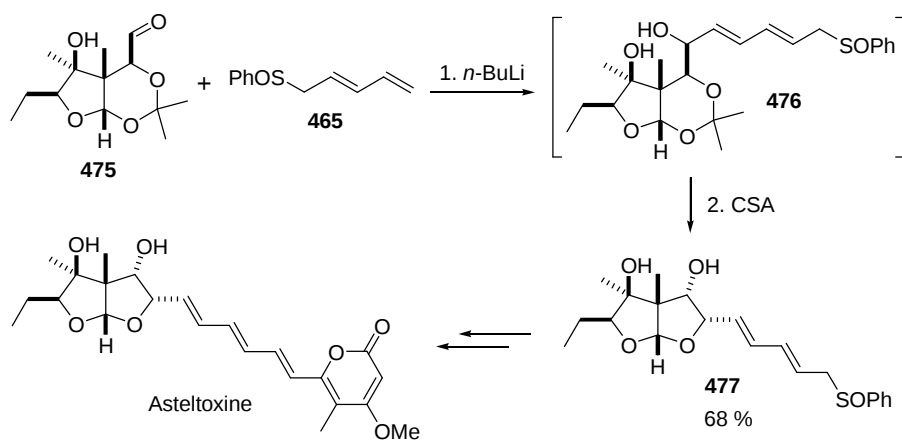


Figure IV. 97

IV.4.2. Première approche vers la construction de triènes

IV.4.2.1. Stratégie et synthèse des réactifs

Dans la nouvelle approche que nous proposons, l'anion **470** du sulfoxyde **465** serait alkylé afin de conduire au sulfoxyde terminal **483**, obtenu après le double réarrangement sigmatropique (Figure IV. 98). Alors que dans l'approche de Corey, ce sulfoxyde **483** était transformé en aldéhyde par réaction de Pummerer, nous proposons plutôt d'effectuer une oxydation en sulfone **481**. Une réaction de Julia classique pourrait dès lors être mise à profit pour former le triène **479**. L'anion allylique **470** serait donc utilisé ici comme équivalent synthétique de l'anion vinylique **478** de la sulfone correspondante.

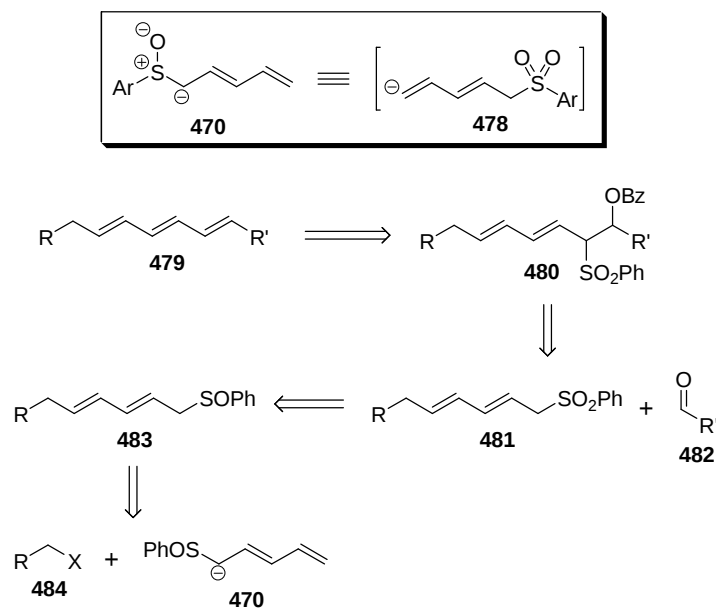


Figure IV. 98

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

La mise en pratique de cette stratégie débute par la préparation des réactifs de départ, en particulier du pentadiényl sulfoxyde **465**. Schreiber en décrit la préparation au départ de divinylcarbinol **39** et de chlorure de phénylsulfényle **485** (Figure IV. 99).¹⁹³ Cette réaction s'avère effectivement particulièrement efficace et nous a permis de préparer plusieurs dizaines de grammes du sulfoxyde **465**. La préparation du PhSCl **485**, réalisée au départ de thiophénol et de SO₂Cl₂, requiert toutefois beaucoup d'attention lorsqu'elle est réalisée à grande échelle. En effet, l'exothermicité marquée de la réaction couplée au dégagement d'HCl nous impose d'être particulièrement prudent lors de l'addition du SO₂Cl₂. De plus, le chlorure de phénylsulfényle **485** doit être utilisé rapidement après sa préparation en raison de sa sensibilité à l'humidité et à l'oxydation.

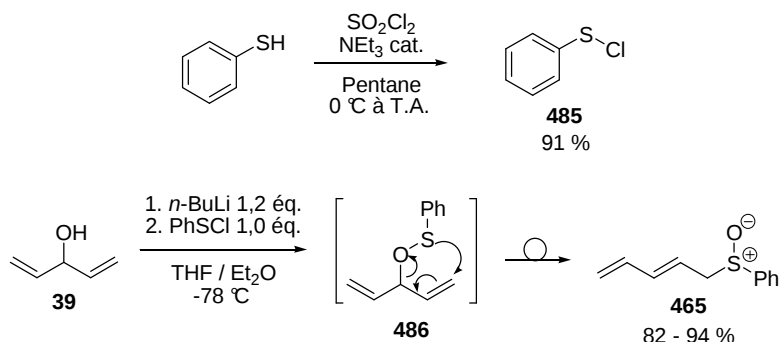


Figure IV. 99

La seule limitation à la préparation du sulfoxyde **465** est l'accès au divinylcarbinol **39**. Ce réactif est disponible commercialement mais à un prix particulièrement élevé pour un composé aussi simple (~ 110 € pour 5 g). Dès lors, nous avons décidé de le préparer nous même au départ du vinyl

¹⁹³ Schreiber, S. L.; Satake, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4186.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Grignard **487** et de formate d'éthyle (Figure IV. 100). Cette voie de synthèse, même si elle ne donne que des rendements moyens et variables, reste toutefois nettement moins onéreuse que l'achat du produit commercial.

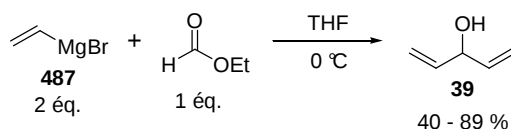


Figure IV. 100

IV.4.2.2. Un produit inattendu : le diol **488**

A la fin de la réaction, le divinylcarbinol **39** est distillé afin de le purifier. En raison des rendements relativement modestes de cette réaction, nous étions curieux d'analyser le résidu de distillation. A notre grande surprise, nous n'y avons pas trouvé un mélange complexe de produits de dégradation, mais bien un seul et unique composé particulièrement propre. Ce produit a été caractérisé sans ambiguïté comme étant le diol **488** (Figure IV. 101).

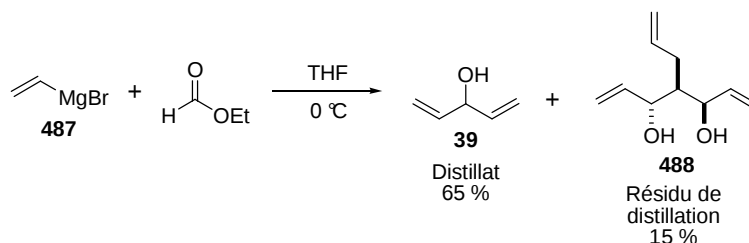


Figure IV. 101

Ce diol **488**, préparé au départ de produits très simples, est particulièrement intéressant. En effet, il contient pas moins de cinq fonctions réparties sur seulement dix atomes de carbones. De plus, la formation des

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

trois centres asymétriques est parfaitement contrôlée et fournit le composé de stéréochimie relative *anti* / *syn*.

Le mécanisme réactionnel conduisant à ce produit inattendu **488** n'est pas évident de prime abord. Ce composé hautement fonctionnalisé est présent sous la forme d'un seul diastéréoisomère, ce qui indique un chemin réactionnel particulièrement sélectif (Figure IV. 102). L'addition du vinyl Grignard **487** sur le formate d'éthyle conduit à l'acroléine. A ce stade, un second équivalent de vinyl Grignard **487** peut s'additionner en 1,2, ce qui conduit au divinylcarbinol **39** attendu. Si, par contre, une addition conjuguée se produisait, elle générerait l'énolate de magnésium **489** qui pourrait s'additionner en 1,2 sur une seconde molécule d'acroléine. Nous suspectons le passage par un état de transition **490** de type Zimmerman-Traxler, ce qui expliquerait la stéréochimie *anti* observée au niveau de l'aldéhyde intermédiaire **491**. Finalement, un dernier équivalent de vinyl Grignard **487** s'additionnerait sur cet aldéhyde pour conduire au diol **488** observé en fin de réaction. La stéréosélectivité observée lors de cette dernière étape serait expliquée par l'approche axiale du Grignard sur le chélate **491**.

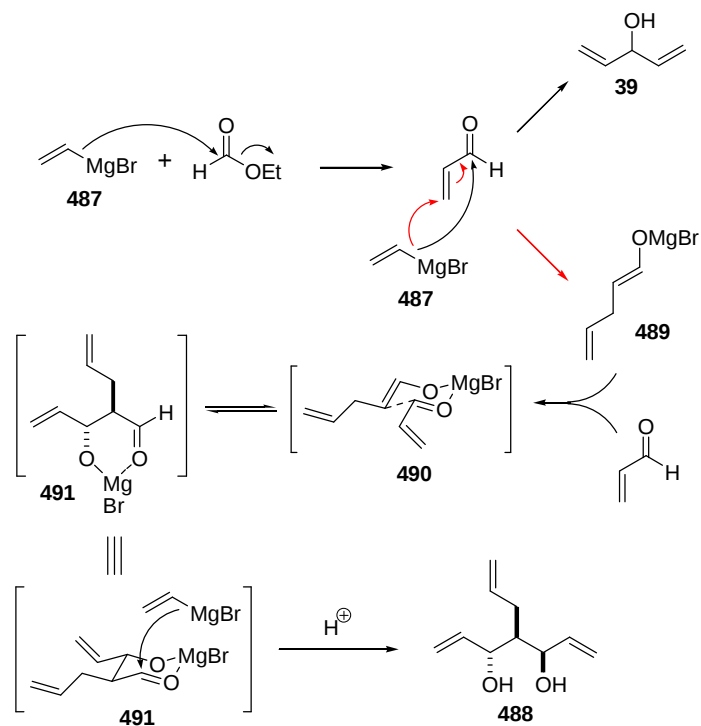
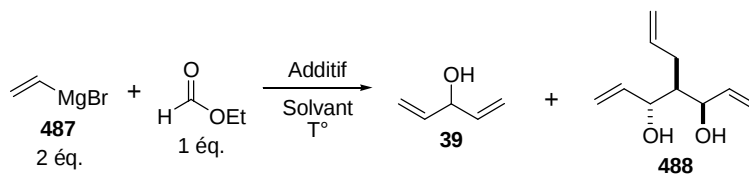


Figure IV. 102

L'élément-clé qui conditionne l'apparition du diol **488** est donc l'addition 1,4 initiale du vinyl Grignard sur l'acroléine. Sur base de ce mécanisme et dans le but de favoriser l'un ou l'autre chemin réactionnel, différentes conditions réactionnelles ont été testées (Tableau IV. 4).

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols



Entrée	Solvant	T (°C)	Additif	39	488
1 ^a	THF	0	-	60 – 89 %	~ 10 %
2 ^b	THF	0	-	~ 50 %	~ 10 %
3 ^a	THF	20	-	65 %	~ 10 %
4 ^b	THF	-10	-	~ 50 %	~ 10 %
5 ^b	THF	0	CuCN 0,1 éq.	35 %	< 10 %
6 ^b	THF	0	CuCN 1 éq.	< 10 %	< 10 %
7 ^b	THF	0	CuBr.Me ₂ S 0,1 éq.	47 %	32 %
8 ^b	THF	0	CuBr.Me ₂ S 1 éq.	40 %	23 %
9 ^b	THF	-20	CuBr.Me ₂ S 0,1 éq.	52 %	31 %
10 ^b	THF	-40	CuBr.Me ₂ S 0,1 éq.	Pas de réaction	
11 ^b	Et ₂ O	-20	CuBr.Me ₂ S 0,1 éq.	Précipité	

Tableau IV. 4

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

^a Addition du vinyl Grignard sur le formate d'éthyle. ^b Ordre d'addition inverse. ^c Rendements calculés par rapport au formate d'éthyle, en tenant compte des deux équivalents présents dans le produit **488**.

Parmi les différentes conditions testées, aucune ne permet d'éradiquer l'apparition du diol **488** et de ne former que le divinylcarbinol **39**. De même, si l'on souhaite optimiser les conditions afin d'augmenter les rendements isolés en diol **488**, aucune solution envisagée ne se montre réellement efficace. Seules les conditions correspondant aux entrées 7 à 9 et impliquant la génération d'un cuprate, permettent d'augmenter légèrement les rendements en diol **488** sans toutefois dépasser 32 %.

Il faut noter que cette réaction n'a pas été, à notre connaissance, décrite dans la littérature. Afin de déterminer si cette transformation inédite pouvait être appliquée à d'autres substrats, l'acétate d'éthyle a été engagé en lieu et place du formate (Figure IV. 103). Dans ce cas, 42 % d'un mélange de diastéréoisomères **493** et **494** sont isolés.

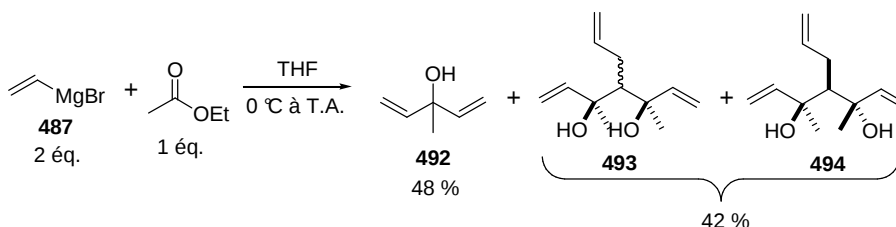
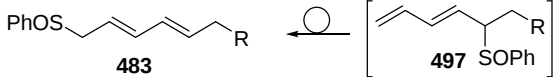


Figure IV. 103

Malgré tout l'intérêt de ces diols, nous n'avons pas pu atteindre des rendements satisfaisants et nous avons dès lors choisi de ne pas investiguer plus en détail cette nouvelle voie réactionnelle.

IV.4.2.3. Alkylation du sulfoxyde 465

Ayant obtenu sulfoxyde **465**, nous avons ensuite exploré sa réactivité vis-à-vis des divers électrophiles **496** dont les synthèses ont été décrites auparavant et sur lesquels l'anion allylique dérivé **495** pourrait s'additionner. Les seuls exemples connus de la littérature font état d'additions sur des aldéhydes, mais notre stratégie requiert l'alkylation du sulfoxyde **465** (Figure IV. 98). Pour ce faire, différentes conditions réactionnelles ont été envisagées (Tableau IV. 5).



Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Lorsque différents électrophiles homoallyliques **346**, **347**, **348** et **342**, permettant un accès aux polyènes des Amphidinols, sont engagés, aucune réaction ne se produit et le sulfoxyde **465** est récupéré intact (entrées 1 à 4). Les électrophiles, par contre, se dégradent rapidement, très probablement par réaction d'élimination conduisant aux composés conjugués. Le passage aux bromures et aux iodures d'alkyle **500** et **502** conduit à de faibles quantités du produit désiré (entrées 5 et 6). Lors de ces réactions, les produits d'addition en position γ du sulfoxyde sont également identifiés, bien que présents en faibles quantités. L'ajout de HMPA dans le milieu réactionnel augmente la sélectivité de la réaction en position α sans toutefois conduire à de meilleurs rendements (entrée 7). Finalement, ni l'utilisation d'un cuprate, ni l'emploi d'électrophiles allyliques (normalement plus réactifs) n'a conduit aux produits attendus (entrées 8 à 10).

Le manque de réactivité inattendu du sulfoxyde allylique **465** vis-à-vis de ces différents électrophiles est d'autant plus surprenant que l'utilisation de la sulfone correspondante **509** conduit à une réaction très efficace et particulièrement régiosélective (Figure IV. 104).

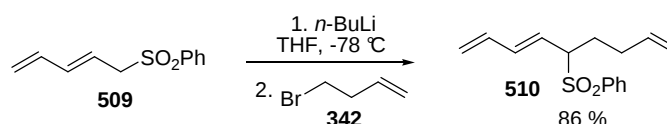


Figure IV. 104

Cette différence de réactivité marquée entre les sulfones et les sulfoxydes allyliques est difficile à rationaliser. Nous suspectons une localisation différente de la charge négative selon la nature du groupe fonctionnel ; l'anion lithié serait majoritairement localisé en position α dans le cas des

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

sulfones (**513**) et en position γ dans le cas des sulfoxydes allyliques (**512**) (Figure IV. 105). En effet, dans ce dernier cas, la formation d'un chélate intramoléculaire entre l'oxygène du sulfoxyde et le lithium pourrait être particulièrement favorable.

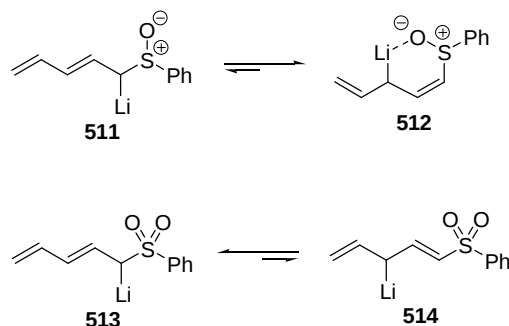


Figure IV. 105

Ce postulat a toutefois été réfuté par différentes analyses RMN. Ainsi, lorsque la sulfone **509** est traitée par un léger excès de BuLi dans du THF deutéré, le spectre obtenu indique clairement la présence largement majoritaire de l'anion lithié en position α de la sulfone (Figure IV. 106). En effet, plusieurs éléments conduisent à cette conclusion : l'intégration de l'hydrogène 1 (équivalente à un hydrogène), la multiplicité de l'hydrogène 2, la présence d'un CH dans la zone spectrale correspondant aux carbones porteurs de sulfoxydes en APT (non représenté), *etc.* De plus, l'ajout d'acide acétique deutéré à cet anion **513** conduit à la deutération en position α .

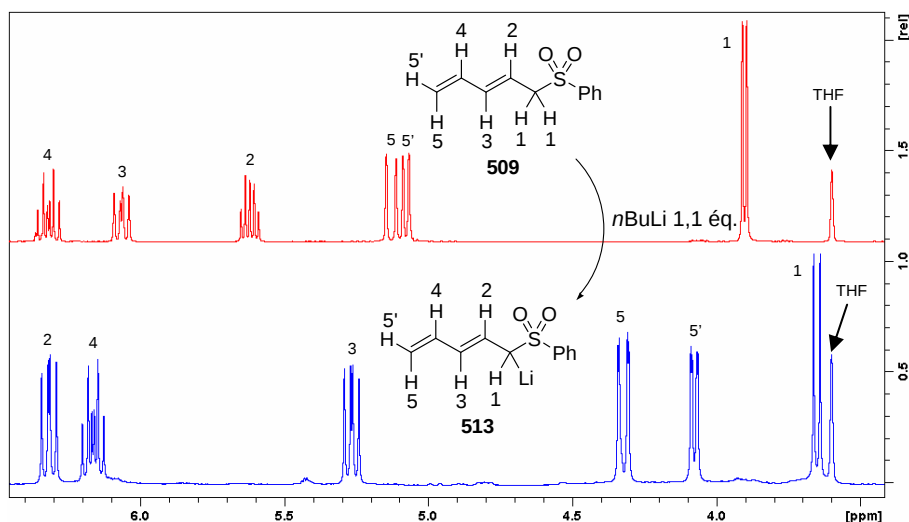


Figure IV. 106

Le même constat s'impose lorsque le sulfoxyde **465** est traité dans les mêmes conditions (Figure IV. 107). L'anion lithié **511** est bien localisé en position α du sulfoxyde et non pas en position γ comme nous l'avions initialement suggéré. Ce constat repose sur les multiplicités observées pour les différents hydrogènes et sur l'analyse en APT et en COSY (non représentés) de l'anion lithié **511**. Nous avons également étudié cet anion en RMN du lithium mais aucune information n'a pu en être tirée. Finalement, notons que cet anion se présente sous la forme d'un diastéréoisomère unique et que la température n'a aucune influence sur la position de l'anion (de -78°C à T.A.).

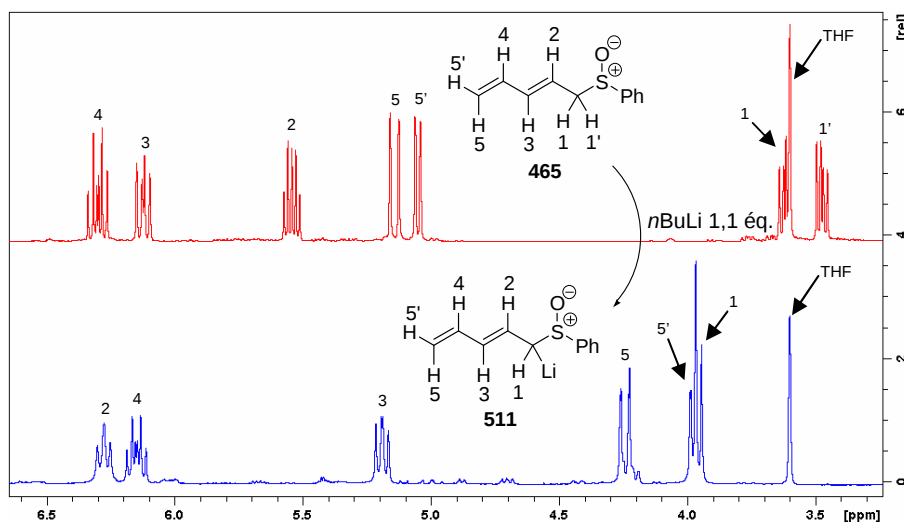


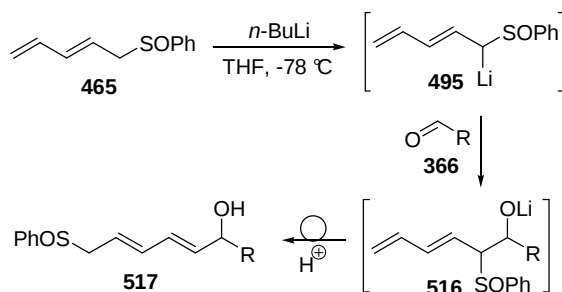
Figure IV. 107

IV.4.3. Seconde approche vers la construction de triènes

IV.4.3.1. Réactions du sulfoxyde **465** avec les dérivés carbonylés

A l'inverse des électrophiles aliphatiques, et en accord avec ce qui est décrit dans la littérature, la réaction entre l'anion **495** et les aldéhydes **366** se montre particulièrement efficace (Tableau IV. 6). Non seulement les rendements observés sont très bons, mais la sélectivité pour l'addition en position α du sulfoxyde est totale (entrées 1 à 4). Seuls les aldéhydes insaturés **526** et **528** s'avèrent être de moins bons substrats pour cette réaction, probablement à cause de la relative instabilité des produits formés (entrées 5 et 6).

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols



Entrée	Aldéhyde 366	Produit 517	Rdt (%)
1	518	519	96
2	520	521	89
3	522	523	93
4	524	525	87
5	526	527	45
6	528	529	30

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

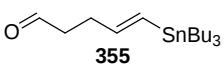
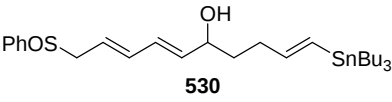
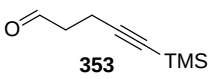
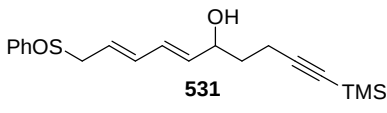
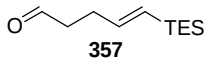
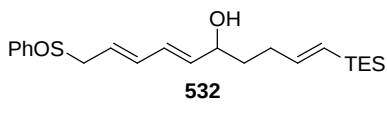
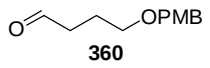
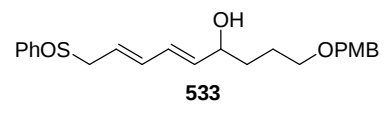
7			72
8			83
9			70
10			68

Tableau IV. 6

Cette réaction d'addition du sulfoxyde **465** sur différents aldéhydes, suivie du double réarrangement du sulfoxyde allylique, a donc été appliquée dans le cadre de la synthèse des fragments polyéniques des Amphidinols. Pour ce faire, des aldéhydes, dont la synthèse a été décrite précédemment, portant une fonction susceptible d'être mise à profit dans une réaction de couplage avec le reste de la molécule ont été engagés. Soit ces aldéhydes contiennent une fonction vinylique (entrées 7 à 9), soit ils possèdent un alcool protégé pouvant conduire ultérieurement à un aldéhyde (entrée 10). Dans tous les cas, les rendements et les régiosélectivités observés sont bons et nous ont permis de préparer des quantités importantes des différents hydroxysulfoxydes. Notons que la très forte polarité de ces composés les rend difficile à purifier. Toutefois, une purification plus efficace a pu être effectuée lors des étapes ultérieures de la synthèse.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

A ce stade, nous constatons que si l'anion du sulfoxyde **465** se révèle peu adapté à des réactions d'alkylation, il est par contre particulièrement efficace dans les réactions impliquant des aldéhydes. Curieux de déterminer le champ d'application de ce sulfoxyde au comportement particulier, nous l'avons également engagé avec une cétone **534** (Figure IV. 108). Dans ce cas, l'alcool tertiaire **535** est obtenu avec un rendement plus modeste, qui pourrait être optimisé en modulant les conditions expérimentales.

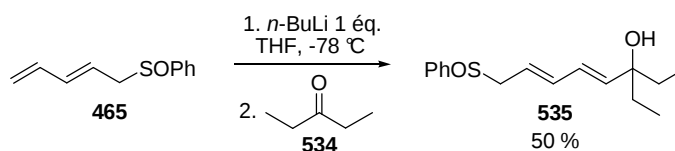


Figure IV. 108

L'utilisation d'un ester **536** comme électrophile permet la préparation de la cétone insaturée **537** avec un rendement satisfaisant (Figure IV. 109).

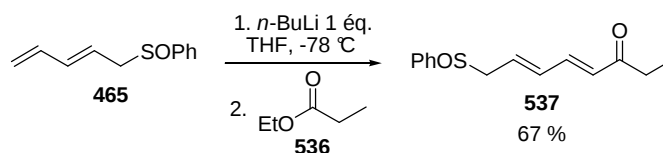


Figure IV. 109

Finalement, l'utilisation de formate d'éthyle a permis de réaliser une double addition (Figure IV. 110). Dans un premier temps, l'anion dérivé du sulfoxyde **465** conduit à l'aldéhyde **538**. A ce stade, deux chemins réactionnels peuvent être suivis. L'addition d'un second équivalent de butyllithium sur l'aldéhyde **538** génère l'alcoolate **539** qui, après réarrangement et protonation à température ambiante, donne accès à l'alcool secondaire **540**. Alternativement, le réarrangement peut précéder l'addition

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

du butyllithium, générant ainsi l'alcoolate **542** qui, après protonation, fournirait l'adduit **540**.

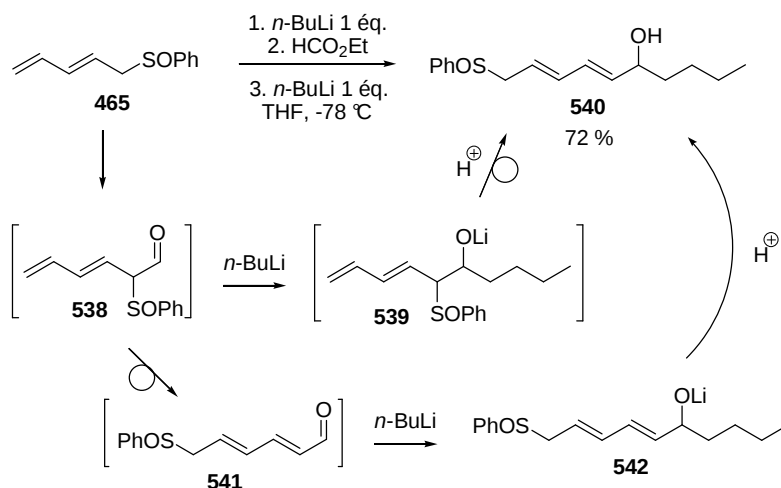


Figure IV. 110

Se basant sur le même principe, lorsque deux équivalent de l'anion du sulfoxyde **465** réagissent avec le formate d'éthyle, l'alcool symétrique **543** est isolé (Figure IV. 111). Les rendements dans ce cas se révèlent être moyens, principalement en raison des difficultés de purification liées à la polarité très marquée du produit.

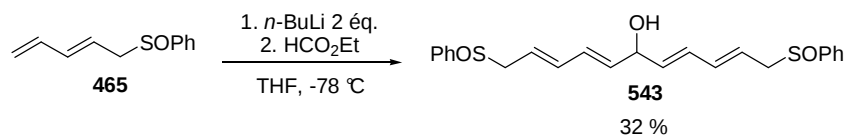


Figure IV. 111

IV.4.3.2. Oxydation des sulfoxydes

Après l'addition du sulfoxyde **465** sur les différents aldéhydes, et le double réarrangement pour obtenir le sulfoxyde terminal **544**, la fonction sulfoxyde doit être oxydée en sulfone **545** (Figure IV. 112). Cette oxydation s'est avérée nécessaire pour plusieurs raisons : (1) fixer la fonction soufrée sur la position terminale (les sulfones allyliques ne réalisant pas de réarrangements sigmatropiques), (2) éviter les mélanges de diastéréoisomères liés à la chiralité des sulfoxydes et (3) permettre des réactions d'alkylation en position α de la sulfone.

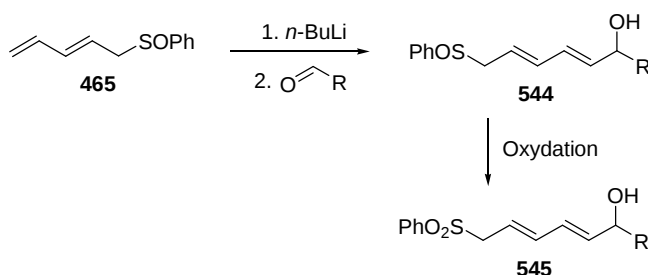


Figure IV. 112

L'oxydation d'un sulfoxyde en sulfone en présence de doubles liaisons C-C nécessite l'utilisation de conditions particulières afin de ne pas générer de produits non désirés tels que des époxydes ou des diols. Les conditions réactionnelles les plus fréquemment rencontrées se basent sur l'utilisation d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur au molybdène. Pendant longtemps, l'utilisation de *t*BuOOH en présence de MoO₂(acac)₂ a été préférée. Ces conditions étaient connues pour époxyder des alcools allyliques. Dans notre laboratoire, Maristella Bernini a affiné ce protocole afin de n'oxyder que les sulfoxydes. Bien que sélective, cette méthode

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

souffre de conversions incomplètes, probablement suite à un empoisonnement du catalyseur (Figure IV. 113). Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. En présence d'eau oxygénée, ce catalyseur peu coûteux conduit chémosélectivement à la sulfone **546**. Les produits obtenus sont plus propres et les conversions améliorées par rapport à la méthode initiale à base de $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$.

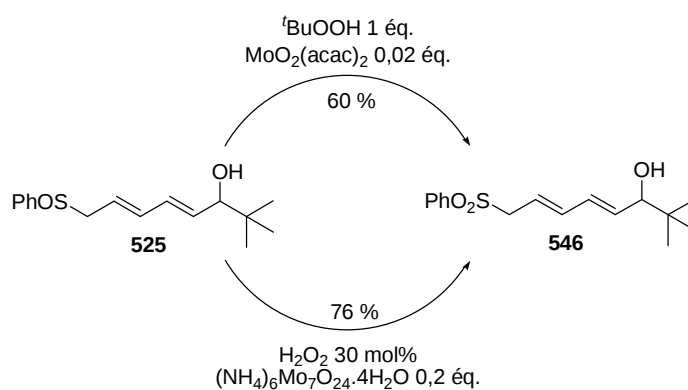
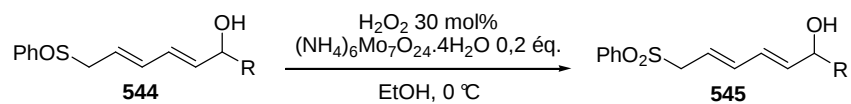


Figure IV. 113

Ces nouvelles conditions ont été appliquées avec succès à un grand nombre de sulfoxydes **544** (Tableau IV. 7). Les résultats sont généralement très bons mais souffrent dans certains cas de conversions assez faibles. Il semble que, selon la pureté du réactif engagé, un possible empoisonnement du catalyseur soit à suspecter.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols



Entr\u00e9e	Sulfone 545	Rdt (%)
1	$\text{PhO}_2\text{S-CH}_2\text{-CH=CH-CH(OH)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 547	78
2	$\text{PhO}_2\text{S-CH}_2\text{-CH=CH-CH(OH)-CH(CH}_3)_2$ 548	82
3	$\text{PhO}_2\text{S-CH}_2\text{-CH=CH-CH(OH)-C(CH}_3)_3$ 546	76
4	$\text{PhO}_2\text{S-CH}_2\text{-CH=CH-CH(OH)-CH}_2\text{Ph}$ 549	88
5	$\text{PhO}_2\text{S-CH}_2\text{-CH=CH-CH(OH)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=CH-SnBu}_3$ 550	93
6	$\text{PhO}_2\text{S-CH}_2\text{-CH=CH-CH(OH)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH-TMS}$ 551	77
7	$\text{PhO}_2\text{S-CH}_2\text{-CH=CH-CH(OH)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=CH-TES}$ 552	89
8	$\text{PhO}_2\text{S-CH}_2\text{-CH=CH-CH(OH)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPMB}$ 553	58

Tableau IV. 7

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

IV.4.3.3. Fonctionnalisation des sulfones

Les sulfones allyliques **545** obtenues ci-dessus peuvent à leur tour être déprotonées et condensées avec différents types d'électrophiles. La présence d'une fonction alcool libre requiert l'emploi d'au minimum deux équivalents de base. Comme évoqué plus haut, les sulfoxydes allyliques **465** se sont révélés peu adaptés aux réactions d'alkylation. Nous avons craint qu'il en serait de même pour les sulfones allyliques **545**. Différentes hydroxysulfones **545** ont donc été doublement déprotonées avant l'ajout de divers électrophiles. A notre grande joie, les sulfones allyliques s'avèrent être bien plus réactives que les sulfoxydes correspondants (Figure IV. 114).

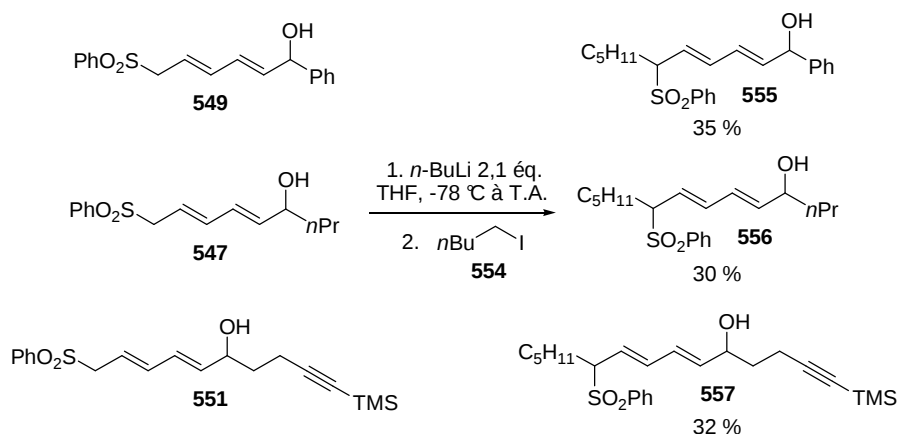


Figure IV. 114

Cependant, les rendements obtenus sont relativement faibles, étant donné qu'en présence d'iodure de butyle, ces trois sulfones conduisent à un mélange composé du produit de départ **545**, du produit mono-alkylé **558** et du produit bis-alkylé **559**, dans un rapport approximativement équimolaire (déterminé par ^1H -RMN du brut réactionnel ; Figure IV. 115).

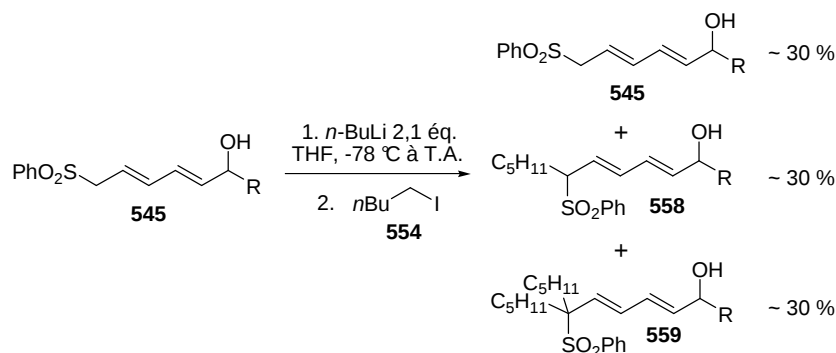


Figure IV. 115

L'utilisation d'un tosylate à la place d'un électrophile iodé a permis de diminuer significativement la formation du produit bis-alkylé (Figure IV. 116). Malgré cela, la conversion reste faible et c'est majoritairement le produit de départ qui est récupéré à la fin de la réaction.

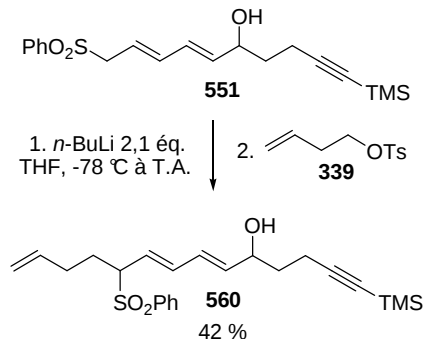


Figure IV. 116

Afin de nous assurer que le passage par un dianion n'était pas à la base des rendements moyens que nous observons, l'alcool **551** a été protégé sous forme de TBS-éther et le produit résultant **561** a été engagé dans la réaction d'alkylation (Figure IV. 117). La faible amélioration observée ne justifie pas

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

la nécessité d'alourdir notre synthèse par des étapes de protection / déprotection. De plus, nous observons à nouveau l'apparition du produit doublement alkylé **562**.

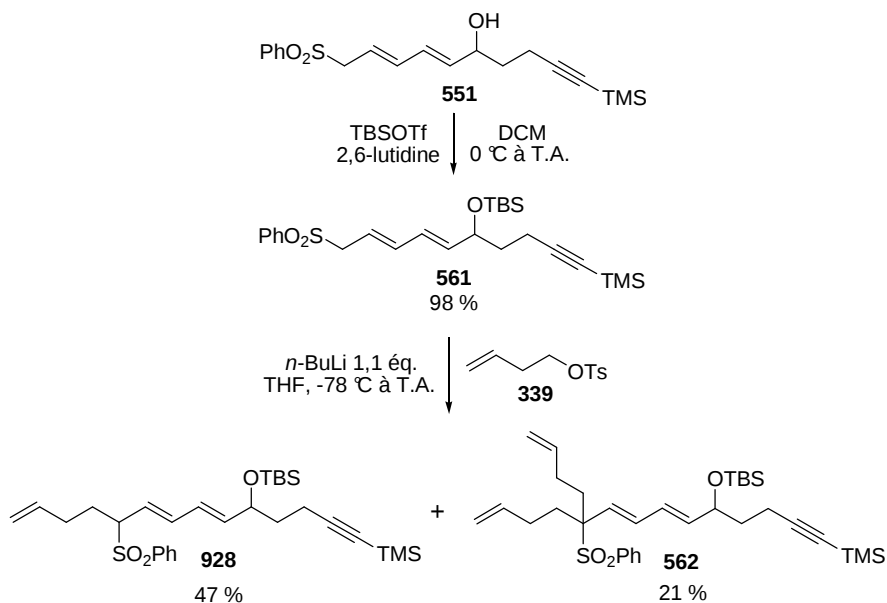


Figure IV. 117

La transposition de ces conditions au vinylstannane **550** entraîne une rapide dégradation du produit de départ due à la probable transmétallation Sn / Li (Figure IV. 118). De manière surprenante, le passage au LDA n'a pas permis de solutionner ce problème et l'utilisation de cette fonction vinylstannane ne sera dès lors plus discutée dans la suite de la synthèse.

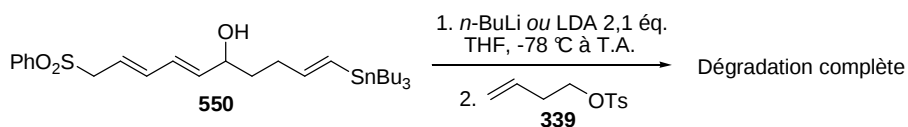


Figure IV. 118

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Finalement, l'ajout d'HMPA comme additif en présence de bromobutène **342** nous a permis d'augmenter sensiblement les rendements de ces réactions et d'éliminer complètement l'apparition du produit bis-alkylé (Figure IV. 119). Pour des raisons qui nous restent inconnues, les meilleurs résultats sont obtenus avec un équivalent de HMPA.

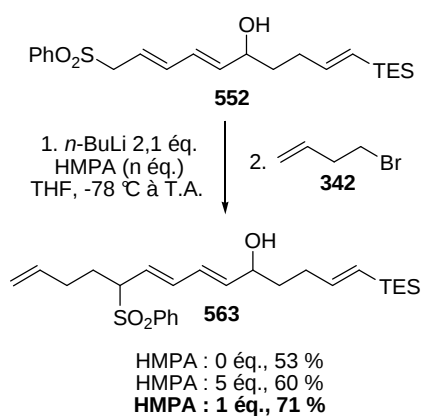


Figure IV. 119

Ce rendement étant jugé satisfaisant, ces conditions réactionnelles ont été appliquées à l'alkylation des sulfones **552** et **553** d'intérêt par divers halogénures homoallyliques (Figure IV. 120).

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

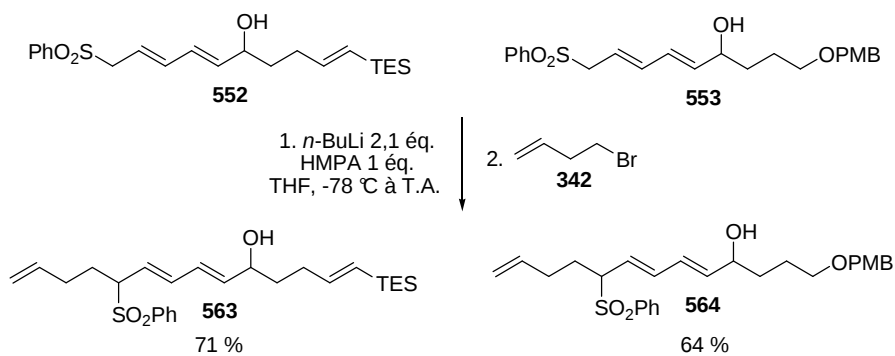


Figure IV. 120

Selon l'Amphidinol que l'on souhaite synthétiser, la présence d'un diène-1,3 en bout de chaîne peut être requise. Afin d'avoir accès également à ces congénères, les mêmes conditions ont été appliquées avec, comme électrophile, l'iodure homoallylique **348** portant une fonction diénique (Figure IV. 121).

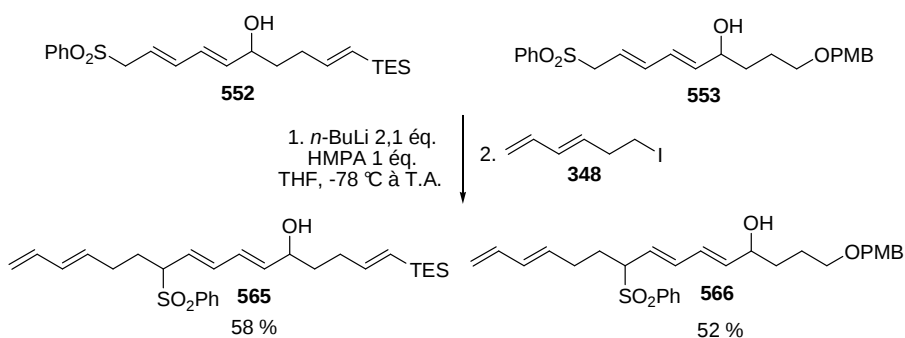


Figure IV. 121

Il convient de signaler à ce stade que les produits **558** sont obtenus sous la forme de mélanges équimolaires de diastéréoisomères, ce qui complique leur purification et leur analyse.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Finalement, et en contradiction avec les résultats obtenus avec l'hétérosulfone allylique **400** (Tableau IV. 3, entrée 6), l'utilisation d'un seul équivalent de base ne donne lieu à aucune conversion, et ce, quelque soit l'électrophile utilisé (Figure IV. 122).

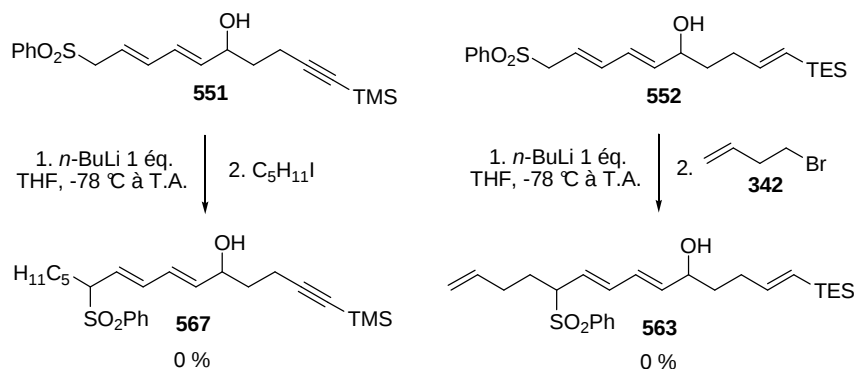


Figure IV. 122

IV.4.3.4. Élimination réductrice

Après avoir fonctionnalisé les deux extrémités de notre système diénique, il nous reste à promouvoir une élimination réductrice afin d'accéder aux triènes que nous nous étions fixés comme cibles. Ces réactions d'élimination en conditions réductrices de systèmes α -hydroxysulfone **568**, éventuellement activés sous forme d'ester, sont bien connues et largement utilisées dans les réactions d'oléfination de Julia. Néanmoins, dans le cadre de notre approche, la réaction à effectuer est une élimination 1,6 du système conjugué **570** en lieu et place d'une élimination réductrice 1,2 habituelle (Figure IV. 123). Ce type d'élimination à longue distance n'était, à notre connaissance, pas encore décrit dans la littérature.

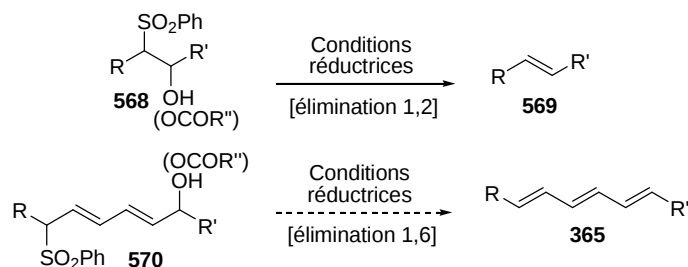


Figure IV. 123

L'estérification de nos alcools s'est avérée être une étape indispensable, les alcools libres ne conduisant pas aux produits désirés quelles que soient les conditions réductrices utilisées (Figure IV. 124). Ainsi, mise en présence de SmI_2 , l'hydroxysulfone **563** ne réagit pas -78°C et a tendance à se dégrader rapidement à plus haute température. Par contre, lorsque ce même composé **563** est engagé dans une réaction avec l'amalgame de sodium, la réaction a bien lieu mais elle conduit à un mélange de deux produits. Le triène attendu **571** est bien présent, mais ce n'est que le produit minoritaire. Le composé **572** majoritaire correspond au produit de simple désulfonation.

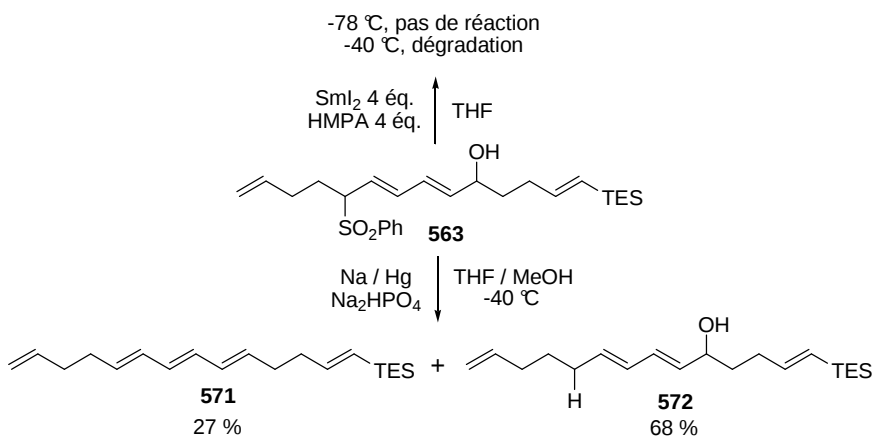


Figure IV. 124

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

La présence de ce composé inattendu et pourtant majoritaire peut être expliquée en examinant le mécanisme proposé pour cette réaction. Il faut noter que les mécanismes impliqués dans ces éliminations réductrices diffèrent selon les conditions utilisées et les substrats. Dans le cas des hydroxysulfones **573** traitées par du Na / Hg, la réaction débute par une réduction de la sulfone qui se fragmente pour conduire au radical **575** (Figure IV. 125). Un second équivalent de sodium réduit ce radical jusqu'à l'anion **576** qui élimine de l'hydroxyde de sodium pour former l'alcène **569**.

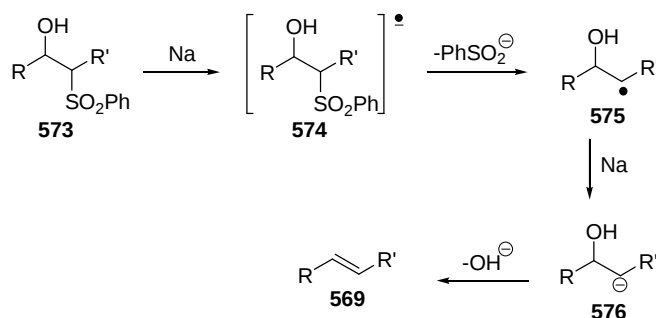


Figure IV. 125

Dans le cas de l'hydroxysulfone **563**, la réaction d'élimination n'est plus de type 1,2 mais bien 1,6 (Figure IV. 124). Au vu des produits observés, il semble que l'anion se soit bien formé mais que sa stabilisation par délocalisation soit suffisante que pour ralentir l'élimination et permettre à l'anion de se faire protoner par le méthanol. On peut toutefois s'étonner de la parfaite régiosélectivité avec laquelle cette protonation a lieu.

Lorsque l'alcool est estérifié et que la sulfone est traitée dans les mêmes conditions par de l'amalgame de sodium / mercure, un autre chemin réactionnel est emprunté (Figure IV. 126). En présence de sodium, une petite partie du méthanol est converti en méthanolate. Celui-ci peut promouvoir

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

une réaction d'élimination qui conduit à la sulfone vinylique **578**. Celle-ci est ensuite réduite en anion vinylique **581** par deux équivalents de sodium. Le carbanion **581** peut être enfin protoné pour générer l'oléfine **569**.

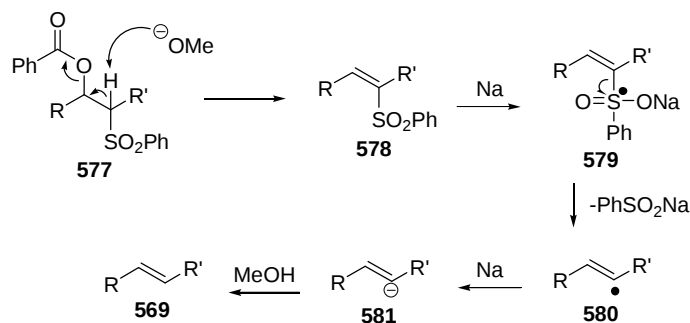


Figure IV. 126

Dans le cadre du développement des réactions d'éliminations réductrices 1,6, nous avons arrêté la réaction après 20 minutes (Figure IV. 127). A ce stade, la réaction n'est pas encore terminée et nous avons pu observer une proportion importante de sulfone vinylique **584**, confirmant ainsi le chemin réactionnel présenté ci-dessus dans le cadre de nos composés conjugués.

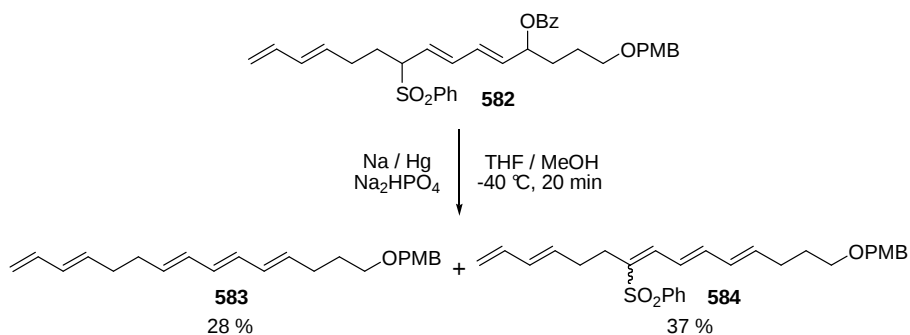


Figure IV. 127

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Finalement, rappelons le mécanisme proposé dans le cadre de l'élimination réductrice des hydroxysulfones benzoylées **577** promue par le SmI_2 (Figure IV. 128). A la différence de l'amalgame de sodium, le diiodure de samarium peut réduire le benzoate. Le radical anion **585** ainsi créé se fragmente pour conduire au radical **586** qui est convertit en organosamarien **587** par un second équivalent de SmI_2 . Finalement, une élimination génère l'alcène **569** souhaité.

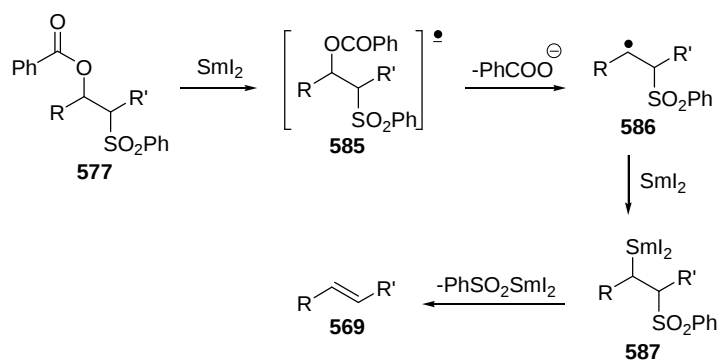
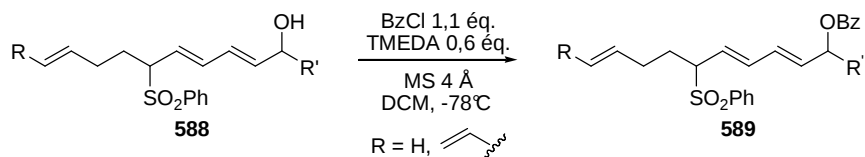


Figure IV. 128

En nous basant sur les connaissances acquises lors de nos travaux sur les fonctions triéniques du Polycavernoside A, que nous détaillerons dans le chapitre V, et sur les résultats présentés ci-dessus, nous avons choisi d'activer nos fonctions alcools sous la forme d'esters. Pour ce faire, les différentes hydroxysulfones **588** préparées dans le cadre de la synthèse des Amphidinols ont été benzoylées (Tableau IV. 8). La mise en œuvre des conditions BzCl / TMEDA à -78°C a permis de préparer efficacement les différents esters **589**.¹⁹⁴

¹⁹⁴ Tomohumi, S.; Kousaburo, O.; Takeshi, O. *Synthesis* **1999**, 1141.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols



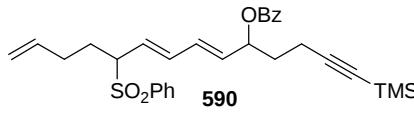
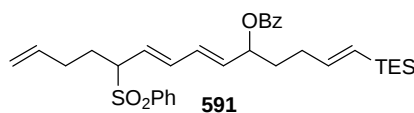
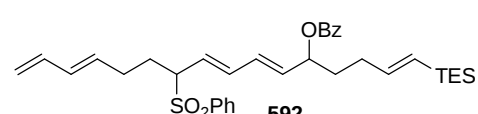
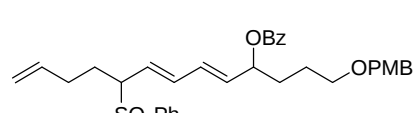
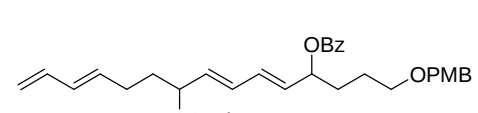
Entr\u00e9e	Benzoate 589	Rdt. (%)
1	 $\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2\text{-CH}(\text{SO}_2\text{Ph})\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}(\text{OBz})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH-TMS}$ $\mathbf{590}$	81
2	 $\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2\text{-CH}(\text{SO}_2\text{Ph})\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}(\text{OBz})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-TES}$ $\mathbf{591}$	90
3	 $\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2\text{-CH}(\text{SO}_2\text{Ph})\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}(\text{OBz})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-TES}$ $\mathbf{592}$	86
4	 $\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2\text{-CH}(\text{SO}_2\text{Ph})\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}(\text{OBz})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-OPMB}$ $\mathbf{593}$	93
5	 $\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2\text{-CH}(\text{SO}_2\text{Ph})\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}(\text{OBz})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-OPMB}$ $\mathbf{594}$	89

Tableau IV. 8

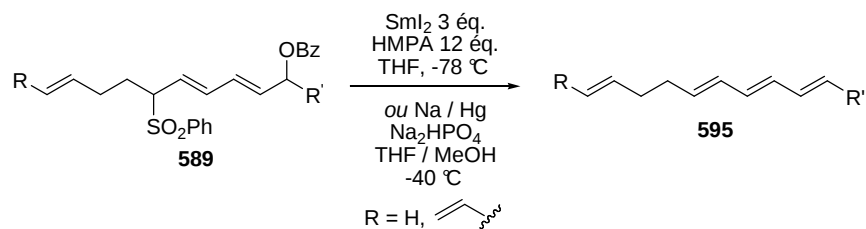
La derni\u00e8re \u00e9tape permettant d'obtenir les diff\u00e9rents fragments poly\u00e9niques **595** consiste en l'\u00e9limination r\u00e9ductrice 1,6. A titre de comparaison, les conditions historiques bas\u00e9es sur un amalgame de sodium

Chapitre IV. *Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols*

ont été mises en œuvre parallèlement aux conditions plus récemment développées et employant le SmI_2 (Tableau IV. 9).¹⁹⁵

¹⁹⁵ (a) Inanaga, J.; Ishikawa, M.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 1485. (b) Ujikawa, O.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2387. (c) Fukumoto, K.; Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, T.; Tokunaga, Y. *Synlett* **1994**, 895. (d) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Welgarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols



Entrée	Conditions réductrices	Polyène 595	Rdt. (%)
1	Na / Hg	 596	68
2	Na / Hg	 571	72
3	SmI ₂ / HMPA	 571	93
4	SmI ₂ / HMPA	 597	91
5	Na / Hg	 598	82
6	SmI ₂ / HMPA	 598	90
7	Na / Hg	 583	75
8	SmI ₂ / HMPA	 583	85

Tableau IV. 9

Chapitre IV. *Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols*

Si les deux types de conditions réductrices donnent de bons résultats, les rendements obtenus avec le SmI_2 sont systématiquement plus élevés. De plus, les produits isolés sont plus propres et plus facilement purifiables. Il est également important de noter que toutes les doubles liaisons carbone-carbone des systèmes triéniques ainsi générés sont systématiquement *trans*.

IV.4.4. Résumé de la synthèse de seconde génération

L'approche initialement envisagée se basait sur l'alkylation du sulfoxyde allylique **465**. Cette réaction ne s'étant pas révélée efficace, nous nous sommes tournés vers une route alternative où la première étape consistait en l'addition de l'anion de **465** sur différents aldéhydes **366** (Figure IV. 129). Après migration le long du système conjugué pour aller se placer en position terminale, le sulfoxyde résultant **517** est oxydé en sulfone **599**. A ce stade, l'anion généré par déprotonation en α de la sulfone est additionné sur divers électrophiles **600**. L'alcool **601** obtenu est estérifié sous forme de benzoate avant que l'élimination réductrice finale ne soit réalisée. Cette dernière étape complète la construction du système triénique central des polyènes **603** des Amphidinols.

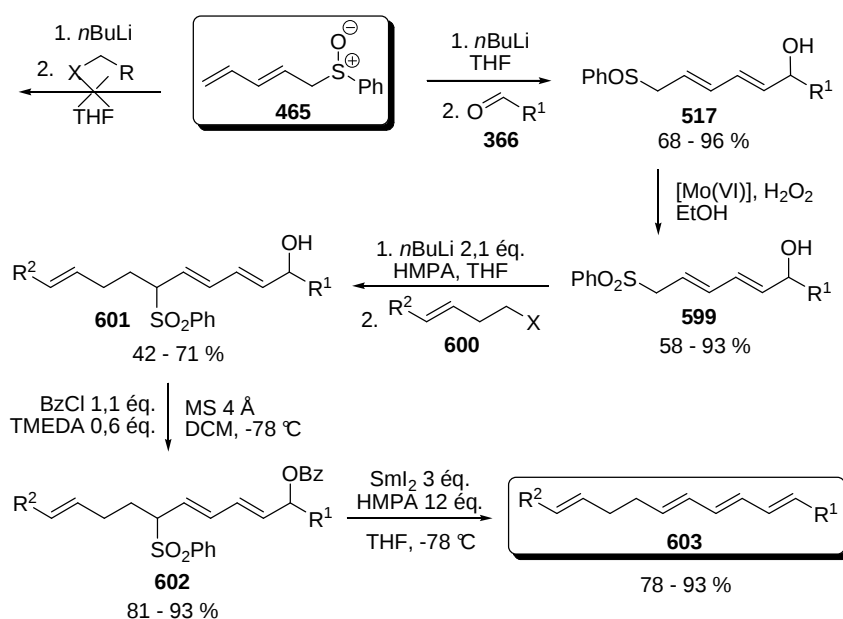


Figure IV. 129

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Cette nouvelle méthodologie nous a permis de construire en seulement 5 étapes les différents polyènes présentés à la Figure IV. 130.

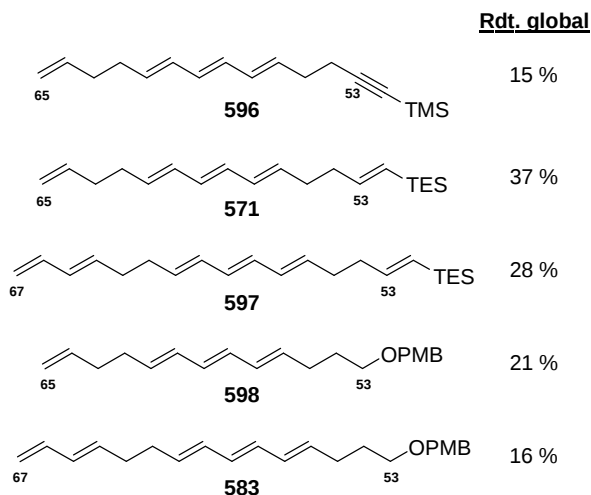


Figure IV. 130

Les rendements globaux calculés à partir du sulfoxyde **465** sont satisfaisants mais leurs valeurs sont fortement dépendantes de l'étape d'alkylation de l'hydroxysulfone allylique **599**. En effet, ce couplage reste le point faible de notre méthodologie. C'est pourquoi nous avons envisagé une troisième approche, toujours basée sur les réarrangements sigmatropiques des sulfoxydes allyliques.

IV.5. Synthèse de troisième génération

IV.5.1. Stratégie

Lors du développement de la méthodologie de seconde génération, nous avons été confrontés à deux problèmes majeurs. Dans un premier temps, nous n'avons pas été en mesure de promouvoir des réactions d'alkylation efficaces du sulfoxyde **465** (Figure IV. 79). La solution a été apportée en condensant plutôt celui-ci avec des aldéhydes. Néanmoins, cette modification de l'approche nous oblige à effectuer l'alkylation, permettant de rentrer le second substituant, sur les hydroxysulfones **599**. Cette transformation souffre de rendements moyens (de 42 à 71 %) et constitue donc le point faible de notre seconde approche.

Dans le but de déterminer les raisons possibles au manque d'efficacité de l'alkylation du sulfoxyde **465**, nous avons comparé sa réactivité à celle de la sulfone **509** et du sulfure **604** correspondants (Figure IV. 131). Il en découle que, contrairement au sulfoxyde **465**, les sulfures **604** et les sulfones **509** réagissent efficacement dans ces conditions.

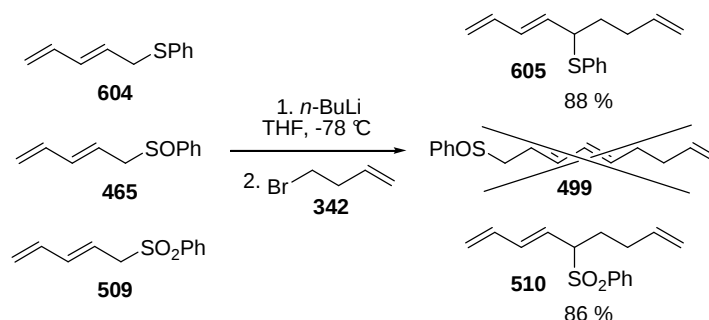


Figure IV. 131

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Si la sulfone secondaire **510** s'avère n'être d'aucune utilité dans le cadre de la préparation de triènes disubstitués, il n'en est pas de même du sulfure **605**. En effet, son oxydation en sulfoxyde devrait conduire au sulfoxyde linéaire **483** après le double réarrangement de Mislow-Braverman-Evans. Ce sulfoxyde, que nous souhaitions initialement préparer par alkylation directe du sulfoxyde **465**, pourrait être ensuite engagé dans la stratégie que nous avions envisagée dans un premier temps et qui est reprise à la Figure IV. 132.

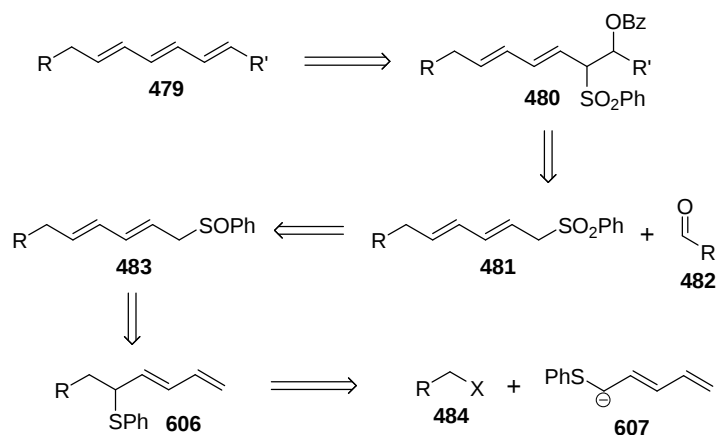


Figure IV. 132

Cette nouvelle approche présente l'intérêt majeur de circonvenir les réactions les moins efficaces des stratégies précédentes.

IV.5.2. Résultats

IV.5.2.1. Alkylation du sulfure **365**

Le sulfure allylique **604** est préparé au départ de divinylcarbinol **39** (Figure IV. 133). Lorsque ce dernier est traité par du HCl ou du HBr, il conduit aux halogénures allyliques **608** et **609** correspondants. Tant le chlorure que le bromure réagit efficacement avec le thiophénol en présence d'une base pour générer le sulfure **604**.

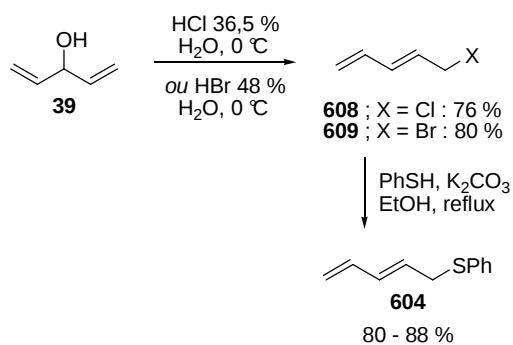
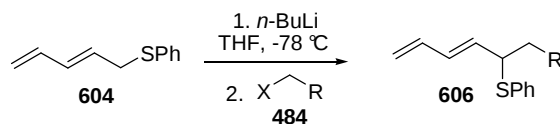


Figure IV. 133

Comme nous l'avons signalé, la réaction permettant d'alkyler la position α de ce sulfure est efficace (Tableau IV. 10).

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols



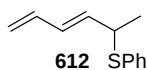
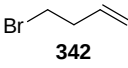
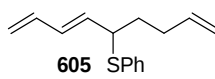
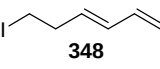
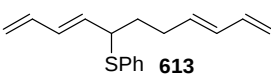
Entrée	Electrophile 484	Produit 606	Rdt. (%)
1	MeI	 612	84
2	 342	 605	88
3	 348	 613	78

Tableau IV. 10

L'excellente régiosélectivité pour la position α du sulfure est particulièrement remarquable et en accord avec ce qui est décrit dans la littérature pour ce type de sulfure.¹⁹⁶ Il faut effectuer la réaction à relativement grande échelle pour voir apparaître des traces du produit d'addition en position γ (Figure IV. 134).

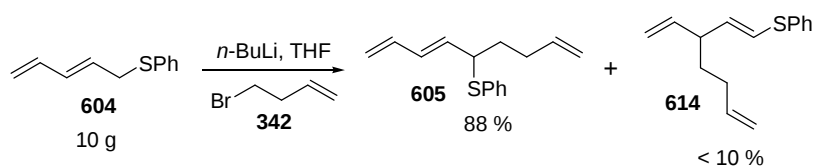


Figure IV. 134

¹⁹⁶ Epifani, E.; Florio, S.; Ingrosso, G.; Ronzini, L.; Sgarra, R.; Troisi, L. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7489.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

IV.5.2.2. Mise au point des conditions d'oxydation

L'étape suivante, consistant en l'oxydation sélective des sulfures **606**, est cruciale dans notre stratégie. En effet, elle doit nous permettre d'obtenir les sulfoxydes linéaires **483** qui nous conduiront ultérieurement aux triènes disubstitués désirés. Selon notre expérience dans les oxydations de fonctions soufrées, le risque d'oxyder les doubles liaisons C-C est limité. Nous disposons en effet de plusieurs méthodes d'oxydation particulièrement sélectives.

Dans un premier temps, nous avons engagé le sulfure substitué **605** dans des conditions d'oxydation réputées sélectives pour l'oxydation de sulfures en sulfoxydes (Figure IV. 135).¹⁹⁷ Traité par de l'eau oxygénée dans l'hexafluoropropan-2-ol, le sulfure **605** est converti quantitativement en sulfoxyde linéaire **499**.

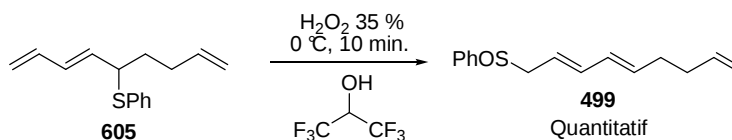


Figure IV. 135

L'efficacité remarquable de cette réaction, tant en termes de réactivité que de chémosélectivité, est étonnante. Deux constats sont particulièrement interpellants : l'oxydation des sulfures en sulfoxydes par l'eau oxygénée dans l'hexafluoropropan-2-ol est plus rapide que dans les autres solvants protiques non fluorés et l'oxydation s'arrête au stade du sulfoxyde, même si un large excès de l'agent oxydant est ajouté à température ambiante. Ces

¹⁹⁷ Ravikumar, K. S.; Zhang, Y. M.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2937.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

observations peuvent être rationalisées sur base du comportement particulier des différentes espèces mises en jeu dans ce solvant (Figure IV. 136). Dans un premier temps (**A**), l'effet électroattracteur des groupements CF_3 conduit à un pont hydrogène renforcé avec H_2O_2 , ce qui facilite le départ du groupe partant hydroxyde. Dans un second temps (**B**), la nucléophilie du soufre de la fonction sulfoxyde, déjà naturellement plus faible que celle du sulfure, est encore amoindrie par la force du pont hydrogène impliquant l'oxygène du sulfoxyde.

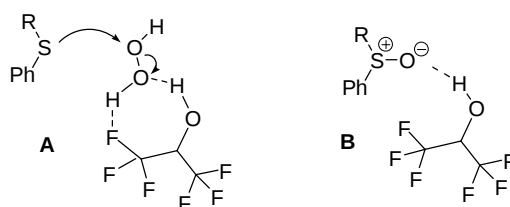


Figure IV. 136

Une fois le sulfoxyde linéaire **499** préparé, son oxydation en sulfone **615** peut être réalisée dans des conditions réactionnelles plus conventionnelles et ne pose aucune difficulté particulière (Figure IV. 137).

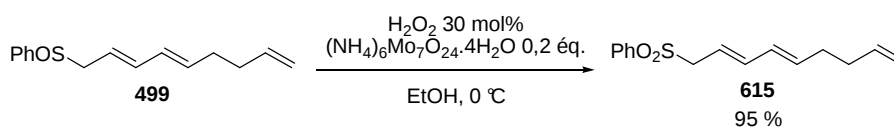


Figure IV. 137

Suite aux excellents résultats obtenus pour les deux oxydations séquentielles, nous nous sommes logiquement tournés vers une approche en une seule étape. En effet, il serait très intéressant d'oxyder notre sulfure substitué de départ **616** en sulfoxyde **617** et, après le double réarrangement

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

sigmatropique, de l'oxyder à nouveau jusqu'à la sulfone **619** (Figure IV. 138).

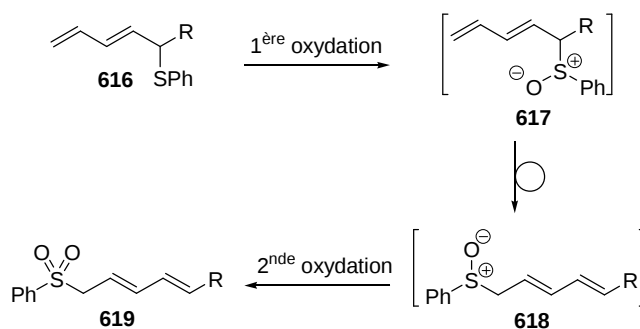
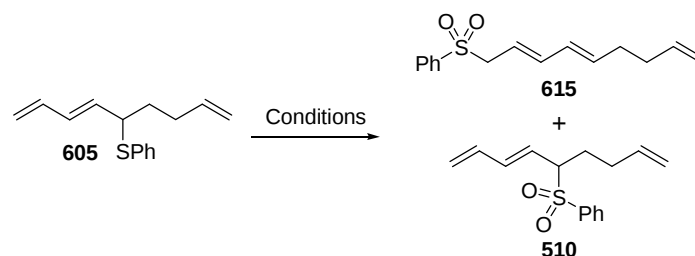


Figure IV. 138

Dans un premier temps, nous avons exploré des systèmes oxydants couramment exploités dans le cadre des oxydations de sulfures / sulfoxydes en sulfones. Ainsi, lorsque l'oxydation est réalisée à l'aide de sels de molybdène (VI) en présence d'eau oxygénée, ou par du *m*-CPBA, la sulfone **510** est très majoritairement obtenue (Tableau IV. 11). Ce produit correspond à l'oxydation du sulfure **605** en sulfone sans que le sulfoxyde intermédiaire n'ait eu le temps, ou l'énergie nécessaire, pour se déplacer vers la position terminale du système conjugué.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols



Entrée	Conditions	Rdt 615 (%)	Rdt 510 (%)
1	[Mo(VI)], H ₂ O ₂ , EtOH, 0 °C	< 10	81
2	<i>m</i> -CPBA 2,0 éq., DCM, 0 °C	< 10	95

Tableau IV. 11

Suite à ces résultats, nous avons voulu vérifier qu'un seul équivalent de *m*-CPBA permettait d'oxyder le sulfure **605** en sulfoxyde **499** sans aller jusqu'à la sulfone (Figure IV. 139). Dans ces conditions, c'est bien le sulfoxyde **499** qui est isolé majoritairement. Toutefois, de faibles quantités de produit de départ **605** et de sulfone **510** sont également observées.

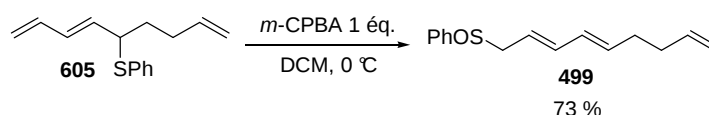


Figure IV. 139

Ce résultat confirme le fait que le sulfoxyde **617** est bien généré dans le milieu réactionnel lorsque deux équivalents d'agent oxydant sont employés (Tableau IV. 11, entrée 2) mais que, dans ces conditions, celui-ci n'a pas la possibilité de se déplacer en position terminale avant d'être oxydé en sulfone.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Une observation similaire est réalisée lorsque les conditions d'oxydation sélective pour le sulfoxyde **617** sont directement suivies, dans le même milieu réactionnel, de l'addition du système oxydatif [Mo(VI)] / H₂O₂ (Figure IV. 140). Dans ce cas, un mélange des produits branchés **510** et linéaires **615** est observé, dans un rapport 6,7 / 1 en faveur du branché.

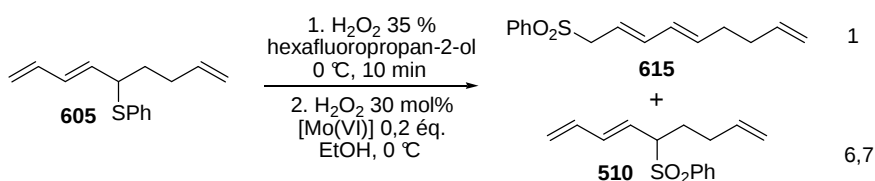
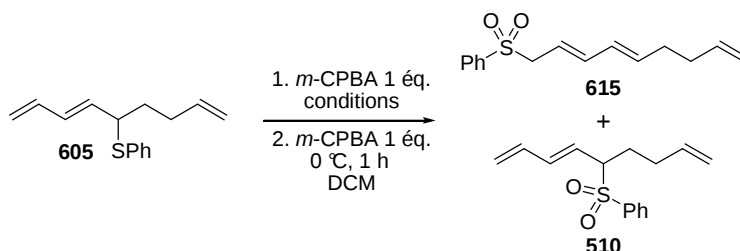


Figure IV. 140

Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation de *m*-CPBA permet de générer le sulfoxyde **499**. Nous avons donc cherché à mettre au point des conditions réactionnelles qui laissent le temps aux réarrangements sigmatropiques d'avoir lieu (Tableau IV. 12). Pour ce faire, nous avons ajouté un premier équivalent de *m*-CPBA à 0 °C au sulfure **605**, et nous l'avons laissé de 30 minutes à 2 heures à différentes températures avant d'ajouter le second équivalent de *m*-CPBA afin d'obtenir la sulfone (entrées 2 à 5). L'entrée 1 nous apprend que 30 minutes à 0 °C ne sont pas suffisantes pour obtenir un rapport entre **615** et **510** favorable. Une agitation à température ambiante pour 30 minutes conduit à un mélange équimolaire des sulfones branchées **510** et linéaires **615** (entrée 2). Laisser le mélange réactionnel 2 heures à température ambiante n'a augmenté que faiblement le rapport **615** / **510** (entrée 3). Finalement, il nous a suffi de chauffer légèrement le mélange réactionnel à 30 °C pendant 1 heure pour obtenir exclusivement la sulfone terminale **615** (entrée 4).

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols



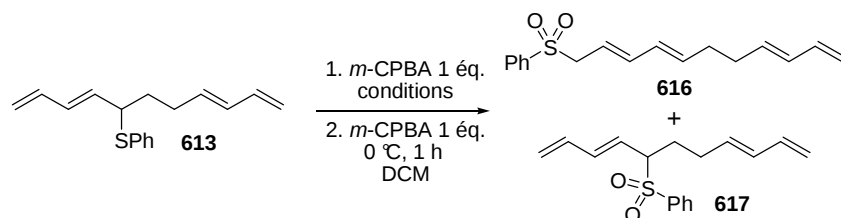
Entrée	Conditions de 1 ^{ère} addition	Rapport 615 / 510 ¹
1	0 °C, 30 min	1 / 3
2	0 °C à T.A., 30 min	1 / 1
3	0 °C à T.A., 2 h	1,8 / 1
4	0 °C à 30 °C, 1 h	>20 / 1

¹ Déterminé par RMN sur le brut réactionnel.

Tableau IV. 12

Le sulfure **613**, portant deux diènes, se comporte de manière similaire lorsqu'il est traité par le *m*-CPBA (Tableau IV. 13). Chauffer légèrement le mélange réactionnel, entre l'ajout du premier et du second équivalent d'agent oxydant, permet d'obtenir exclusivement la sulfone linéaire **616**.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols



Entrée	Conditions de 1 ^{ère} addition	Rapport 616 / 617 ¹
1	0 °C à T.A., 30 min	1 / 1,2
2	0 °C à 30 °C, 1 h	>20 / 1

¹ Déterminé par RMN sur le brut réactionnel.

Tableau IV. 13

Ces conditions optimisées pour favoriser le produit linéaire nous ont permis de préparer les sulfones **615** et **616** avec d'excellentes sélectivités, et surtout d'excellents rendements (Figure IV. 141). Cette réaction "one pot" est particulièrement puissante d'un point de vue synthétique puisqu'elle permet, outre la transformation de la fonction sulfure en sulfone, de déplacer de 4 carbones le centre le plus réactif de la molécule.

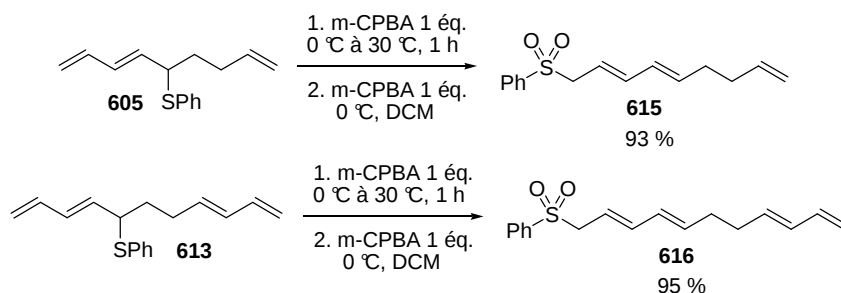


Figure IV. 141

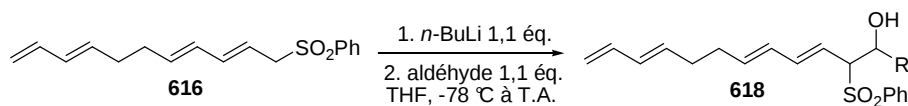
Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Notons toutefois que l'utilisation de cette réaction à plus grande échelle conduit à des rendements légèrement plus faibles, entre 80 et 90 %, mais qui restent toutefois excellents pour ce type de séquence réactionnelle. Il apparaît cependant que le chauffage de ces systèmes insaturés à 30 °C en présence de l'acide *m*-chlorobenzoïque, généré lors de l'oxydation au *m*-CPBA, provoque une dégradation partielle du système polyénique.

IV.5.2.3. Oléfination de Julia

Afin de finaliser la préparation des fragments polyinsaturés des Amphidinols, les sulfones allyliques **481** doivent encore être couplées aux aldéhydes **482** par oléfination de Julia classique. A cette fin, l'anion allylique de la sulfone polyinsaturée **616**, généré par traitement au butyllithium, est ajouté à divers aldéhydes fonctionnalisés (Tableau IV. 14). Dans ces conditions, les conversions observées en hydroxysulfones **618** sont excessivement faibles.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols



Entrée	Aldéhyde	Conversion
1	 353 TMS	< 10 %
2	 357 TES	< 10 %
3	 360 OPMB	< 10 %
4	 364 SO ₂ Ph	< 10 %

Tableau IV. 14

Dans tous les cas, les produits de départ sont retrouvés inchangés en fin de réaction, bien qu'on ne récupère jamais l'entièreté des quantités engagées initialement.

Un problème fréquemment rencontré lors de la mise en œuvre de la stratégie d'oléfination de Julia est l'équilibre entre l'anion de la sulfone **619** et l'alcoolate **621**, généré par l'addition sur l'aldéhyde ou la cétone **620** (Figure IV. 142). Cet équilibre sera déplacé vers les réactifs dans le cas de partenaires stériquement encombrés (cas des cétones ou des sulfones secondaires) ou par stabilisation de l'anion **619** de la sulfone de départ.

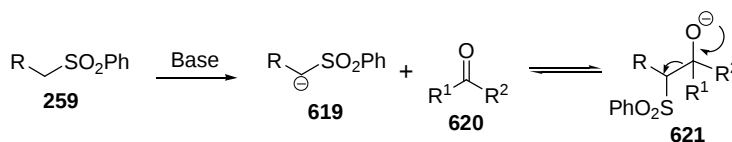


Figure IV. 142

Dans notre cas, l'anion de la sulfone **616** est particulièrement bien stabilisé par délocalisation de la charge sur 5 atomes de carbone. En plus du manque de réactivité, cette forte délocalisation peut également conduire à un manque de régiosélectivité de l'addition sur l'aldéhyde.

Afin de palier au manque de réactivité rencontré avec certains anions stabilisés, différentes solutions ont été rapportées dans la littérature. Par exemple, notre groupe a développé l'utilisation d'un sulfoxyde en lieu et place de la sulfone, ce qui a permis d'utiliser des sulfoxydes benzyliques tels que **622** (Figure IV. 143).¹⁹⁸ Lors de la réaction de **622** avec le benzaldéhyde, le stilbène **623** est obtenu avec un bon rendement et une excellente sélectivité pour l'isomère *E*. Cette réaction ne se produit pas au départ de la benzylphénylsulfone. L'ajout de diméthylaminopropanol permet de neutraliser l'excès de chlorure de benzoyle présent dans le milieu et facilite l'isolation du produit benzoylé.

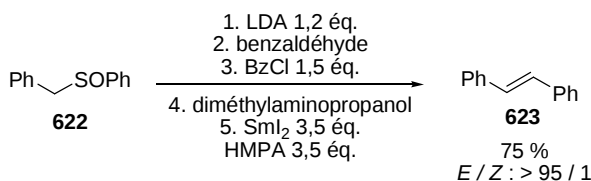


Figure IV. 143

¹⁹⁸ Pospisil, J.; Pospisil, T.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2373.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

Dans le cadre de notre projet, l'utilisation du sulfoxyde **624** pose toutefois plusieurs problèmes potentiels. Le point le plus important concerne le nombre de produits à attendre après la condensation. En effet, au stade de l'hydroxysulfoxyde intermédiaire **625**, un grand nombre de diastéréoisomères peuvent être produits puisque trois centres chiraux sont présents (Figure IV. 144). De plus, le sulfoxyde a toujours la faculté de se déplacer le long de la chaîne insaturée, ce qui double encore le nombre de produits possibles. La réaction entre le sulfoxyde **624** et l'aldéhyde **364** a toutefois été testée et a conduit à un mélange de plusieurs sulfoxydes. Toutefois, l'élimination réductrice de l'ensemble des produits benzoylés est efficace et conduit exclusivement à la sulfone polyénique **627** de configuration *E*.

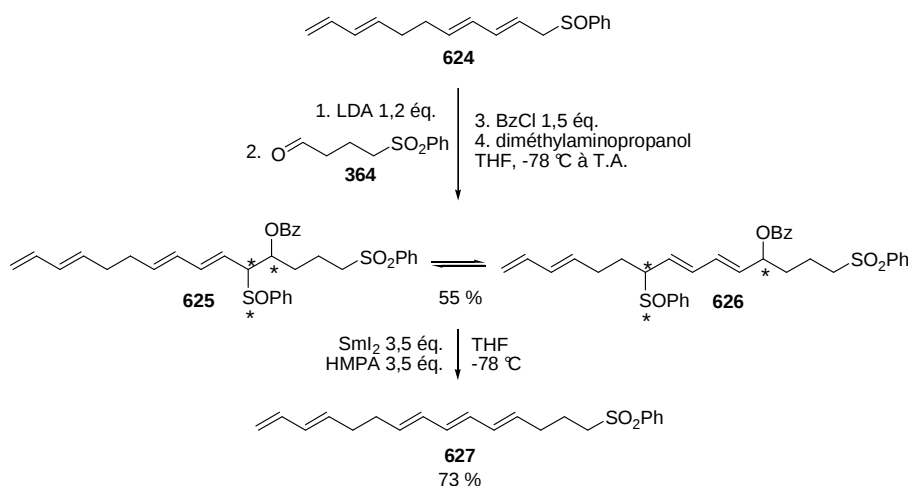


Figure IV. 144

Une solution plus répandue pour contourner le problème de réactivité des anions de sulfones stabilisés consiste à ajouter au mélange réactionnel un

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

halogénure d'acide qui réagira sélectivement avec l'alcoolate formé **621** afin de déplacer l'équilibre du système (Figure IV. 145). L'inconvénient principal de cette stratégie est qu'elle conduit fréquemment à la production de nouveaux produits secondaires. Toutefois, comme nous l'avons déjà mentionné, les esters **628** ainsi préparés sont de meilleurs substrats pour les éliminations réductrices ultérieures que les alcools libres correspondants.

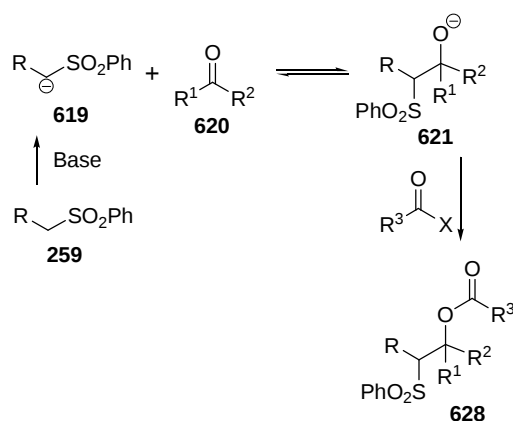


Figure IV. 145

Ce type de conditions a permis de mener à bien la réaction entre la sulfone allylique **616** et les aldéhydes d'intérêt **360** et **364** (Figure IV. 146). Les meilleurs rendements sont observés avec le LDA comme base.

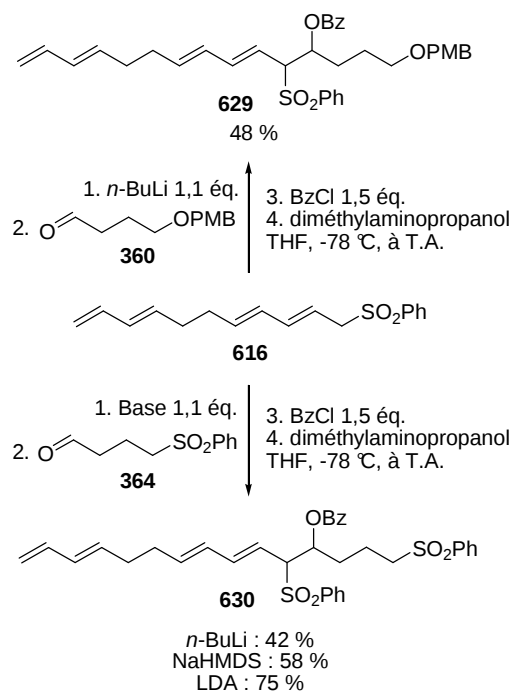


Figure IV. 146

Finalement, les fragments polyéniques des Amphidinols, différemment fonctionnalisés en vue des couplages à venir avec le reste de la molécule, sont obtenus par élimination réductrice promue par le système SmI_2 / HMPA. Le polyène **631**, portant un alcool protégé sous forme de PMB-éther est ainsi obtenu avec un rendement de 71 % (Figure IV. 147).

IV.5.3. Résumé de la synthèse de troisième génération

Cette dernière approche permet la préparation rapide et efficace de systèmes triéniques disubstitués. La mise à profit de cette stratégie dans le cadre des fragments polyinsaturés des Amphidinols nous semble particulièrement intéressante à plus d'un titre.

Tout d'abord, la méthodologie mise en place a tiré profit des comportements variés proposés par les différentes fonctions soufrées : sulfure, sulfoxyde et sulfone. Ainsi, les sulfures allyliques se sont montrés efficaces pour les réactions d'alkylation, au contraire des sulfoxydes correspondants. Ensuite, le passage par un intermédiaire sulfoxyde nous a permis d'obtenir le produit linéaire grâce aux réarrangements de Mislow–Braverman–Evans, à la base de notre méthodologie. Finalement, la sulfone obtenue par la suite a pu être engagée dans une réaction de Julia-Lythgoe.

Ensuite, la rapidité de cette séquence réactionnelle la rend particulièrement attrayante pour la préparation de triènes disubstitués. En effet, seulement quatre étapes sont nécessaires à partir du sulfure **604**, lui-même très facile d'accès. La première étape permet de fixer le premier substituant du système triénique cible **479** (Figure IV. 149). Ensuite, la double oxydation séquentielle permet d'obtenir la sulfone terminale **481** qui peut être engagée dans une réaction de Julia classique pour conclure cette approche.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

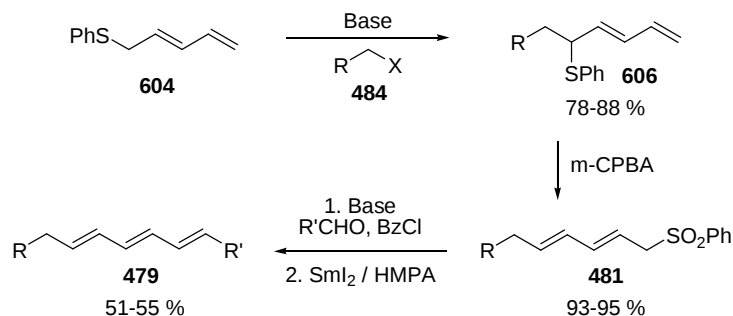


Figure IV. 149

Dans le cadre de la synthèse des Amphidinols, cette approche de troisième génération nous a permis de préparer la sulfone polyinsaturée **627** avec un rendement global de 41 % en seulement quatre étapes. Si l'on compare ce résultat aux approches décrites dans la littérature (Tableau III.3), on peut se réjouir, en plus d'avoir mis au point une approche originale, de proposer la synthèse de loin la plus courte et qui bénéficie des meilleurs rendements globaux. De plus, cette dernière approche a l'avantage sur les deux premières d'éviter de manipuler des sulfoxydes. La facilité de travailler avec des sulfures et des sulfones, plutôt que des sulfoxydes, se caractérise par des purifications plus aisées et des mélanges de diastéréoisomères moins complexes étant donné la perte d'un centre chiral.

IV.6. Stabilité des polyènes synthétisés

Dans notre chapitre consacré aux Amphidinols, et plus particulièrement dans le cadre de la description des synthèses publiées à ce jour, nous avons fait part à plusieurs reprises de notre étonnement face à l'absence de synthèse totale complétée à ce jour. En effet, bien que plusieurs groupes de renom aient pu préparer les différents fragments composants l'Amphidinol 3, aucun n'a réussi, à notre connaissance, à terminer la synthèse de ce produit naturel.

Une lecture attentive des publications les plus récentes lève un voile sur les difficultés rencontrées par certains groupes, comme Rychnovsky et Roush. Tous semblent être confrontés à des problèmes récurrents de stabilité du système polyénique. Roush a bien cherché à repenser complètement sa stratégie de groupes protecteurs afin de limiter l'impact des déprotections finales sur l'intégrité des fonctions sensibles incriminées, mais sans plus de succès.

Pour notre part, nous avons également été confrontés à des dégradations rapides des polyènes synthétisés. Au-delà de la perte de matériel et de temps que ces dégradations représentent, elles posent surtout de nombreuses questions telles que les raisons de cette instabilité, les stratégies à mettre en place pour les contourner et la présence sur un produit isolé dans le milieu naturel d'un fragment instable *in vitro*. Si ces différentes questions ne peuvent être résolues simplement, nous pouvons toutefois faire un état des lieux de la situation et envisager des pistes à explorer.

Très rapidement lors de nos travaux sur les composés polyinsaturés, nous avons été confrontés à des problèmes de stabilité. Dès lors, et dans le but

Chapitre IV. *Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols*

d'éliminer un maximum de causes potentielles, nous avons porté une attention toute particulière aux purifications et aux conditions de stockage de nos différents substrats. C'est ainsi qu'après chaque chromatographie sur gel de silice, les produits synthétisés étaient également filtrés sur colonne d'alumine basique. Cela donnait l'assurance de ne pas stocker nos produits dans des conditions légèrement acides. Ces composés étaient ensuite gardés à basse température (-20 °C) et à l'abri de la lumière.

Les problèmes de dégradation persistant, nous avons entrepris une étude plus rationnelle de la stabilité de différents composés (Tableau IV. 15). L'entrée 1 nous apprend que les composés diéniques simples, de type sulfure ou sulfoxyde, ne souffrent pas de problèmes sensibles de stabilité. A l'inverse, les sulfones et sulfoxydes fonctionnalisés repris à l'entrée 2 montrent des temps de demi-vie approximatifs de l'ordre de 6 mois (entre 40 et 60 % de produit récupéré après purification par chromatographie sur gel de silice après 6 mois). Finalement, les composés polyéniques présentés à l'entrée 3 se montrent particulièrement sensibles, puisque leur dégradation est rapide à température ambiante et que même à -20 °C, 5 jours suffisent pour conduire à leur entière détérioration.

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

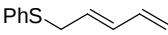
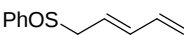
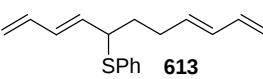
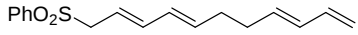
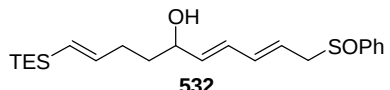
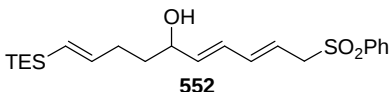
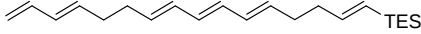
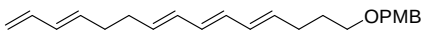
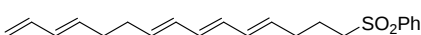
Entrée	Composé	Stabilité
1	 604	Stables Pas de dégradation constatée après plusieurs mois à T.A.
	 465	
	 613	
2	 616	Dégradation lente ~ 50 % de dégradation après 6 mois à -20 °C.
	 532	
	 552	
3	 597	Dégradation rapide Dégradation complète après 2 jours à T.A. / 5 jours à -20 °C.
	 583	
	 627	

Tableau IV. 15

Comme on peut le voir dans l'exemple ci-dessous, les spectres RMN des produits dégradés repris à l'entrée 3 montrent une forte diminution des signaux correspondants aux hydrogènes oléfiniques, couplée à une

augmentation des résonances associées aux hydrogènes aliphatiques (Figure IV. 150).

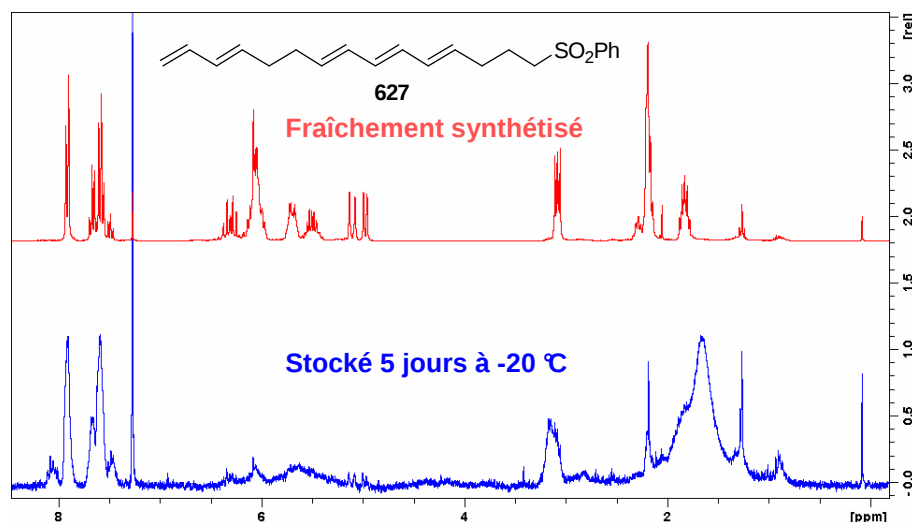


Figure IV. 150

Vu la complexité des mélanges obtenus, il ne nous est pas possible de suggérer une voie de dégradation en particulier. Mais étant donné la disparition des signaux propres aux oléfines, on peut exclure des réactions d'isomérisation.

Parmi les différentes solutions envisagées pour pouvoir stocker ces composés polyinsaturés sans dégradation, la seule s'étant montrée efficace est la congélation dans le benzène. En effet, nous avons pu montrer que le polyène 627 ne se dégrade que de manière limitée lorsqu'il est mis en solution dans du benzène (0,2 M) et congelé à -20 °C. Dans ces conditions, un spectre RMN du produit pris après deux semaines n'indiquait qu'une altération limitée et 82 % du produit sont récupérés après purification par chromatographie sur colonne de silice.

Chapitre IV. *Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols*

Si la congélation dans le benzène solutionne partiellement les problèmes liés au stockage, rien ne nous permet de prévoir comment ces composés polyinsaturés vont réagir lorsqu'ils seront soumis à des conditions réactionnelles plus ou moins agressives dans les étapes de synthèse ultérieures.

Forts de cette expérience, et à la lumière des problèmes rencontrés par d'autres auparavant, il semble donc que la meilleure solution soit de coupler ces fragments polyéniques au reste de la molécule lors de la dernière étape. Vu la complexité des Amphidinols et sachant que des étapes finales de déprotection seront probablement inévitables, une gestion réfléchie des groupes protecteurs est indispensable afin de limiter le nombre de conditions différentes à utiliser dans les étapes ultérieures au couplage avec le fragment polyénique.

Finalement, on peut s'étonner de la présence d'un fragment sensible, en tous cas lorsqu'il est sous forme pure et concentrée, dans un produit naturel. En effet, vu le profil de dégradation rapide que nous avons observé, comment expliquer que des chercheurs aient pu isoler, purifier et caractériser les Amphidinols sans rencontrer des problèmes de dégradation ? Il nous semble que deux réponses peuvent être suggérées. Soit les produits que nous avons préparés ne sont pas purs et la, ou les, impuretés présentes entraînent une dégradation rapide du système conjugué. Mais alors, comment se fait-il que les autres groupes semblent rencontrer les mêmes difficultés ? Soit le fragment polyénique est "stabilisé" par le reste de la molécule. Une conformation particulière liée au caractère amphiphile des Amphidinols pourrait expliquer que les fragments polyéniques soient moins stables quand ils sont isolés que lorsqu'ils se trouvent au sein des produits naturels entiers.

IV.7. Conclusions

Dans le cadre de la préparation de l'unité polyénique des Amphidinols, nous avons consentis beaucoup d'efforts afin de mettre au point une méthodologie innovante et efficace pour la construction de triènes disubstitués.

Dans un premier temps, la préparation de synthons allyliques bifonctionnels a été étudiée. Il s'est rapidement avéré que l'oléfination de Julia-Kociensky donnerait lieu à de meilleurs résultats dans le cadre de cette méthodologie. Ainsi, les hétérosulfones allyliques **400** et **401** conduisent rapidement aux fragments avancés **432**, **430** et **429** (Figure IV. 151).

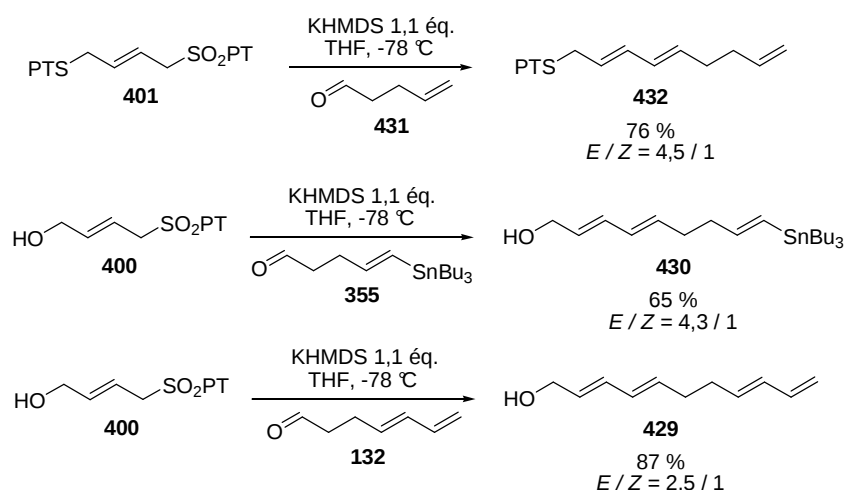


Figure IV. 151

Bien que ces réactions soient efficaces et constituent une voie d'accès rapide à des composés fonctionnalisés, une optimisation en vue d'améliorer les sélectivités *E* / *Z* est nécessaire. De plus, suite aux premiers résultats encourageants obtenus par la mise en œuvre d'autres méthodologies, nous

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

avons choisi de ne pas pousser plus loin le développement de cette première approche.

Dans un second temps, la mise à profit des réarrangements de Mislow-Braverman-Evans dans le cas du sulfoxyde allylique **465** nous a permis de développer une approche particulièrement originale pour la synthèse de triène. Ces réarrangements sigmatropiques, couplés à un nouveau type d'élimination réductrice 1,6, ont conduit à la préparation de différents polyènes en seulement 5 étapes (Figure IV. 152).

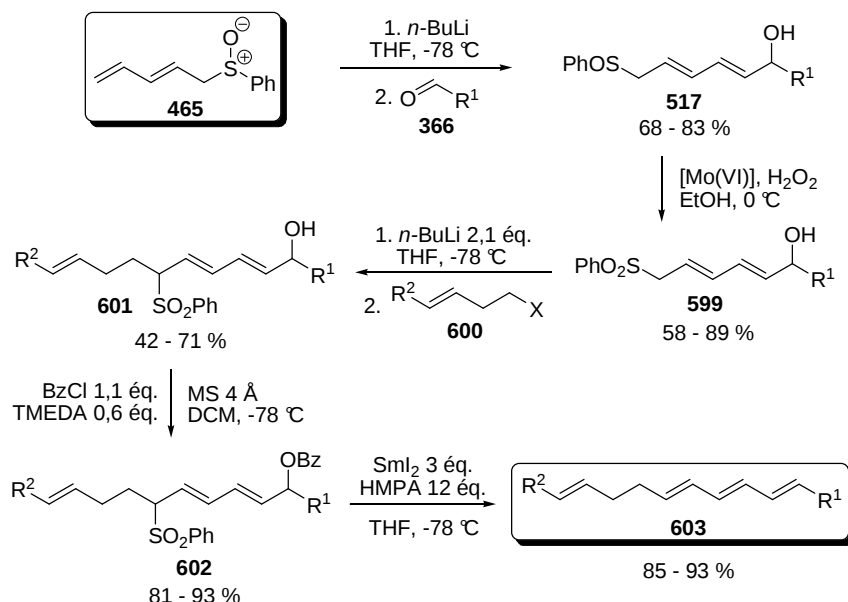


Figure IV. 152

Finalement, et sur base de l'expertise acquise avec les stratégies précédentes, une dernière méthodologie a été développée en se basant toujours sur les réarrangements de Mislow-Braverman-Evans. L'utilisation du sulfure **604** en lieu et place du sulfoxyde **465** permet de contourner la

Chapitre IV. Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols

difficulté majeure rencontrée avec ce dernier. Contrairement aux sulfoxydes, le sulfure **604** peut être aisément alkylé (Figure IV. 153). La mise au point de conditions oxydantes particulières, laissant suffisamment de temps au sulfoxyde intermédiaire pour effectuer ses réarrangements sigmatropiques, constitue une avancée cruciale dans notre synthèse. La réaction de Julia classique qui s'ensuit conduit efficacement à différents composés triéniques.

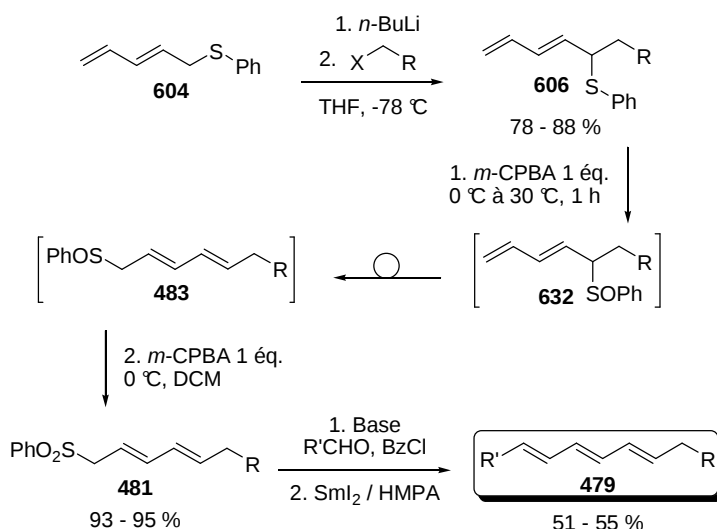


Figure IV. 153

La préparation de différents polyènes des Amphidinols en seulement 4 étapes et avec un excellent rendement global de 41 % prouve toute la viabilité de notre approche. En effet, en plus d'être innovante, cette voie de synthèse s'avère être de loin la plus efficace et la plus rapide de toutes celles documentées à ce jour.

Finalement, la seule difficulté que nous n'avons pu surmonter dans ce projet est l'instabilité récurrente des composés polyinsaturés préparés. Les

Chapitre IV. *Les fragments polyoléfiniques des Amphidinols*

nombreux exemples de dégradation auxquels nous avons été confrontés devront être gardés en mémoire en vue de compléter efficacement la synthèse totale des Amphidinols.

Chapitre V. Le Polycavernoside A

V.1. Découverte des Polycavernosides

En avril 1991, 13 personnes tombèrent gravement malades à Guam, une petite île au nord de la Micronésie dans l'Océan Pacifique (Figure V. 1). Parmi eux, 3 décédèrent dans les jours suivants. Il s'avéra qu'ils avaient tous été en contact avec une algue rouge appelée *Polycavernosa tsudai* (*Gracilaria edulis*).¹⁹⁹ En 2001, aux Philippines, la même algue tua encore 8 personnes sur 36 patients intoxiqués.²⁰⁰

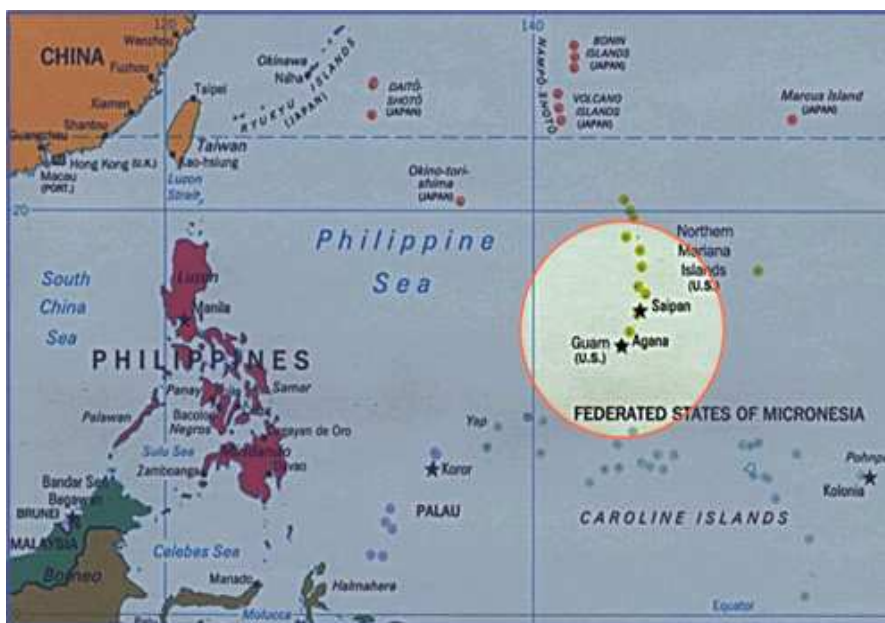


Figure V. 1

¹⁹⁹ Haddock, R. L.; Cruz, O. L. *Lancet* **1991**, 338, 195.

²⁰⁰ Yotsu-Yamashita, M.; Yasumoto, T.; Yamada, S.; Bajarias, F. A.; Formelozsa, M. A.; Romero, M. L.; Fukuyo, Y. *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, 17, 1265.

Chapitre V. Polycavernoside A

Les algues incriminées sont en temps ordinaires très peu présentes dans les eaux du Pacifique. Mais dans certaines conditions bien précises de luminosité et de température de l'eau, elles prolifèrent très rapidement au point de générer de réels bancs d'algues comme en témoignent certaines photos impressionnantes (Figure V. 2). Heureusement, ces invasions massives disparaissent aussi rapidement qu'elles sont venues et le phénomène reste exceptionnel.



Figure V. 2

Dès le mois de juin 1991, 2,6 kg de *Polycavernosa tsudai* furent collectés sur la plage de Tanguisson à Guam afin d'identifier la toxine responsable de ces intoxications. C'est en 1993 que le groupe de Yasumoto parvint à identifier deux toxines : les Polycavernosides A et B (Figure V. 3).²⁰¹ Ils purent isoler 400 µg de Polycavernoside A et 200 µg de B, qui montrèrent

²⁰¹ Yasumoto, T.; Yotsu-Yamashita, M.; Haddock, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1147.

une toxicité élevée chez la souris avec des doses létales (LD₉₉) de 0.2-0.4 mg/kg.

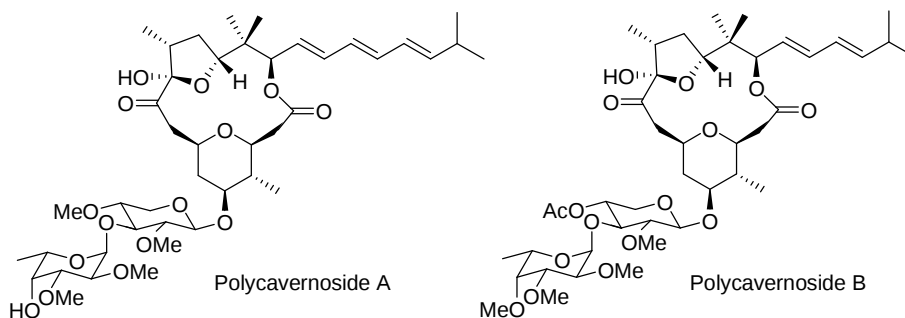


Figure V. 3

En juin 1992, une quantité plus importante d'algue rouge fut collectée et permis d'isoler de nouveaux congénères : les Polycavernosides A2, A3 et B2 (Figure V. 4).²⁰² Beaucoup plus récemment, les Polycavernosides C et C2 furent identifiés à leur tour.²⁰³

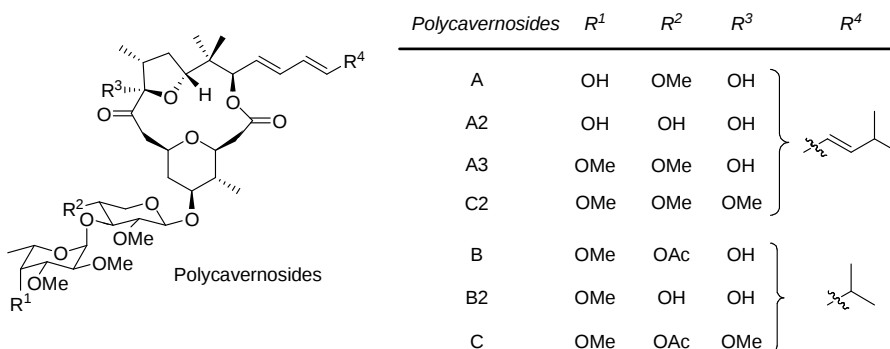


Figure V. 4

²⁰² Yotsu-Yamashita, M.; Seki, T.; Paul, J. V.; Naoki, H.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5563.

²⁰³ Yotsu-Yamashita, M.; Abe, K.; Seki, T.; Fujiwara, K.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2255.

Chapitre V. Polycavernoside A

Les Polycavernosides présentent une macrolactone à 13 chaînons, unique en son genre, portant d'un côté un bras polyinsaturé et de l'autre un résidu glycosidique.

Il est à noter que la stéréochimie relative et absolue d'une bonne partie de la molécule n'a pas pu être déterminée par l'équipe de Yasumoto en raison des trop faibles quantités de matière dont elle disposait. De plus, depuis 1992, l'algue rouge n'est plus apparue sur les côtes de Guam, vraisemblablement en raison de la pollution générée par les élevages intensifs de poissons. Il n'était dès lors plus possible de déterminer avec précision, ni la structure des Polycavernosides, ni d'étudier leur activité biologique. La synthèse organique a donc été la seule issue exploitable à ce problème de santé publique et a permis de proposer les structures présentées ci-dessus (Figure V. 4).

Dans un premier temps, ce furent les groupes de Akio Murai²⁰⁴ au Japon et de Leo Paquette²⁰⁵ aux Etats-Unis qui s'attaquèrent à la synthèse totale du Polycavernoside A. Seules les stéréochimies relatives du tétrahydropyranne, du tétrahydrofuranne et des résidus glycosidiques étaient connues. Après avoir préparé les deux énantiomères des tétrahydropyrans et tétrahydrofurannes, le groupe de Murai put affirmer que toutes les données

²⁰⁴ (a) Hayashi, N.; Mine, T.; Fujiwara, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1994**, 2143. (b) Fujiwara, K.; Amano, S.; Oka, T.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1994**, 2147. (c) Fujiwara, K.; Amano, S.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1995**, 191. (d) Fujiwara, K.; Amano, S.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1995**, 855. (e) Murai, A.; Fujiwara, K.; Yasumoto, T.; Yotsu-Yamashita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10770.

²⁰⁵ (a) Johnston, J. N.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4341. (b) Paquette, L. A.; Pissarnitski, D.; Barriault, L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7389. (c) Paquette, L. A.; Barriault, L.; Pissarnitski, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4542. (d) Paquette, L. A.; Barriault, L.; Pissarnitski, D.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 619.

spectrales et physiques du composé représenté ici correspondaient parfaitement à celles du produit naturel. De plus, les propriétés toxicologiques observées chez la souris s'avérèrent identiques. Grâce aux quantités accessibles par les synthèses totales de Murai et Paquette, des études pharmacologiques plus poussées ont pu être menées.²⁰⁶ Différents analogues synthétiques ont également pu être comparés aux produits naturels et ont montrés, pour certains, des activités similaires. A ce jour, même si cela n'a pas encore permis de comprendre le mode d'action biologique des Polycavernosides, les études de la relation structure / activité illustrent le rôle clé du bras polyoléfinique présent dans les composés naturels (Figure V. 5).

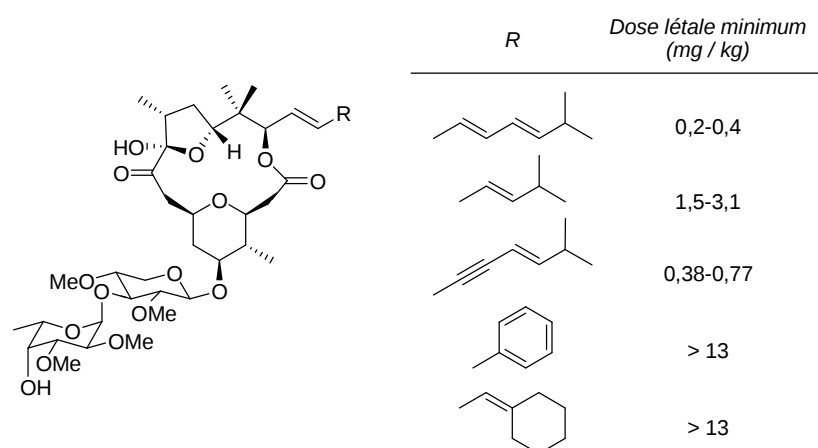


Figure V. 5

Le cas des Polycavernosides est une parfaite illustration de l'intérêt de la synthèse totale lors de la découverte de molécules importantes d'un point de vue santé publique, mais complexes d'un point de vue structurel. En effet, la

²⁰⁶ Barriault, L.; Boulet, S. L.; Fujiwara, K.; Murai, A.; Paquette, L. A.; Yotsu-Yamashita, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2069.

Chapitre V. Polycavernoside A

synthèse totale a permis, non seulement d'élucider la structure complète de la molécule, mais également d'en produire des quantités plus importantes que celles offertes par la nature et qui sont nécessaires à une compréhension plus complète des effets des Polycavernosides sur les organismes vivants.

Embrayant sur les travaux initiaux de Murai et Paquette, de nombreux groupes de recherche se sont depuis lors intéressés au défi synthétique qu'est le Polycavernoside A. En effet, outre la lactone à 13 chaînons, le tétrahydrofuranne possédant une fonction hémiacétale en position α d'une fonction cétone est particulièrement remarquable. Néanmoins, seul un autre groupe, celui de James White,²⁰⁷ a pu terminer la synthèse du Polycavernoside A, illustrant par là même la difficulté que représente la construction de ce composé.

²⁰⁷ (a) White, J. D.; Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagorny, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8593.
(b) Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagorny, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J.; White, J. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5449.

V.2. Travaux antérieurs

Dès la fin des années 90, notre groupe s'intéressa à la synthèse du Polycavernoside A, dont le tétrahydropyranne²⁰⁸ **636** et le fragment γ -butyrolactone²⁰⁹ **634** constituaient des cibles de choix pour notre méthodologie tandem ène-IMSC, comme nous le détaillerons dans le chapitre VI (Figure V. 6).

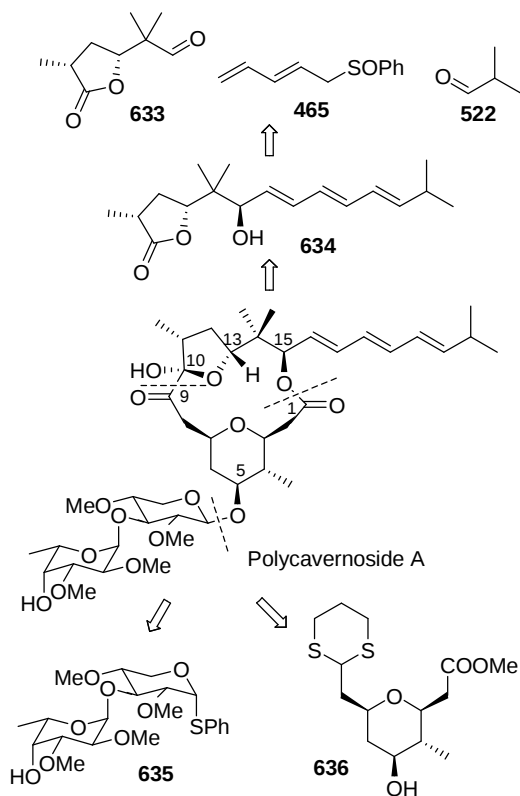


Figure V. 6

²⁰⁸ Markó, I. E.; Dumeunier, R.; Leclercq, C.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Mekhalfia, A.; Bayston, D. J. *Synthesis* **2002**, 7, 958-972.

²⁰⁹ (a) Dumeunier, R.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10219. (b) Dumeunier, R. *Thèse de doctorat*, **2004**, UCL.

La stratégie envisagée pour la synthèse du Polycavernoside A repose sur des disconnections classiques au niveau des liaisons C1-O et C9-C10 afin de générer 3 fragments. La partie sud de la molécule est constituée du tétrahydropyranne tétrasubstitué **636** et d'un disaccharide **635** composé de D-xylose et de D-fucose. Ce disaccharide étant largement décrit,²¹⁰ nous ne nous y attarderons pas. Le fragment nord **634** proviendrait de la γ -butyrolactone **633**, du sulfoxide **465** et de l'isobutyraldéhyde **522** (Figure V. 6).

V.2.1. Synthèse du tétrahydropyranne **636**

L'approche de Carlos Pérez-Balado vers le tétrahydropyranne **636** se base sur l'utilisation de **638**, équivalent synthétique d'un dianion, préparé au départ de propyne (Figure V. 7).²¹¹

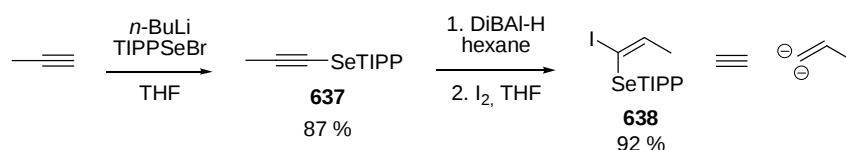


Figure V. 7

L'anion vinylique *Z* dérivé de **638** peut être efficacement et stéréosélectivement généré en présence de *n*-BuLi et additionné sur l'époxyde racémique **639** en présence de BF₃.OEt₂ comme acide de Lewis (Figure V. 8). Ensuite, un équivalent de méthyl-Grignard est sacrifié afin de déprotoner l'alcool homoallylique **640** avant de générer l'anion vinylique

²¹⁰ (a) Fujiwara, K.; Amano, S.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1995**, 855. (b) Johnston, J. N.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4341.

²¹¹ (a) Pérez-Balado, C. ; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4887. (b) Pérez-Balado, C. ; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62, 2331.

lithié par clivage réductif en présence de LDBB (lithium 4,4'-di-tert-butylbiphenyl). Il n'est pas possible d'utiliser directement l'anion lithié comme nucléophile pour rentrer un électrophile silylé. Dès lors, l'anion vinylique généré doit être converti en iodo-alcène **641**. Le couplage entre **641** et le réactif de Grignard silylé **642** en présence de palladium(0) fonctionne efficacement et mène exclusivement à l'allylsilane Z **643**.

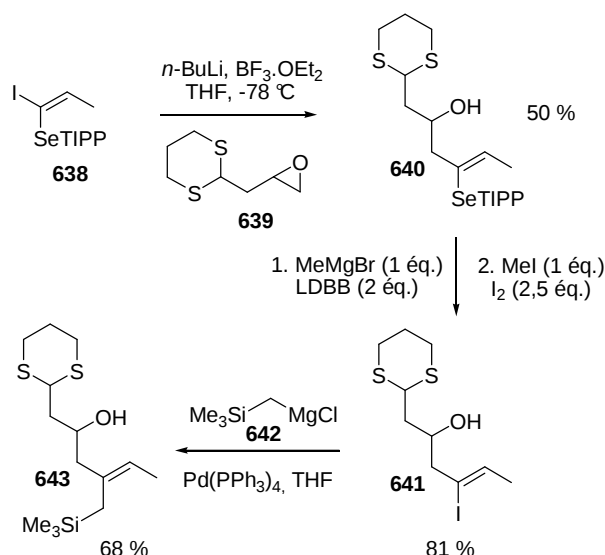


Figure V. 8

L'étape-clé de cette approche consiste en la cyclisation intramoléculaire de Sakurai de l'allylsilane **643** avec l'aldéhyde **644** (Figure V. 9). Le tétrahydropyranne souhaité **647** peut être très efficacement préparé quand l'allylsilane Z **643** et l'aldéhyde **644** sont traités par du $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ à basse température. Le cation oxonium **645** généré dans un premier temps possède tous ses substituants en position pseudo-équatoriale afin de limiter les répulsions stériques. Il en découle un parfait contrôle de la

Chapitre V. Polycavernoside A

diastéréosélectivité lors de la réaction de Sakurai de l'allylsilane sur l'oxonium. Finalement, lorsque l'on laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante en présence de l'acide de Lewis, on constate la déprotection de l'alcool silylé de **646**, ce qui permet de raccourcir d'une étape cette synthèse.

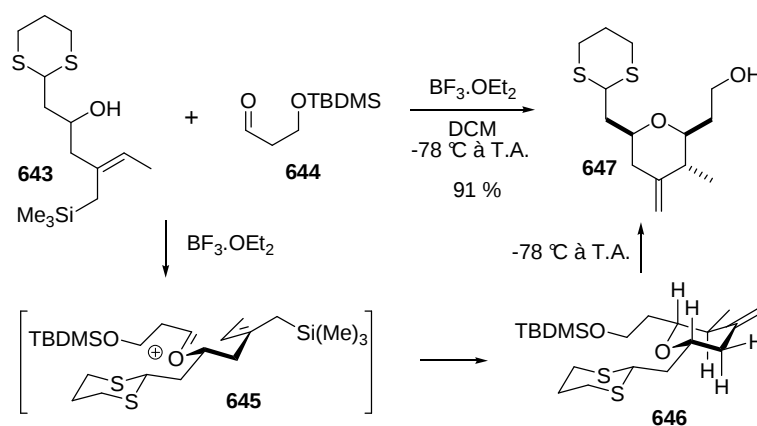


Figure V. 9

Cette synthèse racémique du tétrahydropyranne du Polycavernoside A s'avère particulièrement brève et efficace. Notons également que la convergence de l'approche envisagée fait entrevoir la possibilité d'appliquer cette méthodologie à une large variété de tétrahydropyrannes. Dans le même ordre d'idée, l'utilisation de l'analogue *E* de l'allylsilane **643** a pu conduire à la stéréochimie inverse au niveau du méthyle. Finalement, l'utilisation d'un époxyde **639** optiquement pur devrait conduire au tétrahydropyranne **647** optiquement actif.

V.2.2. Synthèse de la γ -butyrolactone 634

La synthèse de butyrolactone développée par Raphaël Dumeunier lors de sa thèse de doctorat est une belle application de certaines méthodologies développées précédemment au laboratoire. La réaction ène au départ de **649** permet de générer des allylsilanes qui peuvent ensuite être engagés dans des réactions de Sakurai. La réaction tandem ène-IMSC a été largement appliquée par plusieurs chercheurs au sein de notre laboratoire, prouvant par là même la viabilité et le large champ d'application de la méthodologie.

Dans le cas de la γ -butyrolactone **634** du Polycavernoside A, la réaction ène met en jeu l'aldéhyde néo-pentylique **648** et l'allylsilane fonctionnalisé **649** en présence d'un acide de Lewis à base d'aluminium (Figure V. 10). Le rendement observé de 50 % constitue un bon résultat sachant que les réactions d'allylation d'aldéhydes fortement encombrés sont réputées particulièrement difficiles à mettre en œuvre.



Figure V. 10

La transformation de l'adduit ène **650** en méthylène lactone **655** a pu être effectuée selon deux approches (Figure V. 11). Dans la première approche, l'énol éther silylé **650** est déprotégé afin de générer l'hémiacétal **651** qui est directement oxydé en lactone **652**. La désilylation de ce composé permet d'obtenir la méthylène lactone **655** avec un très bon rendement global. Dans la seconde approche, le traitement de l'adduit ène **650** par du NBS conduit à

l'acétal **653** qui est transformé en aldéhyde α,β -insaturé **654** par traitement avec deux équivalents de fluorure.²¹² Il reste alors à transformer l'aldéhyde **654** en méthylène lactone **655**. A cette fin, l'oxydation au KCN / MnO₂ développée par Corey s'est avérée être le meilleur choix.²¹³

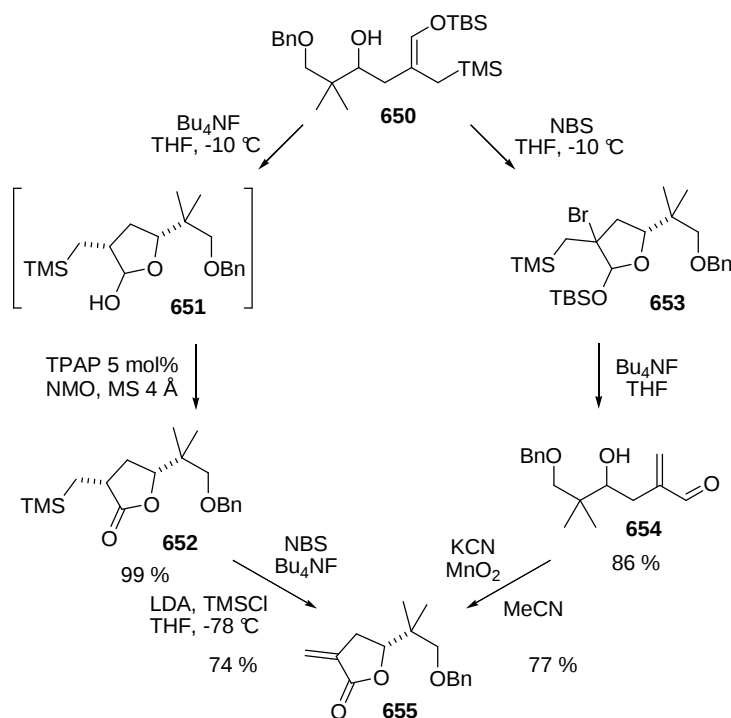


Figure V. 11

L'hydrogénation de la méthylène lactone **655** permet à la fois de déprotéger la fonction alcool benzylée et de réduire la double liaison *exo* pour n'obtenir qu'un seul diastéréoisomère (Figure V. 12). Finalement, l'oxydation de l'alcool fournit l'aldéhyde **633** désiré.

²¹² Dumeunier, R.; Leclercq, C.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2307.

²¹³ Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5616.

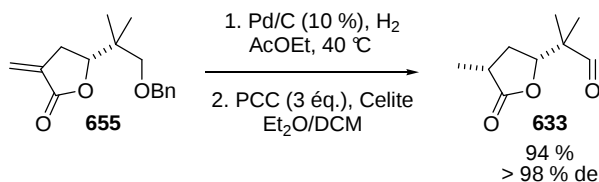


Figure V. 12

V.3. Etude de la synthèse du fragment nord 634

V.3.1. Stratégie

La préparation du fragment nord **634** du Polycavernoside A, composé d'une lactone et d'un bras triénique, a été initiée par Raphaël Dumeunier.²¹⁴ Si l'on considère la stratégie mise en place par Corey, et également mise en pratique par Schreiber (voir Chapitre IV), le fragment nord **634** serait accessible par réaction de Julia sur l'aldéhyde **656** (Figure V. 13). Cet aldéhyde polyinsaturé **656** serait préparé par réaction de Pummerer au départ du sulfoxyde **658**, lui-même obtenu par addition du sulfoxyde de Corey **495** sur la fonction aldéhyde de la γ -butyrolactone **633** dont nous avons décrit la synthèse un peu plus haut.

²¹⁴ Dumeunier, R. *Thèse de doctorat*, **2004**, UCL.

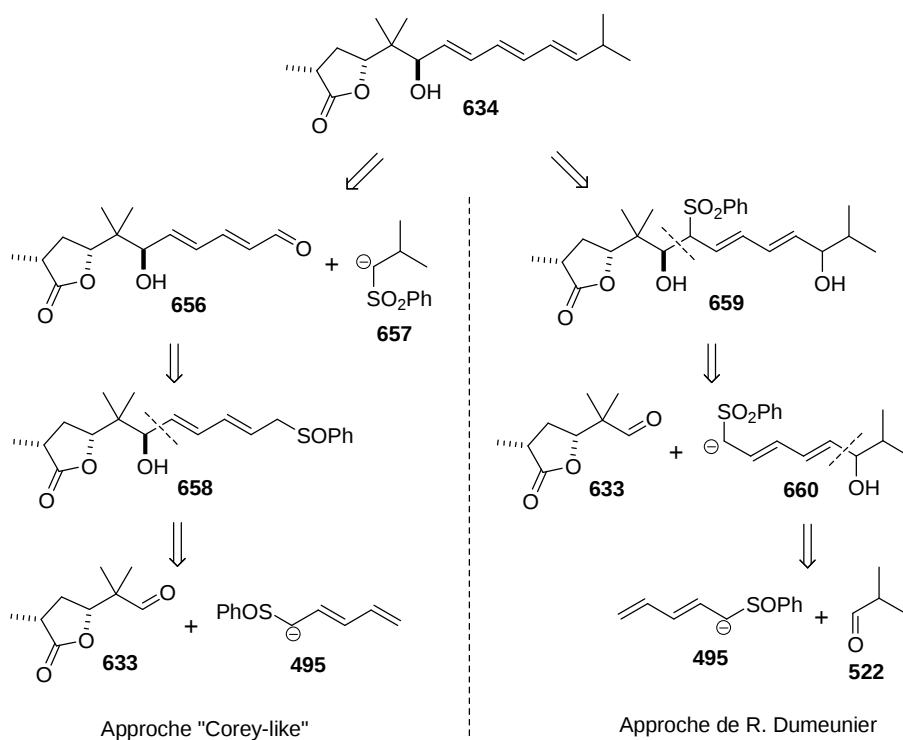


Figure V. 13

Dans le but de raccourcir cette approche et d'éviter de devoir manipuler l'aldéhyde **656**, probablement instable, Raphaël Dumeunier envisagea une approche alternative.²¹⁵ Celle-ci tire profit du double réarrangement de Mislow-Braverman-Evans conséquent à la substitution de **495**. Cependant, au lieu de transformer le sulfoxyde obtenu en aldéhyde, il a été envisagé de l'oxyder en sulfone **660** afin de réaliser un couplage avec la γ -butyrolactone **633**. Finalement, une élimination réductrice de type Julia conduirait au triène du Polycavernoside A.

²¹⁵ Jourdain, P. ; Philippart, F. ; Dumeunier, R. ; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3366.

Cette dernière étape semble particulièrement délicate. En effet, deux alcools sont susceptibles d'être impliqués dans l'élimination réductrice et on peut donc s'attendre à une compétition entre les éliminations 1,2 et 1,6 (Figure V. 14).

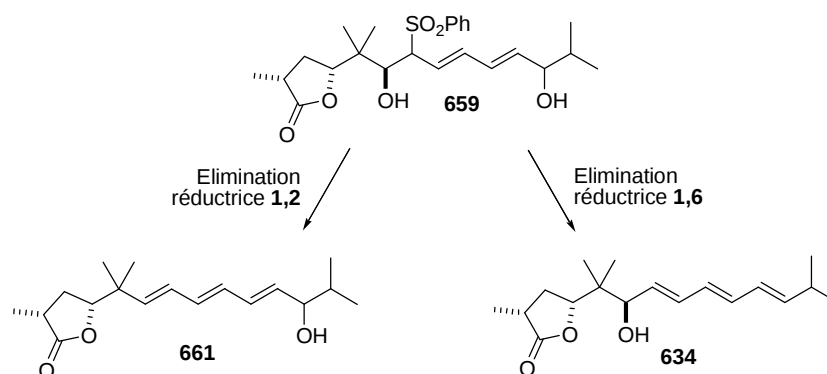


Figure V. 14

Dans le but de développer des conditions réactionnelles favorisant les éliminations réductrices de type 1,6 par rapport aux 1,2, nous avons choisi d'étudier des substrats modèles représentatifs de la problématique posée par le fragment nord du Polycavernoside A.

V.3.2. Etude des éliminations réductrices 1,2 / 1,6

V.3.2.1. Synthèse des produits de départ

La préparation de ces substrats modèles met en jeu les réactions mises au point lors de nos travaux sur les Amphidinols. Ainsi, le sulfoxyde **465** a été couplé avec l'isopropanal et le pivalaldéhyde avant que les sulfoxydes terminaux **523** et **525** générés ne soient oxydés en sulfones **546** et **548** (Figure V. 15).

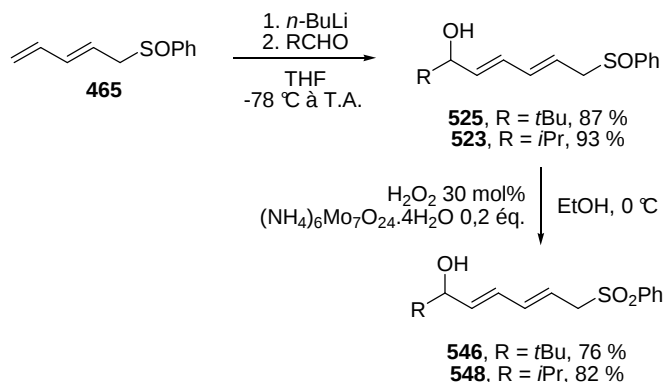


Figure V. 15

Dans le but de préparer des diols, les sulfones allyliques **545** obtenues peuvent à leur tour être déprotonées et condensées avec différents types d'aldéhydes (Figure V. 16). La présence d'une fonction alcool libre requiert l'emploi d'au minimum deux équivalents de base. Alternativement, il est également possible de protéger la fonction alcool, par exemple sous forme d'éther silylé **664**, avant de l'engager dans la réaction avec le second aldéhyde. Dans les deux cas, les résultats obtenus se révèlent excellents et la régiosélectivité pour la position en α de la fonction sulfone est complète.

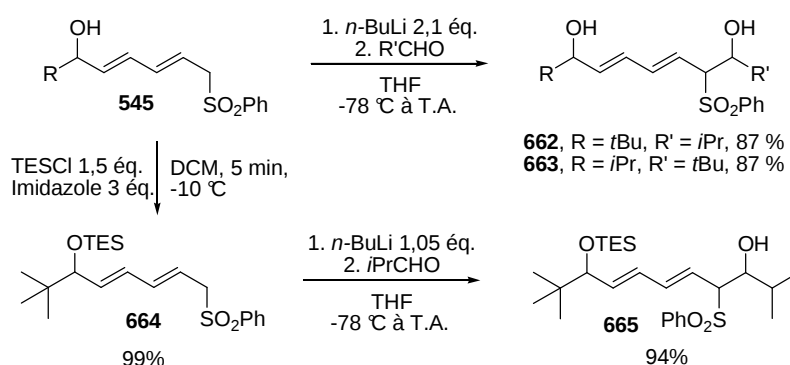


Figure V. 16

V.3.2.2. Éliminations réductrices

Les diols **662** et **663** préparés ont ensuite été soumis aux conditions d'élimination réductrice (Figure V. 17). Lorsque 4 équivalents de diiodure de samarium et de HMPA sont engagés, la réaction s'avère particulièrement rapide et efficace. Malheureusement, aucune régiosélectivité n'est observée et les produits résultants des éliminations 1,2 et 1,6 sont observés en mélange équimolaire et ce, quel que soit le diol engagé.

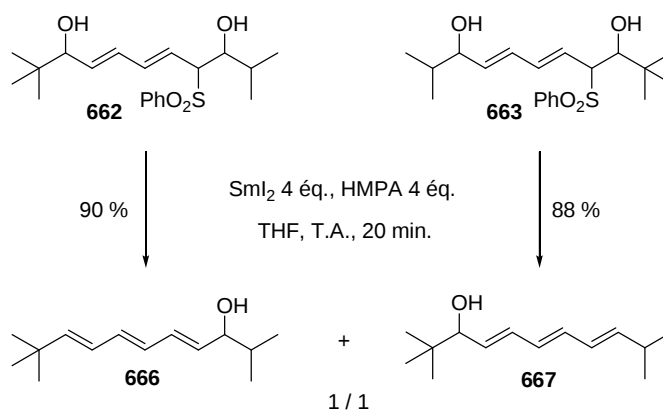


Figure V. 17

Etonnamment, le diol partiellement protégé **665** n'a pas fait preuve de plus de sélectivité (Figure V. 18). L'alcool silylé n'a donc aucune influence sur la compétition entre les éliminations réductrices 1,2 et 1,6.

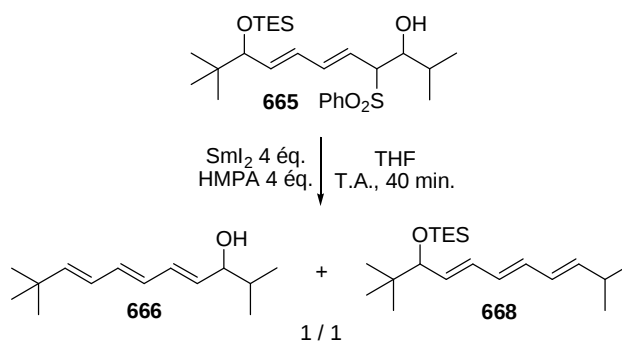


Figure V. 18

Afin de contourner ce manque total de régiosélectivité, nous avons cherché à activer sélectivement l'un des deux alcools présents sur ces composés **662** et **663** (Figure V. 19). Pour ce faire, les benzoates **669** et **670** ont été préparés par estérification chémosélective de la fonction alcool distale par traitement au BzCl / TMEDA .²¹⁶ Cette chémosélectivité s'explique par trois paramètres : l'effet électroattracteur de la sulfone appauvrit en électrons l'alcool proximal le rendant moins nucléophile, l'encombrement stérique de cette même fonction sulfone et la présence de ponts hydrogènes particulièrement forts entre l'alcool proximal et les oxygènes de la sulfone.²¹⁷

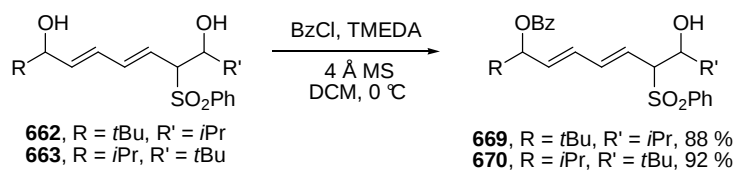


Figure V. 19

²¹⁶ Tomohumi, S.; Kousaburo, O.; Takeshi, O. *Synthesis* **1999**, 1141.

²¹⁷ Alvarez-Ibarra, C.; Cuervo-Rodriguez, R.; Fernandez-Monreal, M. C.; Ruiz, M. P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11239.

Alors qu'aucune régiosélectivité n'était observée avec les diols, le traitement des esters **669** et **670** dans les conditions réductrices au SmI_2 / HMPA a conduit exclusivement aux triènes **666** et **667** respectivement, résultant des éliminations réductrices 1,6 (Figure V. 20).

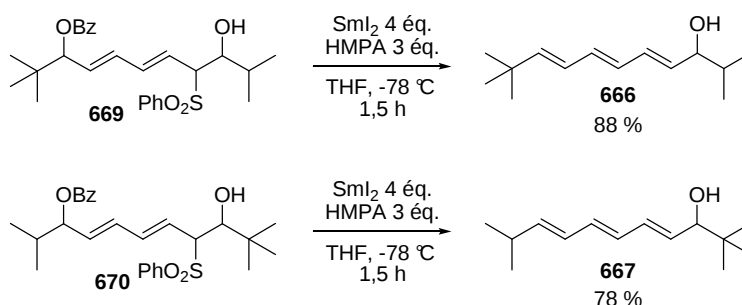


Figure V. 20

L'excellente régiosélectivité de ces éliminations réductrices est donc intimement liée à la chémosélectivité des estérifications des alcools **662** et **663** sous forme de benzoates **669** et **670**.

V.3.2.3. Mécanisme

Pour rationaliser la différence de sélectivité entre les diols et les benzoates / alcools, nous postulons deux mécanismes différents. Dans le cas des diols **662** et **663**, le diiodure de samarium réduit la phénylsulfone, provoquant un clivage de la liaison carbone-soufre et générant les espèces organosamarium **671** et **672** (Figure V. 21). L'élimination rapide de SmI_2OH conduirait sélectivement de **671** à **666** et de **672** à **667**. Cependant, une migration 1,5 du samarium établirait un équilibre compétitif entre les espèces **671** et **672**, source de la perte de sélectivité de la réaction d'élimination.

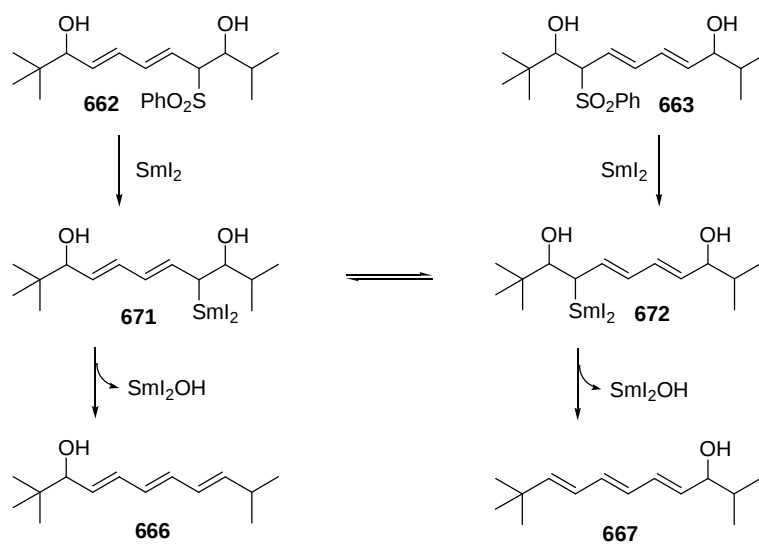


Figure V. 21

De son côté, la réaction du SmI_2 avec les esters **673** entraîne la formation du radical anion dérivé du benzoate, immédiatement suivie de la rupture de la liaison carbone-oxygène et de la formation de l'espèce organosamarium **674** (Figure V. 22).²¹⁸ Après une migration 1,5, l'élimination de $\text{SmI}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ de l'intermédiaire **675** conduit exclusivement aux triènes **666** ou **667**, selon la structure du produit de départ.

²¹⁸ Lam, K.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2773.

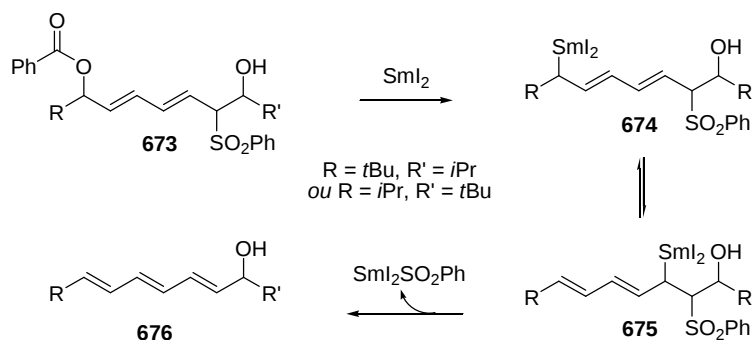


Figure V. 22

V.3.3. Synthèse du fragment nord 634

Ayant mis au point un protocole nous permettant de contrôler parfaitement l'élimination 1,6 sur des systèmes dihydroxylés modèles **673**, nous avons décidé d'appliquer cette stratégie au fragment nord du Polycavernoside A (Figure V. 23). Le couplage entre l'anion de **465** et l'isobutyraldéhyde se déroule comme attendu, *via* une addition α suivie du double réarrangement sigmatropique, et conduit au sulfoxyde allylique **523** avec un excellent rendement de 93 %. L'oxydation du sulfoxyde en sulfone **548** est ensuite promue par un mélange $tBuOOH$ / $MoO_2(acac)_2$. La double déprotonation de l'hydroxysulfone obtenue **548** est suivie de l'addition de la γ -butyrolactone **633** décrite précédemment pour conduire au diol **659** avec un excellent rendement.

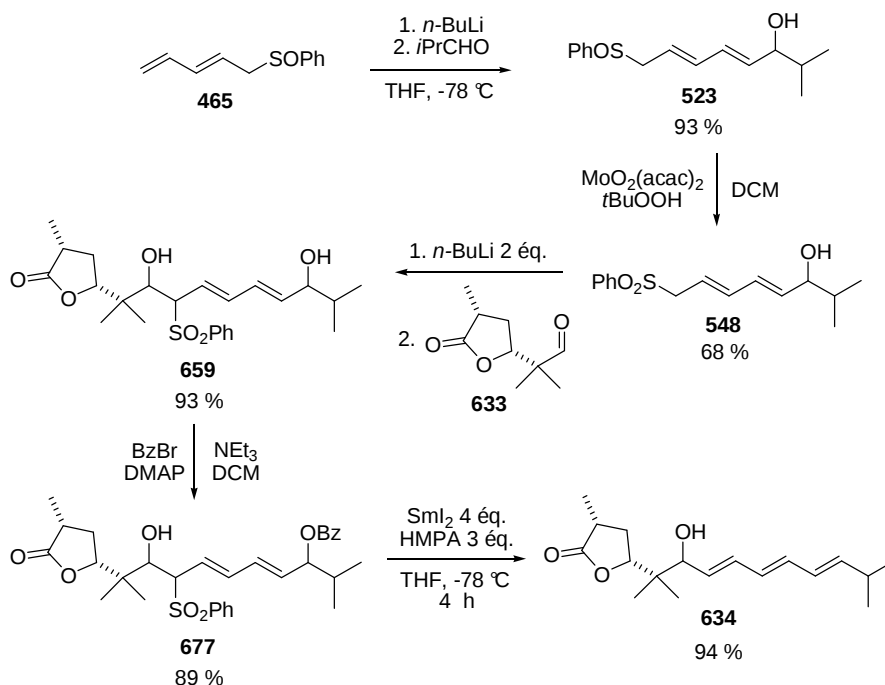


Figure V. 23

Finalement, la benzylation sélective de l'alcool le moins encombré, suivie de l'élimination réductrice 1,6 promue par de l'iodure de samarium (II) en présence d'HMPA, conduisent, avec d'excellents rendements, au fragment nord **634** du Polycavernoside A.

Si cette approche est particulièrement courte et efficace, elle conduit toutefois à un mélange 1 / 1 des diastéréoisomères au niveau de l'alcool libre, conséquence de l'absence de diastéréosélectivité de l'addition de l'anion allylique de **548** sur l'aldéhyde **633**. Notons néanmoins que les deux épimères au niveau de cet alcool pourraient être utilisés pour compléter cette synthèse.

Chapitre VI. Synthèse des tétrahydropyrannes des Amphidinols

VI.1. Les tétrahydropyrannes

Les tétrahydropyrannes sont des cycles saturés à six chaînons contenant un oxygène (Figure VI. 1). Ils constituent notamment le noyau de base des sucres de type pyranose, comme la forme pyranosique du glucose. C'est également un motif que l'on rencontre couramment dans le cadre de la protection d'alcool sous forme d'acétal de type **680**.

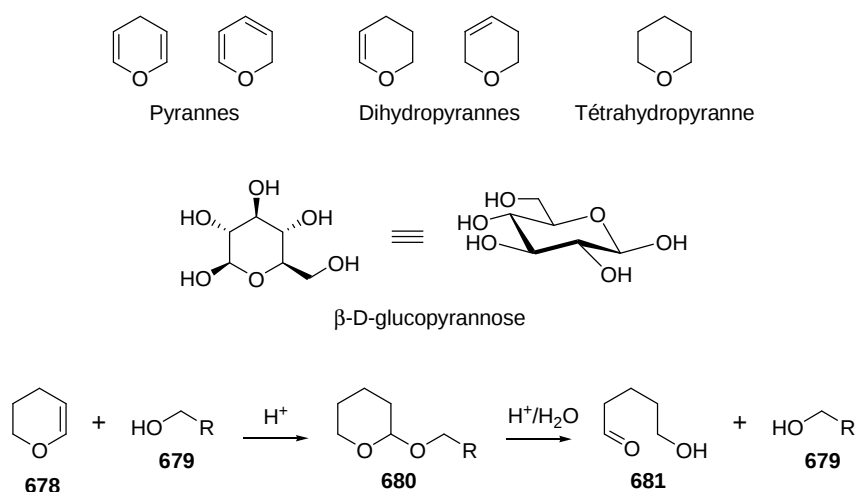


Figure VI. 1

Les configurations *cis* et *trans* des substituants aux positions 2 et 6 des tétrahydropyrannes peuvent grandement affecter la forme tridimensionnelle de la molécule ainsi que son éventuelle activité biologique (Figure VI. 2). Les méthodes de synthèse développées cherchent donc tout naturellement à

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

être les plus stéréosélectives possibles. La stéréochimie des nouveaux centres asymétriques générés, tant par les réactions intra- que intermoléculaires, est contrôlée par la stabilité conformationnelle du cycle créé ainsi que par les effets stéréoélectroniques qui entrent en jeu. Selon le type de réactions mises en oeuvre, l'un ou l'autre de ces paramètres sera le plus influant et permettra de conduire préférentiellement au tétrahydropyranne *cis* **682** ou *trans* **683**. Il convient de préciser que les tétrahydropyrannes disubstitués 2,6-*cis*, avec leurs deux substituants en positions équatoriales, sont généralement thermodynamiquement plus stables.



Figure VI. 2

Si ces cycles oxygénés nous intéressent ici, c'est en raison de leur présence récurrente dans un très grand nombre de produits naturels ou de synthèse, notamment parmi les métabolites produits par les organismes marins et terrestres. A titre illustratif, nous avons choisi de présenter ici le Lasonolide A,²¹⁹ avec ses deux tétrahydropyrannes *cis*, tout comme celui présent sur la macrolactone Zampanolide (Figure VI. 3).²²⁰ La Rajtadone possède, quand à elle, un tétrahydropyranne *trans* ainsi qu'un

²¹⁹ Horton, P. A.; Koehn, F. E.; Longley, R. E.; McConnell, O. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6015.

²²⁰ Tanaka, J.; Higa, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5535.

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

dihydropyranne.²²¹ Finalement, la superbe structure du Swinholide A contient deux tétrahydropyranes et deux dihydropyranes, tous *trans*.²²²

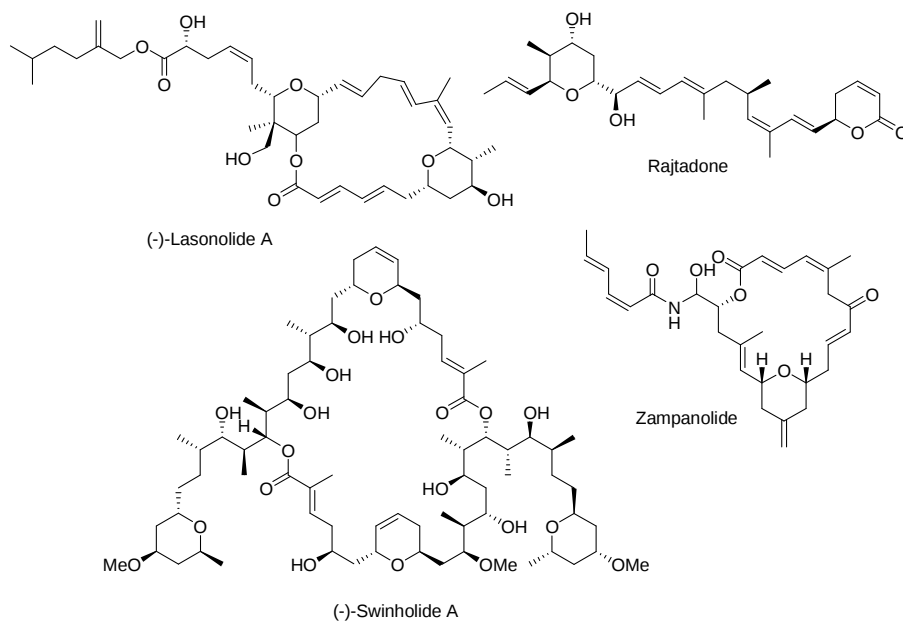


Figure VI. 3

Lorsqu'on parle des produits naturels contenant des tétrahydropyranes, il convient d'évoquer les polyéthers cycliques. Nous avons déjà rencontré dans notre introduction sur les métabolites des dinoflagellés l'impressionnante Maitotoxine (Figure I. 4). Un autre exemple représentatif est la Gymnocine B, un composé isolé chez le dinoflagellé *Karenia mikimotoi* et qui possède un enchaînement ininterrompu de quinze éthers cycliques, dont pas moins de

²²¹ Schummer, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H.; Hofle, G. *Liebigs Ann.* **1995**, 685.

²²² Carmely, S.; Kashman, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 511.

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

neuf tétrahydropyrannes (Figure VI. 4).²²³ Ce type de polyéthers fusionnés est très fréquemment rencontré parmi les toxines marines les plus puissantes.

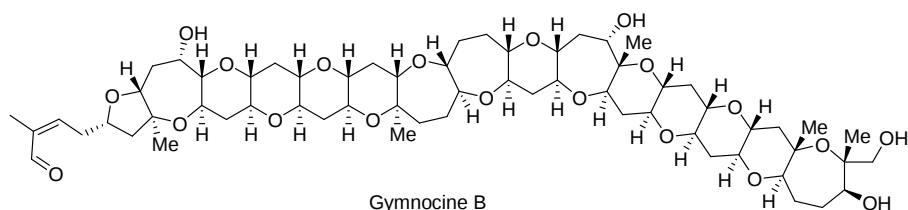


Figure VI. 4

VI.2. Synthèses générales de tétrahydropyrannes

Vu l'importance des tétrahydropyrannes comme motif structural de base de nombreux produits naturels, il est indispensable de se doter d'outils efficaces pour leur construction. C'est pourquoi une multitude de méthodologies ont été développées afin d'avoir accès à ces cycles oxygénés à 6 chaînons.²²⁴ Quelques-unes des méthodes les plus couramment rencontrées pour construire des tétrahydropyrannes 2,6-disubstitués sont schématisées à la Figure VI. 5. Dans cette liste, loin d'être exhaustive, on retrouve des réactions hétéro-Diels-Alder entre différents diènes et des

²²³ Satake, M.; Tanaka, Y.; Ishikura, Y.; Oshima, Y.; Naoki, H.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3537.

²²⁴ Pour des revues, voir : (a) Boivin, T.L.B. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3309. (b) Elliott, M. *Cont. Org. Synth.* **1994**, 1, 457. (c) Alvarez, E.; Candenas, M.-L.; Pérez, R.; Ravelo, J.L.; Martín, J.D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1953. (d) Burns, C.J. *Cont. Org. Synth.* **1995**, 2, 189. (e) Burns, C.J.; Middleton, D.S. *Cont. Org. Synth.* **1996**, 3, 229. (f) Elliott, M.C. *Cont. Org. Synth.* **1997**, 4, 238. (g) Elliott, M.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 4175. (h) Elliott, M.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1291. (i) Mulzer, J.; Öhler, E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3753. (j) Yeung, K.-S.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4237. (k) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045. (l) Smith, A. B.; Fox, R. J.; Razler, T. M. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 675.

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

aldéhydes (a), des réactions de type oxy-Michael intramoléculaire (b), des additions intra- ou intermoléculaires sur un cation oxonium (réaction de Prins et variantes, c), des réactions de type Ferrier (d), des réactions de métathèse cyclisante (e), des cyclisations radicalaires ou encore des modifications d'hétérocycles existants (f).

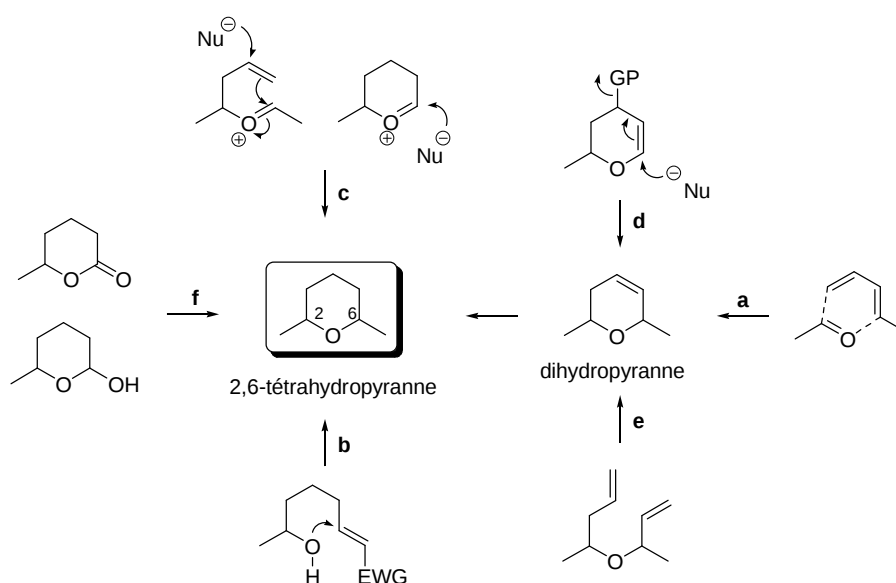


Figure VI. 5

Un bon nombre de ces réactions conduit à des dihydropyranes, mais ceux-ci peuvent être aisément hydrogénés afin d'obtenir les tétrahydropyranes désirés. La double liaison peut également être mise à profit pour fonctionnaliser le cycle oxygéné.

Afin de bien comprendre les différentes approches synthétiques les plus fréquemment rencontrées et de pouvoir les comparer facilement, nous les

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

illustrerons avec le cas de la Centrolobine (Figure VI. 6).²²⁵ Ce composé, possédant un tétrahydropyranne disubstitué *cis* aux positions 2 et 6, est un antibiotique isolé d'un arbre de la forêt amazonienne.

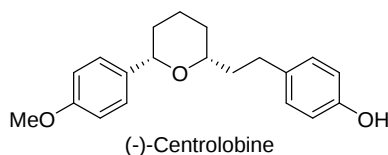


Figure VI. 6

Sa structure relativement simple, couplée à une activité biologique intéressante, en a fait la cible idéale de toute nouvelle méthodologie développée pour la construction de tétrahydropyranes.

VI.2.1. Synthèse de tétrahydropyranes par réaction hétéro-Diels-Alder

Les cyclisations par réaction hétéro-Diels-Alder, et plus précisément *oxo*-Diels-Alder, ont été utilisées par de nombreux groupes de recherche afin de préparer divers tétrahydropyranes fonctionnalisés.²²⁶ La réaction d'un aldéhyde **684** comme diénophile lors d'une cycloaddition [4+2] donne accès au dihydropyranne **686** (Figure VI. 7). Les contraintes orbitales d'une telle réaction conduisent systématiquement au produit *endo*, ce qui correspond à la stéréochimie 2,6-*cis* dans le cas des tétrahydropyranes. Afin de promouvoir ce type de réaction de manière asymétrique, l'utilisation de

²²⁵ (a) De Albuquerque, I. L.; Galeffi, C.; Casinovi, C. G.; Marini-Bettolo, G. B. *Gazz. Chim. Ital.* **1964**, 287. (b) Galeffi, C.; Casinovi, C. G.; Marini-Bettolo, G. B. *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95. (c) Aragao Craveiro, A.; da Costa Prado, A.; Gottlieb, O. R.; Welerson de Albuquerque, P. C. *Phytochemistry* **1970**, 9, 1869. (d) Alcantara, A. F.; de, C.; Souza, M. R.; Pilo-Veloso, D. *Fitoterapia* **2000**, 71, 613.

²²⁶ Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

catalyseurs organométalliques munis de ligands énantiomériquement purs s'est avérée particulièrement efficace.

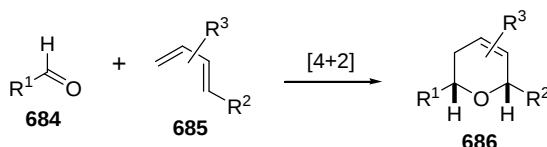


Figure VI. 7

La synthèse énantiosélective de la Centrolobine développée par le groupe d'Hashimoto est construite autour d'une réaction hétéro-Diels-Alder comme étape-clé (Figure VI. 8).²²⁷ Cette réaction est catalysée par un complexe de rhodium **689** porteur de quatre ligands chiraux. Cet acide de Lewis très efficace permet d'obtenir une excellente sélectivité *endo* et de très bons excès énantiomériques. L'utilisation d'un aldéhyde adéquat **688** et d'un diène de type Danishefsky **687** donne accès rapidement à la Centrolobine. Cette synthèse ne nécessite que 7 étapes et affiche un rendement global de 41 %.

²²⁷ Washio, T.; Yamaguchi, R.; Abe, T.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12037.

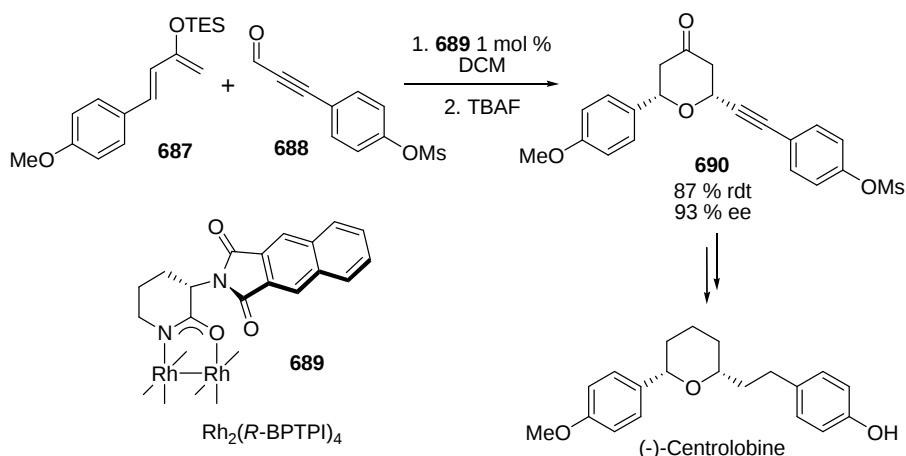


Figure VI. 8

Les réactions hétéro-Diels-Alder se montrent donc particulièrement adaptées à la synthèse de tétrahydropyranes peu fonctionnalisés. Il faut en effet signaler que l'introduction de substituants sur le tétrahydropyran n'est pas évidente car le choix des diènes adaptés est limité. De même, il est important de préciser que seuls des tétrahydropyranes disubstitués 2,6-*cis* sont accessibles par cette méthode.

VI.2.2. Synthèse de tétrahydropyranes par réaction oxy-Michael intramoléculaire

La cyclisation d'un alcool sur une double liaison activée par un groupement électroattracteur (EWG), la réaction oxy-Michael intramoléculaire, a été abondamment utilisée pour préparer les fragments tétrahydropyranniques de nombreux produits naturels plus ou moins complexes (Figure VI. 9).²²⁸ La stéréochimie de l'alcool de départ et des

²²⁸ Quelques exemples : (a) Bhattacharjee, A.; Soltani, O.; De Brabander, J. K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 481. (b) Fettes, A.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9274. (c)

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

groupements éventuellement présents sur le réactif permettent un contrôle de la stéréochimie du produit obtenu. Dans la plupart des cas, le produit thermodynamique est observé car les conditions mises en jeu sont généralement équilibrantes.

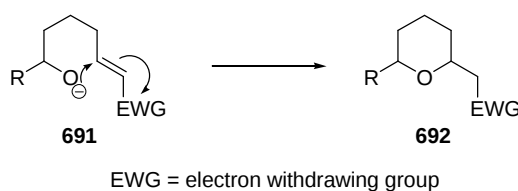


Figure VI. 9

La synthèse de la Centrolobine par Chandrasekhar n'est certainement pas la plus efficace, avec un rendement global de 8 %, mais elle illustre parfaitement comment les additions de Michael peuvent conduire à des cycles oxygénés (Figure VI. 10).²²⁹ Lors de l'étape qui nous intéresse, l'énone **693** est traitée par le complexe HF / Pyridine et chauffée au reflux du THF pour obtenir le tétrahydropyranne thermodynamiquement le plus stable **694**. Quelques transformations simples permettent de se débarrasser de la cétone résiduelle afin de compléter la synthèse de la Centrolobine.

Paterson, I.; Anderson, E. A.; Dalby, S. M.; Loiseleur, O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4125.
(d) Avery, T. D.; Caiazza, D.; Culbert, J. A.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8344. (e) Kawai, N.; Lagrange, J.-M.; Ohmi, M.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4530.

²²⁹ Chandrasekhar, S.; Jaya Prakash, S.; Shyamsunder, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6651.

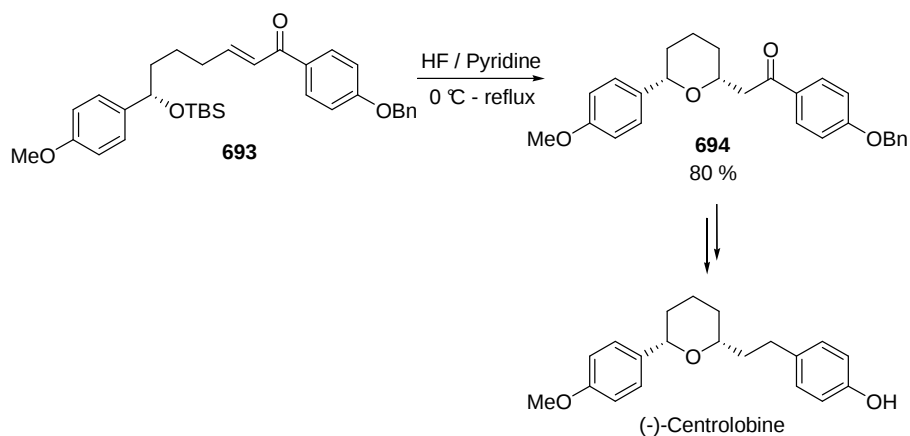


Figure VI. 10

L'avantage majeur de l'utilisation d'une réaction de Michael intramoléculaire pour former le cycle pyranique est la large plage d'application dont elle dispose, notamment parce que les deux stéréochimies relatives sont accessibles par cette méthode.

VI.2.3. Synthèse de tétrahydropyranes par cyclisation sur un cation oxonium (réaction de Prins)

Ces dernières années, les applications de la réaction de Prins en synthèse totale de produits naturels sont devenues courantes.²³⁰ Afin de générer un tétrahydropyran à l'aide de cette réaction, un alcool homoallylique **695** doit être engagé dans une condensation avec un aldéhyde **482** (Figure VI. 11). Des conditions acides permettent la formation d'un cation oxonium **696**,

²³⁰ Quelques exemples : (a) Nakamura R.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3579. (b) Bussolo, V. D.; Caselli, M.; Romano, M. R.; Pineschi, M.; Crotti, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8702. (c) Vitale, J. P.; Wolckenhauer, S. A.; Do, N. M.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3255. (d) Rech, J. C.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5175. (e) Dziedzic, M.; Furman, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 678. (f) Pham, M.; Allatabakhsh, A.; Mineham, T. G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 741.

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

la double liaison C-C étant alors parfaitement placée pour effectuer une cyclisation. Le carbocation généré est immédiatement neutralisé par le nucléophile présent dans le milieu. La préparation de cycles oxygénés grâce à cette transformation est particulièrement compétitive grâce à une convergence et une efficacité qui ne sont plus à démontrer.

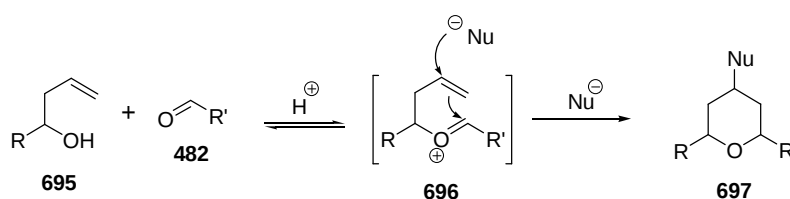


Figure VI. 11

Pendant longtemps, l'utilisation de la réaction de Prins s'est heurtée à un problème majeur : la racémisation des produits de cyclisation due à un réarrangement réversible de type 2-oxonia Cope.²³¹ Cette réaction secondaire donnait lieu à une chute drastique des excès énantiomériques observés lors de la formation des tétrahydropyrannes. Pour illustrer ces propos, le traitement de l'alcool homoallylique optiquement actif **698** par un acide de Lewis tels que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en présence de dihydrocinnamaldéhyde **416** conduit à un mélange de produits dont les excès énantiomériques ne reflètent pas ceux du produit de départ (Figure VI. 12).²³²

²³¹ Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 577.

²³² Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3919.

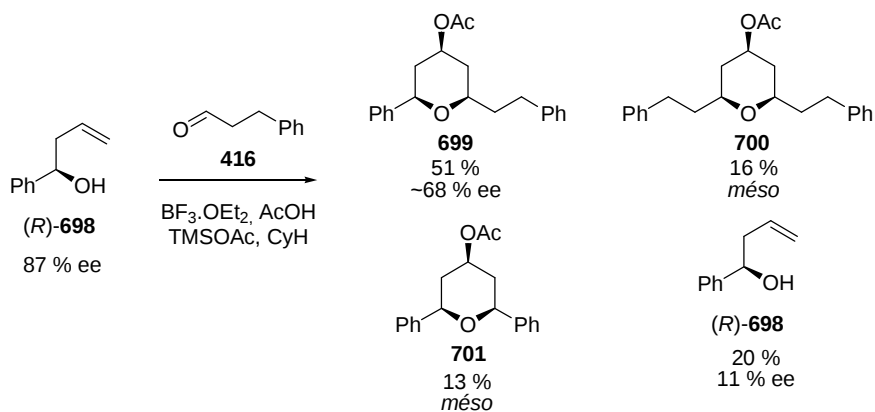


Figure VI. 12

Le tétrahydropyranne attendu **699** est obtenu avec un modeste rendement de 51 %, mais surtout, son excès énantiomérique a chuté à 68 %. En plus de ce produit majoritaire, les deux composés *méso* **701** et **700** sont également isolés. Finalement, 20 % de produit de départ sont récupérés, mais avec un excès énantiomérique bien plus faible que celui de départ.

Le mécanisme expliquant cette racémisation et le mélange de produits observés est décrit à la Figure VI. 13. La réaction de transfert d'allyle par le réarrangement 2-oxonia Cope de l'oxonium **702** est complètement stéréosélective. Dans le cas présent, le réarrangement génère du benzaldéhyde **123** et l'énantiomère *S* de l'alcool homoallylique **704**. La racémisation a lieu quand le benzaldéhyde **123** généré réagit avec le composé (*S*)-**698** de départ pour former le cation oxonium correspondant qui subit à son tour un réarrangement sigmatropique libérant l'énantiomère *R* de **698**. De manière similaire, l'alcool (*S*)-**704** généré peut racémiser en réagissant avec l'aldéhyde de départ **416**. C'est donc le passage par un

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

réarrangement 2-oxonia Cope *symétrique* qui est à l'origine de la racémisation observée.

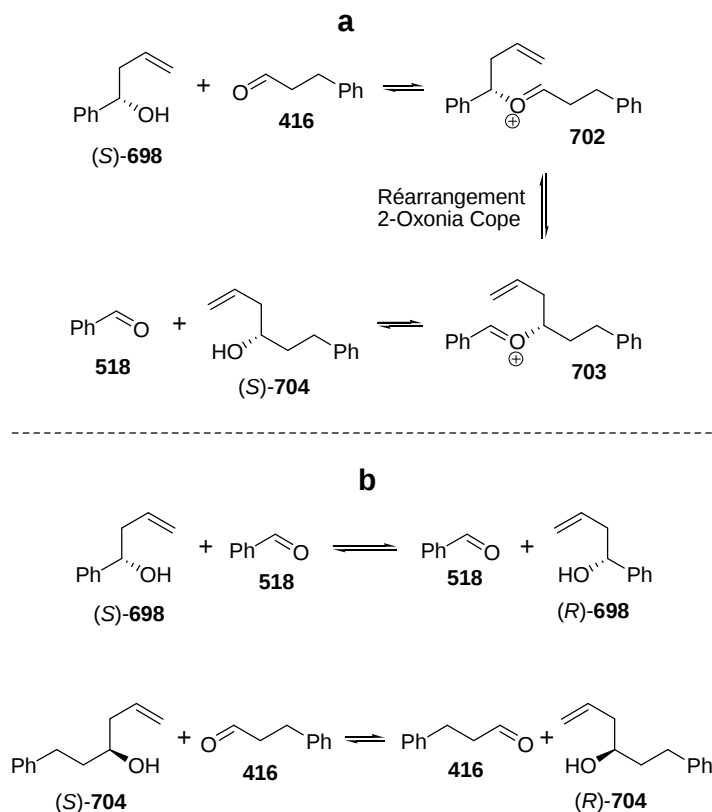


Figure VI. 13

Ces résultats et les explications apportées par le groupe de Rychnovsky rationalisent les soucis rencontrés avant eux par d'autres groupes de recherche, celui de Willis notamment. En utilisant d'autres acides de Lewis, comme SnBr_4 , les problèmes de racémisation et d'échange de la chaîne latérale ont pu être fortement limités (Figure VI. 14). Dans ce cas, l'excès

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

énantiomérique n'est que très faiblement altéré et la formation de produits secondaires reste très limitée.

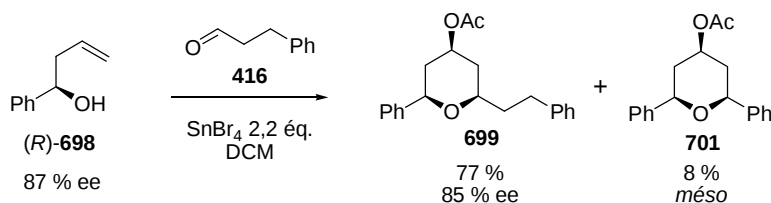


Figure VI. 14

Il semble que la cyclisation provoquée par le SnBr_4 soit nettement plus rapide qu'avec le $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, ce qui diminue très fortement la compétition avec le réarrangement du cation oxonium.

Une autre solution apportée par Rychnovsky consiste à réaliser la cyclisation de Prins en générant le cation oxonium de manière intramoléculaire (Figure VI. 15). Pour ce faire, l' α -acétoxy éther optiquement pur en position benzylique **(R)-705** est traité par du $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ou du SnBr_4 afin de produire les tétrahydropyrannes **706** et **699** sans perte de pureté optique.

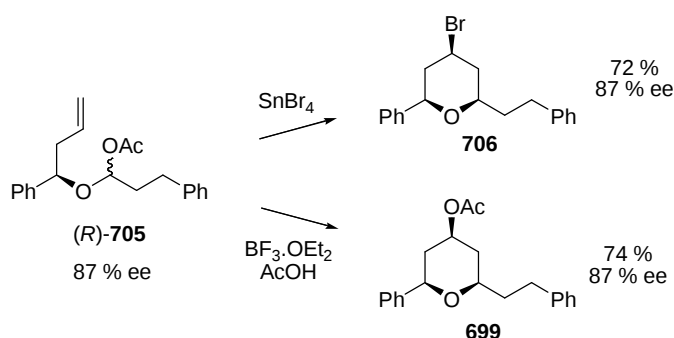


Figure VI. 15

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

Ces conditions réactionnelles ont été appliquées avec succès au cas de la Centrolobine (Figure VI. 16).

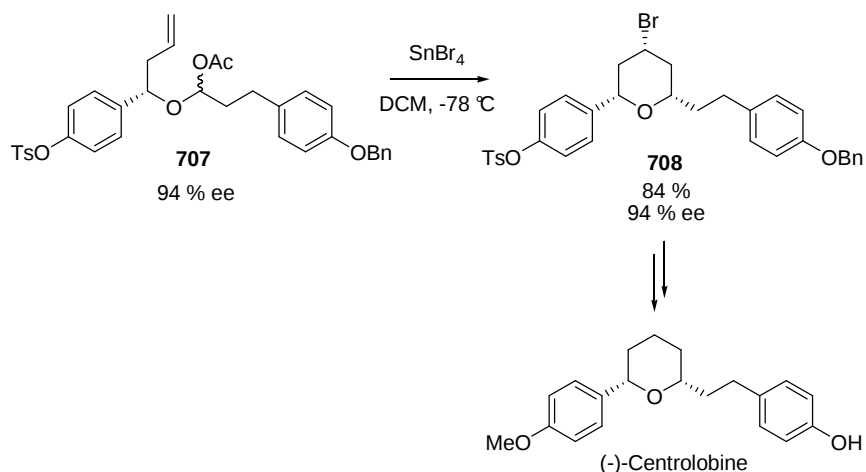


Figure VI. 16

Le rendement global de 34 % de cette synthèse illustre bien le potentiel de cette méthodologie. Depuis lors, elle a d'ailleurs été appliquée avec succès à la synthèse de nombreux tétrahydropyrannes plus complexes.

Tout récemment, le groupe de Loh a mis au point des conditions particulièrement efficaces pour la synthèse d'une large variété de tétrahydropyrannes, dont celui de la Centrolobine, utilisant notamment une cyclisation de Prins (Figure VI. 17).²³³ Cette approche réalise la prouesse de construire la Centrolobine racémique en une seule manipulation. L'utilisation d'indium métallique pour promouvoir la première réaction d'allylation sur l'aldéhyde **709** génère un sel d'indium capable de catalyser la cyclisation de Prins avec l'aldéhyde **711**. Ensuite, et toujours dans le

²³³ Zhou, H.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4368.

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

même milieu réactionnel, l'indium est à nouveau utilisé pour déshalogéner le produit bromé obtenu **712**. La synthèse de la Centrolobine est ainsi réalisée en trois étapes dans des conditions "one pot", avec un très bon rendement global de 58 %.

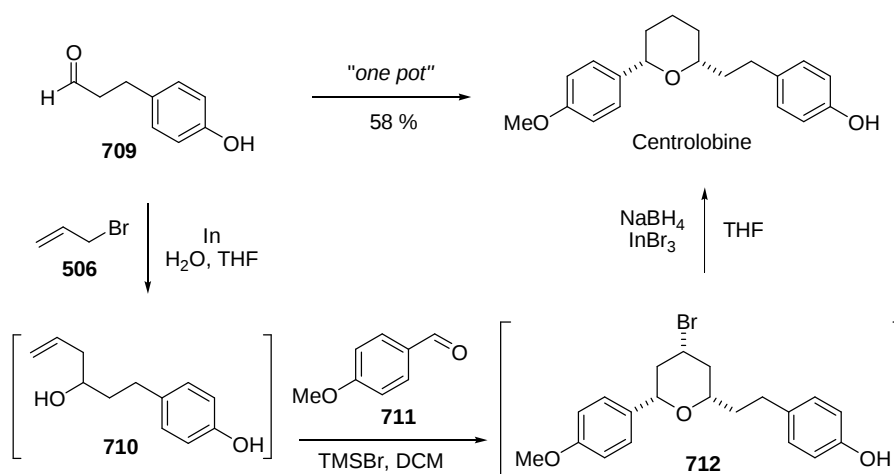


Figure VI. 17

VI.2.4. Synthèse de tétrahydropyranes par métathèse cyclisante

Les réactions de métathèse sont actuellement devenues incontournables dans le domaine de la synthèse totale. Nous avons déjà illustré toute la puissance de cette réaction dans notre chapitre consacré aux polyènes. Les possibilités qu'elle offre sont immenses et la préparation de tétrahydropyranes n'en est qu'un autre exemple.²³⁴ De nombreuses

²³⁴ (a) Clark, J.S.; Trevitt, G.P.; Boyall, D.; Stammen, B. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1998**, 2629. (b) Burke, S.D.; Quinn, Q.J.; Chemn V.J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8626. (c) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875. (d) Scholte, A. A.; An, M. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4759.

disconnections sont possibles afin de construire ces cycles oxygénés, les deux plus évidentes étant celles présentées ci-dessous (Figure VI. 18). Les dihydropyranes obtenus par métathèse peuvent être aisément convertis en tétrahydropyranes par hydrogénation ou fonctionnalisation de la double liaison C-C.

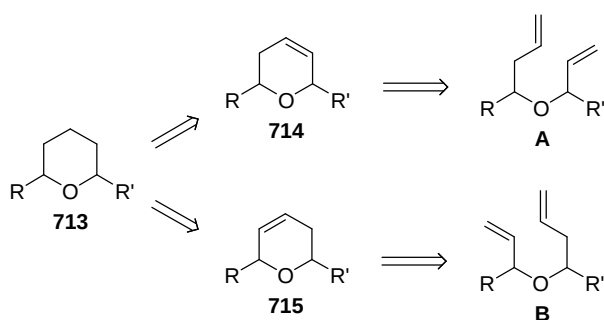


Figure VI. 18

L'exemple suivant se base sur une séquence métathèse / isomérisation afin de construire le tétrahydropyranne central de la Centrolobine. Pour ce faire, le groupe de Blechert réalise un réarrangement de cycles par métathèse (Figure VI. 19).²³⁵ Après avoir essayé les différents catalyseurs de métathèse les plus courants, le Grubbs deuxième génération, activé par de l'éthylène, s'est avéré être le plus efficace pour transformer le cyclopentène **716** en dihydropyranne **717**. La double liaison terminale ainsi générée est isomérisée *in situ* en transformant le catalyseur de métathèse en catalyseur d'isomérisation par traitement au NaBH₄. L'attaque de l'hydruire de ruthénium fraîchement créé a lieu sur la double liaison la moins substituée, ce qui conduit à une excellente sélectivité pour la double liaison terminale.

²³⁵ Böhrsch, V.; Blechert, S. *Chem. Comm.* **2006**, 1968.

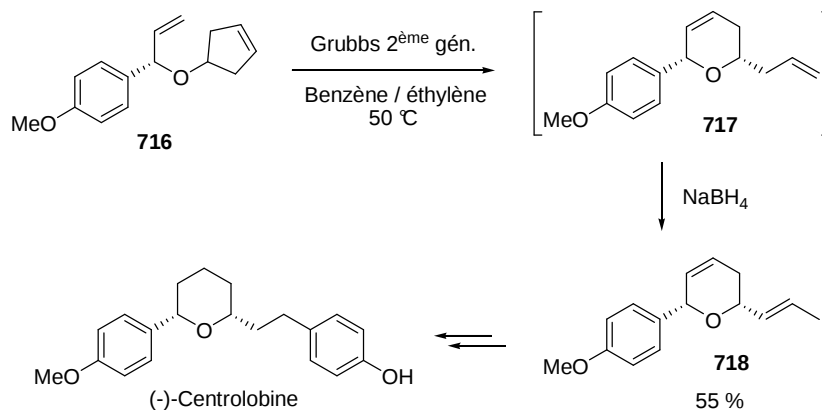


Figure VI. 19

Le produit **718** est finalement transformé en Centrolobine et la synthèse totale est réalisée en 5 étapes avec un rendement global de 22 % pour un excès énantiomérique supérieur à 98 %.

VI.2.5. Synthèse de tétrahydropyrannes par cyclisation radicalaire

L'utilisation de réactions radicalaires a également permis de fabriquer de nombreux cycles oxygénés.²³⁶ Les disconnections envisageables par réaction radicalaire sont nombreuses et seul un exemple représentatif sera traité ici.

Le groupe de Lee a tiré profit de sa maîtrise des conditions radicalaires pour mener à bien la synthèse de la Centrolobine (Figure VI. 20).²³⁷ L'étape-clé consiste en une addition radicalaire sur une double liaison activée **719**.

²³⁶ *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2: Applications*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; 303.

²³⁷ Lee, E.; Kim, H. J.; Jang, W. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 25, 1609.

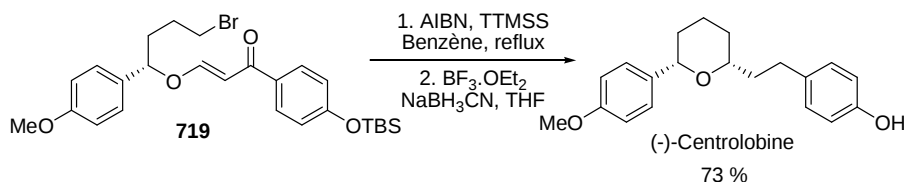


Figure VI. 20

Globalement, cette synthèse comprend 12 étapes et est réalisée avec un rendement global très correct de 25 %.

VI.2.6. Synthèse de tétrahydropyrannes par modifications d'hétérocycles existants

Utiliser des structures pyraniques existantes comme source de nouveaux composés est une stratégie couramment utilisée. Certaines sources naturelles, comme les hexoses, ont été abondamment mises à profit en synthèse totale. Ces substrats possèdent de nombreux avantages : un degré de fonctionnalisation élevé, une disponibilité sous forme énantiomériquement pure, une grande variété de structures, *etc.* De plus, la position anomérique des sucres est particulièrement aisée à fonctionnaliser. Afin d'illustrer ces propos, la synthèse du Swinholide A de Nicolaou débute par l'allylation du L-rhamnose qui conduit au tétrahydropyranne **720** (Figure VI. 21).²³⁸

²³⁸ Richter, P. K.; Tomaszewski, M. J.; Miller, R. A.; Patron, A. P.; Nicolaou, K. C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 1151.

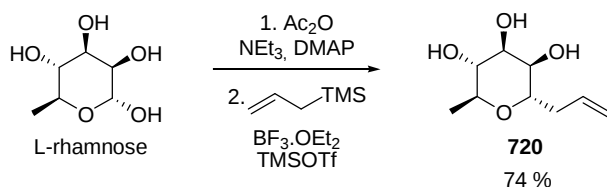


Figure VI. 21

Une autre modification d'hétérocycles couramment rencontrée met en jeu une addition sur une lactone **721** suivie d'une réduction (Figure VI. 22). Le même produit **723** peut également être obtenu par un processus séquentiel mettant en oeuvre la réduction en hémiacétal **722** dans un premier temps et l'ajout d'un nucléophile dans un second temps. Cet hémiacétal **722**, éventuellement généré *in situ*, peut également conduire au tétrahydropyran monosubstitué **724** par réduction.

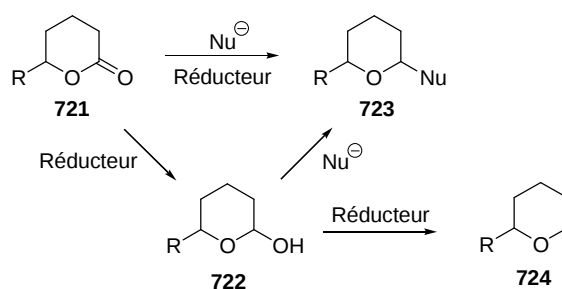


Figure VI. 22

L'intérêt majeur de ces stratégies réside dans le contrôle de la stéréochimie des centres asymétriques ainsi formés. Dans cette optique, le passage par un cation oxonium intermédiaire est déterminant. Dans les cas d'une modification de la lactone **721** par l'ajout d'un nucléophile suivi d'une réduction, le produit obtenu sera de stéréochimie 2,6-*cis* **725** (voie a, Figure VI. 23). A l'inverse, une réduction partielle suivie de l'ajout d'un

nucléophile conduira au tétrahydropyranne 2,6-*trans* **726** (voie b). Cette observation peut être rationalisée par l'approche axiale préférentielle du nucléophile ou de l'hydrure sur le cation oxonium intermédiaire.

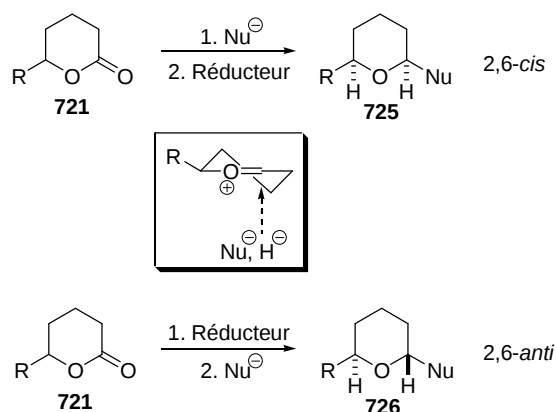


Figure VI. 23

Au départ de la lactone **727**, Jennings et son groupe ont pu préparer la Centrolobine en appliquant une séquence particulièrement efficace d'addition nucléophile et de réduction (Figure VI. 24).²³⁹

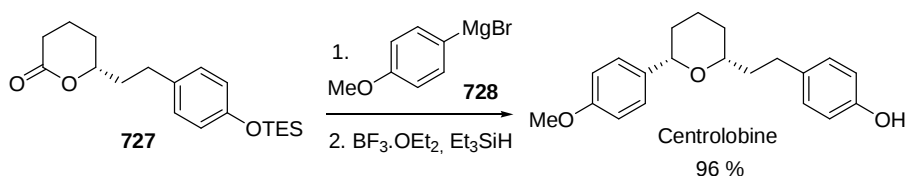


Figure VI. 24

Les synthèses de la Centrolobine de Evans²⁴⁰ et de Colobert²⁴¹ mettent toutes deux en œuvre une réduction d'hémiacétal à des stades plus ou moins avancés (Figure VI. 25).

²³⁹ Jennings, M. P.; Clemens, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2021.

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

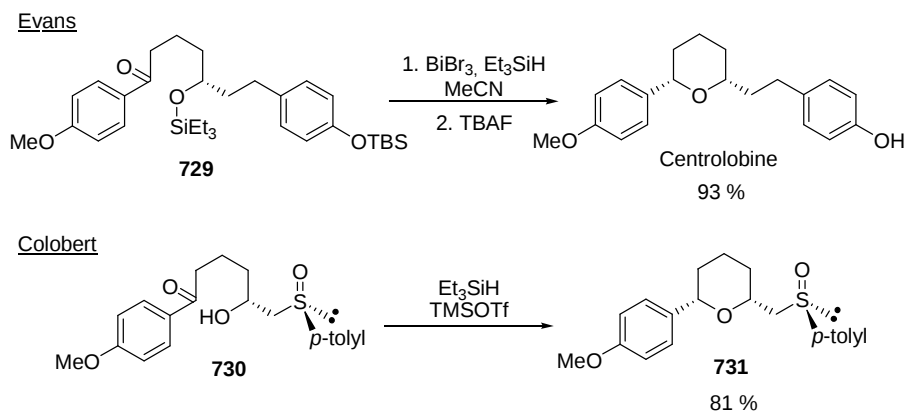


Figure VI. 25

Une approche plus originale a été envisagée par le groupe de Nakata (Figure VI. 26).²⁴² Le traitement de l'iodo-ester acyclique énantiomériquement pur **732** par du butyllithium provoque une cyclisation intramoléculaire menant à l'hémiacétal **733**, en équilibre avec sa forme ouverte **734**. Le tétrahydropyranne **735** est obtenu par réduction de l'hémiacétal **733**.

²⁴⁰ Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3883.

²⁴¹ (a) Colobert, F.; Des Mazury, R.; Solladie, G.; Carreno, M. C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1723. (b) Carreno, M. C.; Des Mazury, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladie, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7779.

²⁴² Takeuchi, T.; Matsuhashi, M.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6462.

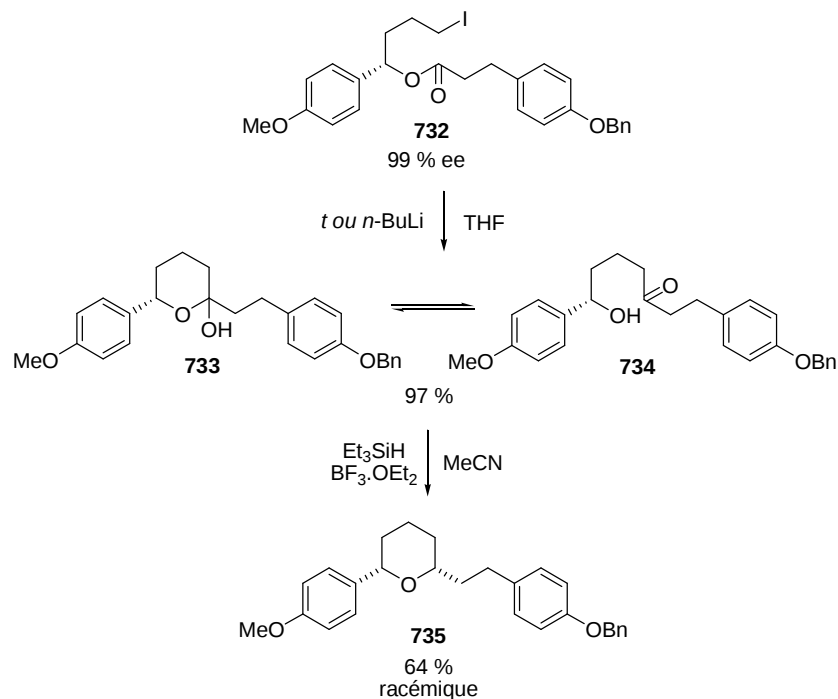


Figure VI. 26

L'obtention du tétrahydropyranne racémique **735** au départ de l'ester **732** sous la forme d'un seul énantiomère est expliquée par le mécanisme ci-dessous (Figure VI. 27). La présence d'un groupement électrodonneur sur le cycle aromatique favorise le départ de l'alcool en présence de l'acide de Lewis. A ce stade, le cation oxonium **736** a perdu toute l'information chirale contenue dans le synthon de départ et la suite de la séquence mène donc au tétrahydropyranne racémique **735**.

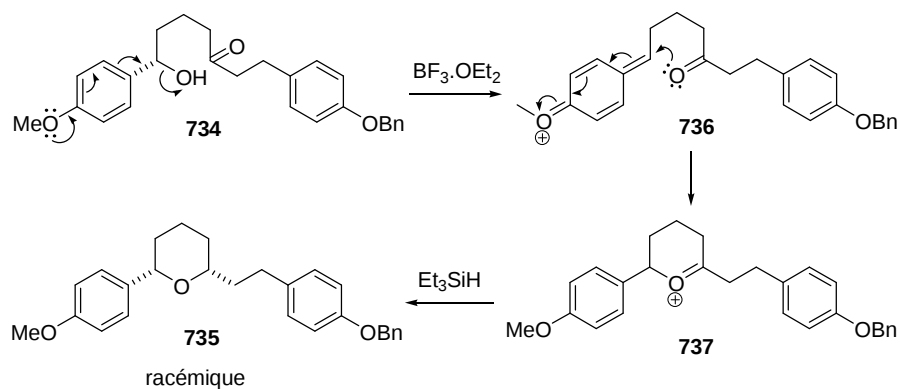


Figure VI. 27

Une solution simple à ce problème a consisté à appliquer la même stratégie mais en évitant l'épimérisation du côté du groupement *para*-méthoxybenzyle en se basant sur la disconnection complémentaire à la première approche (Figure VI. 28). L'utilisation de l'iodo-ester énantiomériquement pur **738** a cette fois permis d'obtenir l'énantiomère naturel de la Centrolobine.

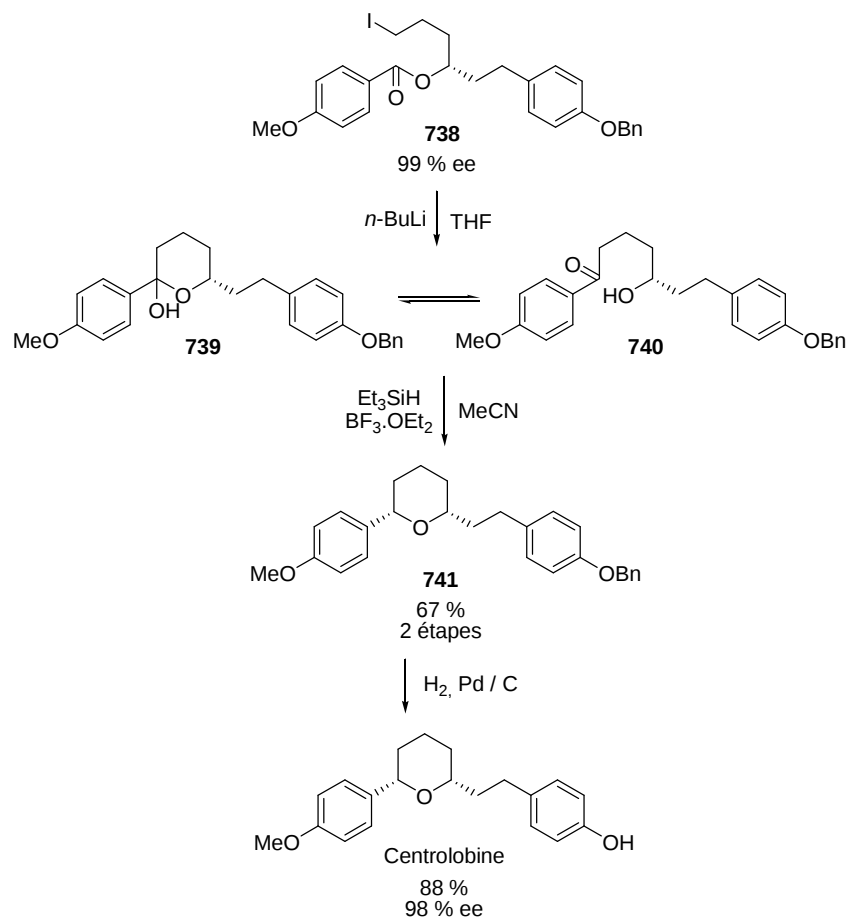


Figure VI. 28

Dans cette nouvelle approche, un carbocation stabilisé **743** est à nouveau généré, mais le centre asymétrique garant de l'information chirale n'est pas altéré (Figure VI. 29). Le produit obtenu **741** reste donc optiquement actif.

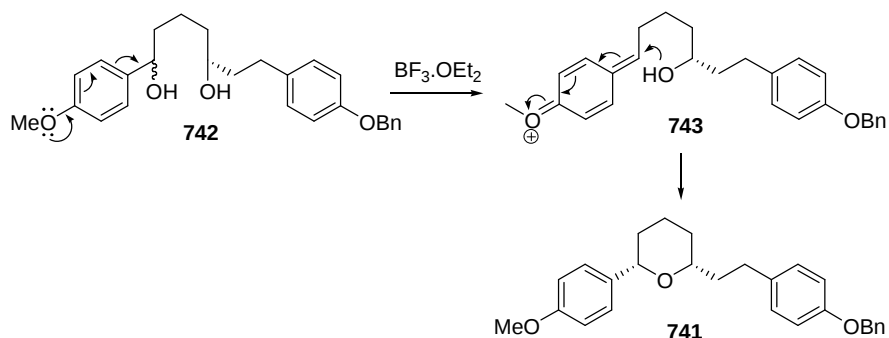


Figure VI. 29

Dans la dernière approche que nous souhaitons discuter, le groupe de Cossy réalise une séquence métathèse-hydrogénation-lactonisation suivie d'une seconde séquence mettant en jeu une addition de Grignard et une réduction (Figure VI. 30).²⁴³ Tout d'abord, la métathèse croisée entre l'alcool homoallylique **744** optiquement pur et l'acide acrylique mène à l'acide insaturé correspondant **745** qui est directement hydrogéné, ce qui provoque également la lactonisation ainsi que la déprotection du benzyle. Ce ne sont donc pas moins de quatre réactions qui sont réalisées dans cette procédure "one pot". La lactone obtenue **746** est transformée en Centrolobine par une séquence comprenant l'addition du réactif de Grignard adéquat **747** suivie d'une réduction de l'hémiacétal ainsi généré **748** par hydrosilylation. Cette séquence peut être réalisée en une seule étape mais les rendements observés s'avèrent meilleurs si les deux réactions sont réalisées séparément.

²⁴³ (a) Cossy, J.; Bargiggia, F.; Bouzbouz, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 459. (b) Boulard, L.; Bouzbouz, S.; Cossy, J.; Franck, X.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6603.

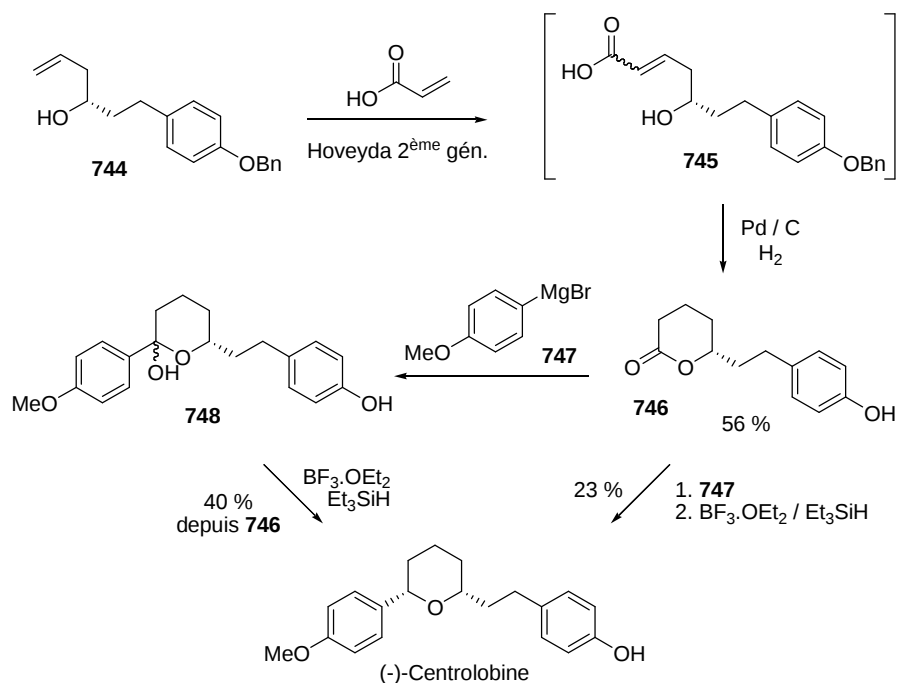


Figure VI. 30

La possibilité de réaliser successivement deux réactions “one pot” permet à cette approche d’être particulièrement courte, avec un total de seulement 4 étapes. Et même si les rendements observés pour les dernières transformations restent moyens, la rapidité, la versatilité et le peu de purifications nécessaires en font une stratégie particulièrement compétitive.

VI.2.7. Conclusions

Comme nous venons de le démontrer par cette description non exhaustive des méthodes possibles pour assembler des tétrahydropyranes, toute une panoplie de stratégies se sont avérées efficaces et les différents exemples décrits dans le cas de la Centrolobine illustrent parfaitement les multiples possibilités qui s'offrent aux chimistes de synthèse.

Dans le cadre de la synthèse de l'Amphidinol 3, et comme nous l'avons abordé dans le chapitre III, il est intéressant de constater que les trois groupes ayant décrit une synthèse de l'un ou des deux tétrahydropyranes présents dans la molécule ont chacun choisi une stratégie différente.

Ainsi, l'approche de Roush met en jeu l'addition intramoléculaire de type S_N2 d'un alcoolate sur un carbone portant un groupe partant (Figure VI. 31).²⁴⁴ La stéréochimie 2,6-*trans* du cycle créé **142** est déterminée par les stéréochimies initiales des carbones impliqués.

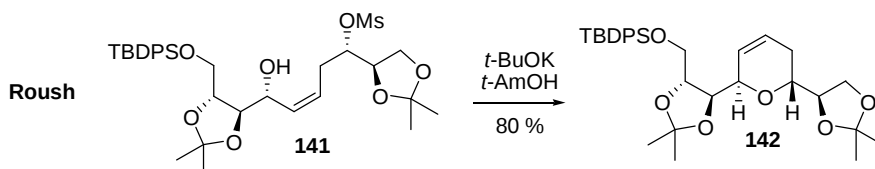


Figure VI. 31

Le groupe de Rychnovsky, quant à lui, arrive au tétrahydropyran recherché **166** par une séquence comprenant dans un premier temps une lactonisation (Figure VI. 32).²⁴⁵ Cette première réaction permet de créer l'hétérocycle **162** mais celui-ci doit encore être modifié en acétal **164**. La

²⁴⁴ Hicks, J. D.; Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5509.

²⁴⁵ deVincente, J.; Betzemeier, B.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1853.

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

stéréochimie de ce dernier est 2,6-*cis*, mais le passage subséquent par un cation oxonium permet d'obtenir un tétrahydropyranne **166** de stéréochimie 2,6-*trans*.

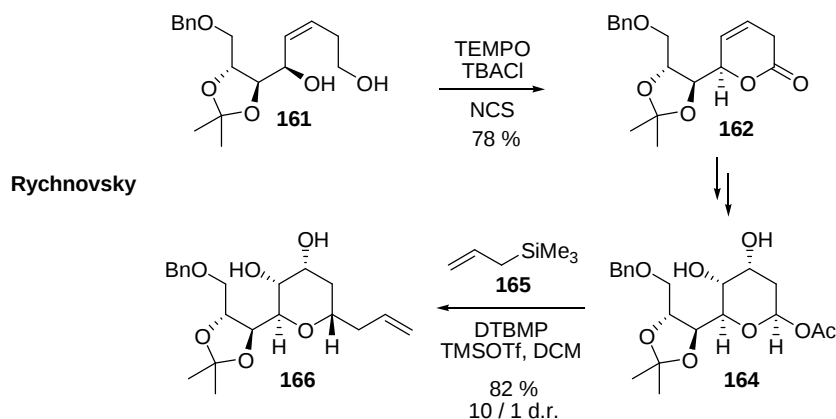


Figure VI. 32

Finalement, l'approche envisagée par Paquette met en jeu la cyclisation d'un alcoolate généré *in situ* sur un époxyde (Figure VI. 33).²⁴⁶ A nouveau, la stéréochimie *trans* du tétrahydropyranne **749** est garantie par la stéréochimie initiale des carbones concernés.

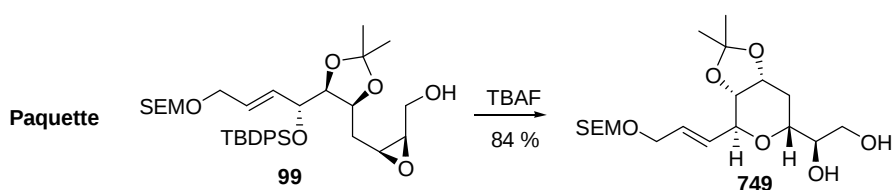


Figure VI. 33

²⁴⁶ Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Synlett* **2005**, 19, 2915.

Chapitre VI. *Les tétrahydropyrannes*

Nous pouvons constater que les trois approches s'avèrent efficaces et que le choix de la stratégie à envisager dans le cas de molécules complexes comme l'Amphidinol 3 est avant tout dicté par l'accessibilité des produits de départ. Dans la plupart des cas, l'approche a été choisie en fonction des méthodologies développées et maîtrisées par ces différents laboratoires. En effet, la synthèse totale de molécules complexes est souvent utilisée pour démontrer la viabilité et le potentiel de nouvelles méthodologies.

VI.3. Travaux antérieurs du laboratoire

Notre laboratoire, fort d'une longue expérience dans la synthèse des tétrahydropyranes, dispose à l'heure actuelle d'une panoplie de méthodes permettant d'accéder à pratiquement toutes les conformations et toutes les substitutions possibles de ces hétérocycles. Ce savoir-faire a déjà été appliqué à différentes synthèses telles que l'Ambruticine,²⁴⁷ l'Acide pseudomonique,²⁴⁸ le Monate de méthyle C,²⁴⁹ ou encore le Polycavernoside A²⁵⁰ dont nous avons déjà largement parlé (Figure VI. 34).

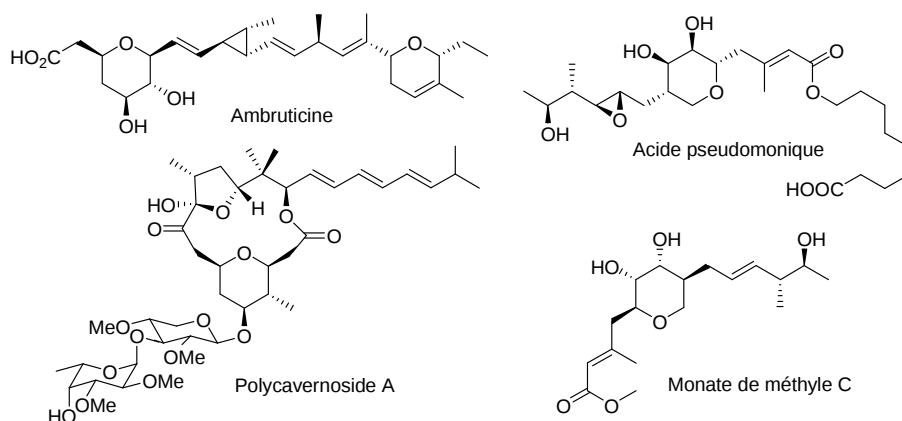


Figure VI. 34

²⁴⁷ (a) Markó, I. E.; Bayston, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 50, 7141. (b) Markó, I. E.; Bayston, D. J. *Synthesis* **1996**, 297. (c) Jacques, T.; Markó, I. E.; Pospisil, J. *Multicomponent Reactions*; VCH, Weinheim, **2005**. (d) Pospisil, J.; Kumamoto, T.; Markó, I. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3357. (e) Pospisil, J. *Thèse de doctorat*, **2006**, UCL.

²⁴⁸ (a) Markó, I. E.; Plancher, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5259. (b) van Innis, L.; Plancher, J.-M.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6111. (c) Plancher, J.-M. *Thèse de doctorat*, **2000**, UCL. (d) van Innis, L. *Thèse de doctorat*, **2003**, UCL.

²⁴⁹ Van Innis, L.; Plancher, J.-M.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, 26, 6111.

²⁵⁰ (a) Dumeunier, R.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10219. (b) Pérez-Balado, C.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4887. (c) Pérez-Balado, C.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2331. (d) Jourdain, P.; Philippart, F.; Dumeunier, R.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3366.

VI.3.1. La réaction SMS et ISMS

L'intérêt de notre groupe pour ces composés remonte au début des années 90, lorsque Abdelaziz Mekhalfia montra que le traitement d'un allylsilane **165**, d'un alcool silylé **750** et d'un composé carbonylé **226** par une quantité catalytique de TMSOTf comme acide de Lewis, conduit à la formation d'éthers homoallyliques **751** (Figure VI. 35). Cette réaction multicomposante fut baptisée S.M.S, pour "Silyl Modified Sakurai Reaction".

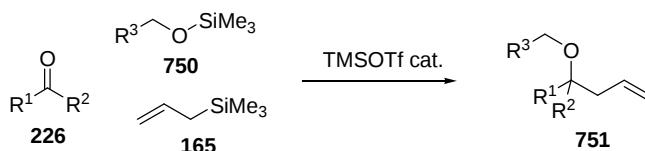


Figure VI. 35

Au cours de cette transformation, l'acide de Lewis active l'aldéhyde ou la cétone **226** afin d'entraîner l'addition de l'éther silylé **750** (Figure VI. 36). La perte d'hexaméthyldisiloxane génère le cation oxocarbénium **755** qui réagit avec l'allylsilane **165** pour conduire au produit souhaité **751** et régénérer le TMSOTf qui peut recommencer un cycle catalytique.

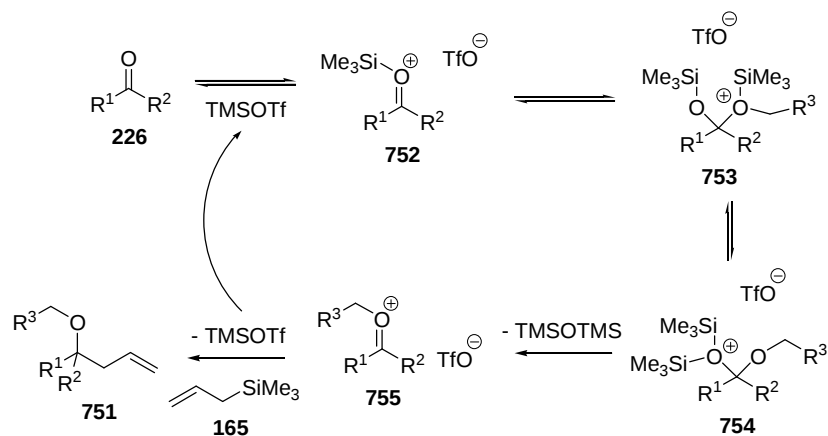


Figure VI. 36

Afin d'accéder à des structures tétrahydropyranniques, Daniel Bayston a appliqué cette nouvelle réaction dans une version intramoléculaire appelée I.S.M.S., pour "*Intramolecular Silyl-Modified Sakurai Reaction*". Pour ce faire, il a fallu utiliser un allylsilane porteur d'un alcool homoallylique silylé **756** (Figure VI. 37). La réaction de ce composé avec un aldéhyde **366**, une cétone ou un acétal permet la formation d'un tétrahydropyranne **757**, par un mécanisme similaire à la version acyclique.

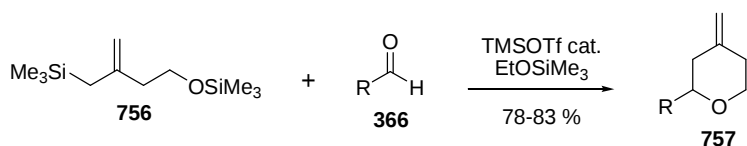


Figure VI. 37

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

Cette nouvelle méthodologie a été appliquée à la synthèse de plusieurs produits naturels. La modification des réactifs mis en jeu a permis d'accéder à de nombreuses structures différentes, dont des composés spiranniques.²⁵¹

Cherchant à étendre encore cette étude à la formation de motifs tétrahydrofuranniques, D. Bayston a utilisé un allylsilane **758**, homologue inférieur du composé **756**. Étonnamment, la réaction de cet allylsilane avec divers aldéhydes **366** n'a pas conduit au tétrahydrofuranne attendu, mais plutôt au tétrahydropyranne **756**, porteur d'une double liaison exocyclique en position 4 et d'une fonction alcool en position 3 (Figure VI. 38).²⁵²

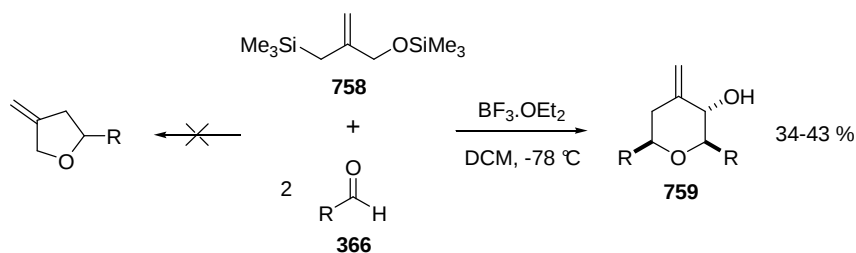


Figure VI. 38

Cette réaction inattendue résulte d'une séquence ène-I.S.M.S. comme l'illustre le mécanisme décrit ci-dessous (Figure VI. 39). Une réaction ène entre un premier équivalent d'aldéhyde **366** et l'allylsilane **758** conduit à

²⁵¹ (a) Mekhalfia, A.; Markó, I. E.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4783. (b) Markó, I. E.; Mekhalfia, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1799. (c) Markó, I. E.; Mekhalfia, A.; Bayston, D. J.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2211. (d) Markó, I. E.; Bayston, D. J.; Mekhalfia, A.; Adams, H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, 102, 655. (e) Markó, I. E.; Bailey, M.; Murphy, F.; Declercq, J.-P.; Tinant, B.; Feneau-Dupont, J.; Krief, A.; Dumont, W. *Synlett* **1995**, 123. (f) Markó, I. E.; Dobbs, A. P.; Scheirmann, V.; Chellé, F.; Bayston, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2899.

²⁵² (a) Markó, I. E.; Bayston, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6595. (b) Bayston, D. J. *Thèse de doctorat*, **1994**. University of Sheffield. (c) Markó, I. E.; Dumeunier, R.; Leclercq, C.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Mekhalfia, A.; Bayston, D. J. *Synthesis* **2002**, 958.

l'éther d'énol silylé de géométrie Z **761**. S'ensuit alors une condensation classique d'un second aldéhyde **366** avec l'alcool homoallylique **761** et une addition intramoléculaire de la fonction allylsilane sur l'oxocarbénium **762**. Tous les états de transition impliqués seraient du type Zimmerman-Traxler, ce qui explique la parfaite stéréosélectivité observée. Tous les substituants se retrouvent ainsi en position équatoriale.

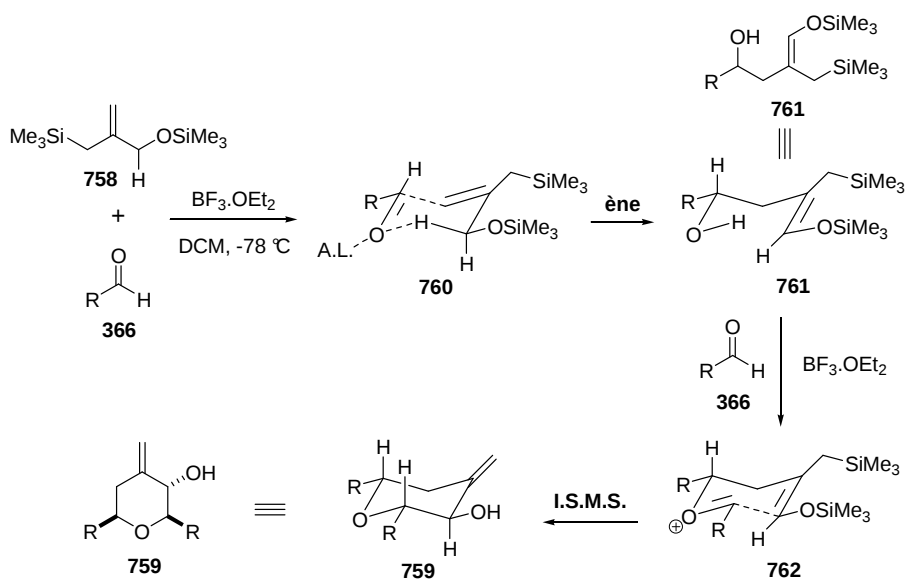


Figure VI. 39

VI.3.2. La réaction IMSC

Afin d'accéder aux tétrahydropyranes non symétriques en C2 et C6, il est nécessaire de pouvoir arrêter ce processus après la réaction ène et d'isoler l'alcool homoallylique **764**. Cette idée est devenue réalité grâce à l'utilisation d'un acide de Lewis plus doux comme Et_2AlCl (Figure VI. 40). Cet acide de Lewis s'est révélé être un réactif de choix dans le domaine des réactions

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

ènes. Non seulement il catalyse la réaction ène, mais il génère à la fin de celle-ci un alcoolate d'aluminium inerte. La réaction de condensation subséquente n'a donc pas lieu dans ces conditions. L'étape de cyclisation avec un second aldéhyde **482** est catalysée par le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et permet d'accéder aux systèmes pyraniques **765** désirés. Notons que cette étape s'effectue maintenant au départ d'un alcool allylique libre, et ce processus a été rebaptisé I.M.S.C. pour "*Intramolecular Modified Sakurai Cyclisation*".

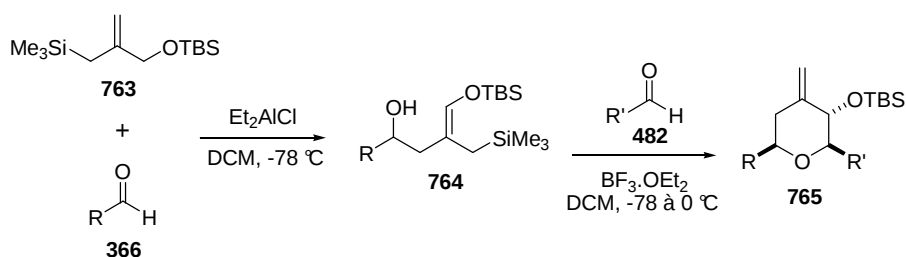


Figure VI. 40

La substitution du groupement triméthylsilyle présent sur le composé **758** par un groupement plus résistant, comme le *t*-butyldiméthylsilyle (TBS), permet, au départ de l'allylsilane **763**, d'obtenir de meilleurs rendements lors de la formation du tétrahydropyranne **765** dont la fonction alcool reste protégée. Cette nouvelle méthodologie a permis notamment de réaliser les synthèses de précurseurs de l'Ambruticine, du Polycavernoside A,²⁵³ du Monate de méthyle C et des Acides pseudomoniques.²⁴⁸

Lors de sa thèse de doctorat, Bernard Leroy a développé une approche similaire mais stéréochimiquement complémentaire qui met en jeu une

²⁵³ Dumeunier, R. *Thèse de doctorat*, **2003**, UCL.

réaction d'allylmétallation (Figure VI. 41).²⁵⁴ Au départ de l'allylcarbamate **766**, une réaction d'allyltitanation, en lieu et place de la réaction ène, donne accès aux alcools homoallyliques **767** de géométrie *E*. Après cyclisation I.M.S.C., les tétrahydropyrannes **768** portant le substituant oxygéné en position axiale peuvent ainsi être générés.

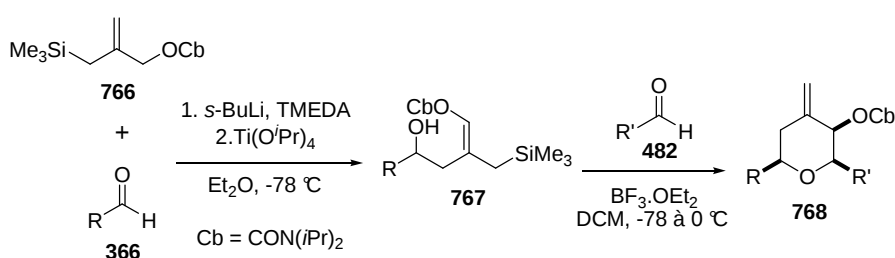


Figure VI. 41

Par la suite, Bernard Leroy a développé un nouvel agent d'allylation **769** ayant la particularité de posséder deux groupements susceptibles d'effectuer une réaction d'allylation, un allylsilane et un allylstannane, ainsi qu'un éther d'énol silylé. La réactivité des deux fonctions allyliques étant différentes, il est possible de les manipuler successivement et de façon sélective. En effet, la plus grande réactivité de la fonction allylstannane a permis d'accéder à des diols **770** de stéréochimie *syn* (rationalisée par un état de transition ouvert) comportant toujours la fonction allylsilane intacte (Figure VI. 42). La présence de cet allylsilane permet une réaction I.M.S.C. avec un nouvel aldéhyde **366**, catalysée par du triflate de bismuth et conduisant au tétrahydropyranne **771** avec une grande efficacité.²⁵⁵

²⁵⁴ (a) Markó, I. E.; Leroy, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7225. (b) Leroy, B. *Thèse de doctorat*, **2001**, UCL. (c) Leroy, B.; Markó, I. E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5744.

²⁵⁵ Leroy, B.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8685.

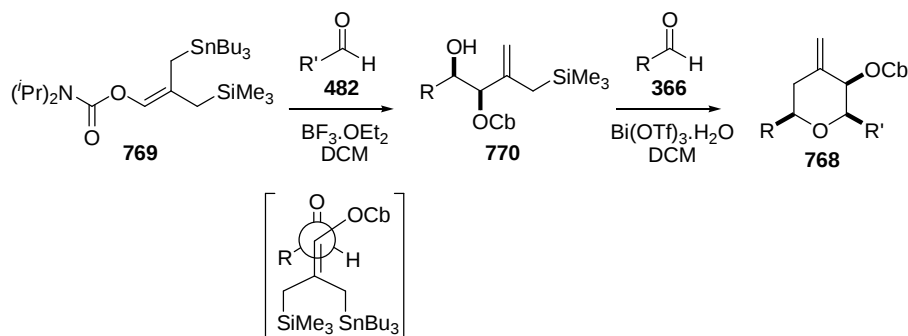


Figure VI. 42

Il est important de remarquer la complémentarité des approches décrites aux Figure VI. 41 et Figure VI. 42. Si le tétrahydropyranne obtenu **768** est identique, l'ordre d'introduction des aldéhydes est inverse.

L'utilisation dans l'étape d'allylation d'aldéhydes porteurs d'un oxygène en position α **772** s'est révélée problématique et a nécessité une optimisation des conditions réactionnelles. L'utilisation de SnCl_4 comme acide de Lewis allait mener à une découverte de premier ordre. Alors que l'utilisation d'un équivalent de SnCl_4 donne accès au triol *syn-anti* **773**, Bernard Leroy réalisa que lorsque deux équivalents de cet acide de Lewis sont mis en jeu, le triol **774** présente cette fois une stéréochimie relative *syn-syn* (Figure VI. 43).²⁵⁶

²⁵⁶ Leroy, B.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2002**, 4, 47.

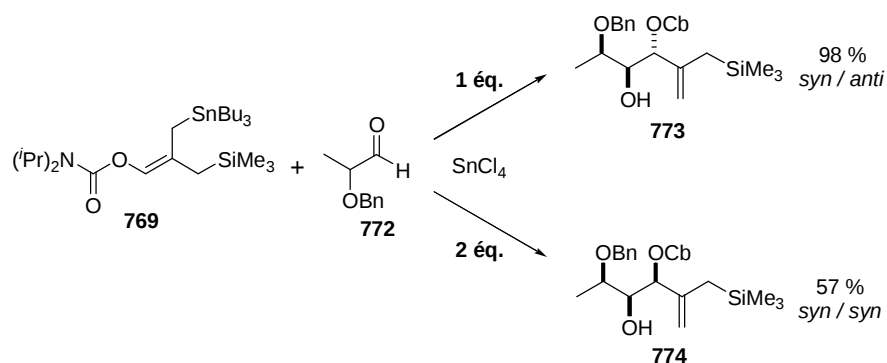


Figure VI. 43

Afin de rationaliser ces observations, il faut tout d'abord savoir que le SnCl_4 effectue une transmétallation rapide d'un allyltrialkylstannane **769** pour fournir l'allyltrichlorostannane **775** correspondant (Figure VI. 44). Cet échange génère donc deux espèces en équilibre **775** et **776**. La réaction de l'espèce **775** fournit l'adduit **777**, correspondant formellement à une addition α , tandis que le produit **778** obtenu par réaction de l'espèce **776** résulte, après un triple processus de transposition allylique, d'une addition γ .

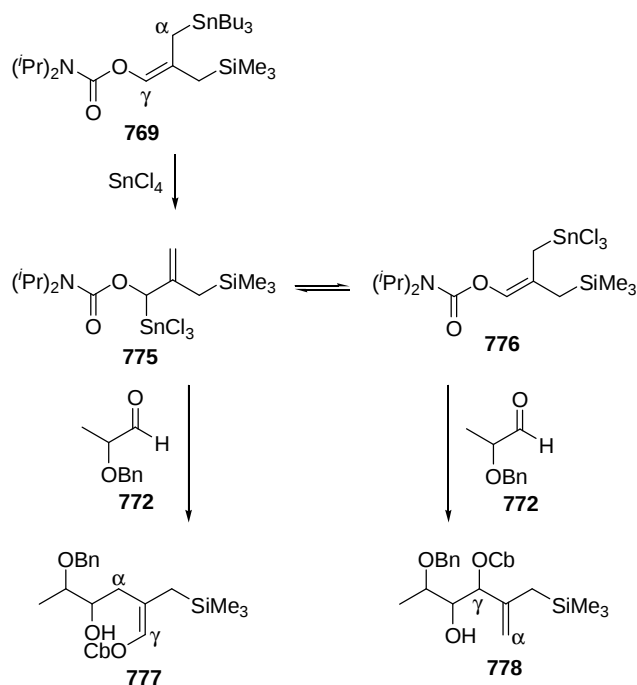


Figure VI. 44

Cet équilibre est probablement déplacé vers l'allylstannane **776**, thermodynamiquement favorisé. Dès lors, pour peu qu'un temps d'équilibration soit permis avant l'addition de l'aldéhyde α -hydroxylé **772**, seul le produit d'addition γ **778** est isolé.

Dans le cas de l'utilisation d'un équivalent de SnCl_4 , l'allylation s'effectue *via* un état de transition cyclique **781** (Figure VI. 45). Afin d'assurer une chélation optimale du métal par l'éther benzylique, la chaîne latérale de l'aldéhyde va adopter une position *pseudo*-axiale. Une fois cet aldéhyde bloqué par la formation du chélate, l'allylmétal va préférer attaquer ce dernier par son côté le moins encombré, celui occupé par un hydrogène.

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

Toutes ces raisons expliquent l'obtention du produit *syn-anti* **782** identifié lors de l'utilisation d'un équivalent de SnCl_4 .

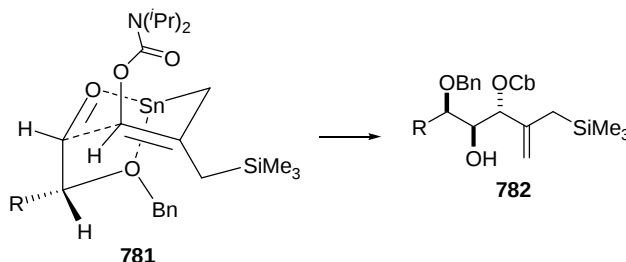


Figure VI. 45

Par contre, dans le cas où l'on utilise deux équivalents de SnCl_4 , le premier équivalent d'acide de Lewis sert à la transmétallation, tandis que le second équivalent est impliqué dans la chélation entre le carbonyle et l'éther benzylique de l'aldéhyde. Deux hypothèses sont alors envisageables :

- l'éther benzylique n'étant plus impliqué dans la complexation de l'allylétain, la chaîne alkyle de l'aldéhyde préfère occuper une position *pseudo*-équatoriale pour minimiser les interactions stériques (Figure VI. 46). Encore une fois, la face la moins encombrée du chélate subit l'approche de l'allylmétal (**784**).

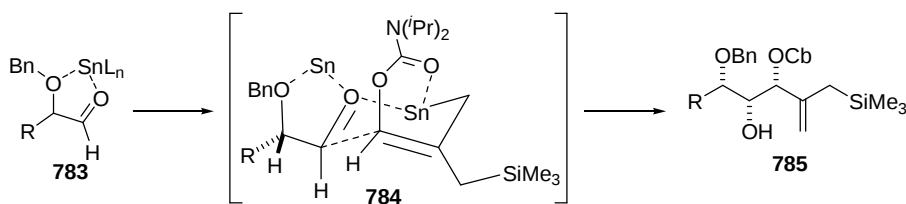


Figure VI. 46

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

- l'aldéhyde chélaté **786** n'interagit plus du tout avec l'allylstannane et un état de transition ouvert est favorisé (Figure VI. 47). Le carbamate se place alors de manière à minimiser les interactions stériques et l'approche de l'allylmétal se fait du côté la moins encombré du chélate (**787**).

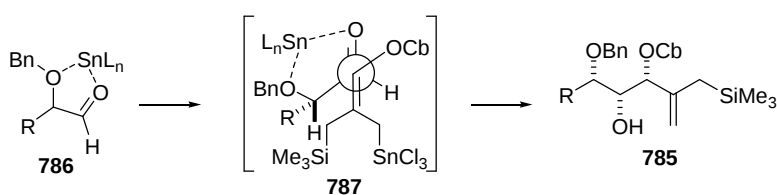


Figure VI. 47

C'est à ce stade que Christophe Dubost a entrepris de poursuivre les travaux initiés par Bernard Leroy.²⁵⁷ Il a notamment pu démontrer que l'utilisation d' α -benzyloxyaldéhydes optiquement actifs **788** permet d'accéder aux triols *syn-syn* **785** et *syn-anti* **789** énantiomériquement purs (Figure VI. 48). La stéréochimie des produits est remarquablement bien contrôlée par le nombre d'équivalents d'acide de Lewis ajouté.

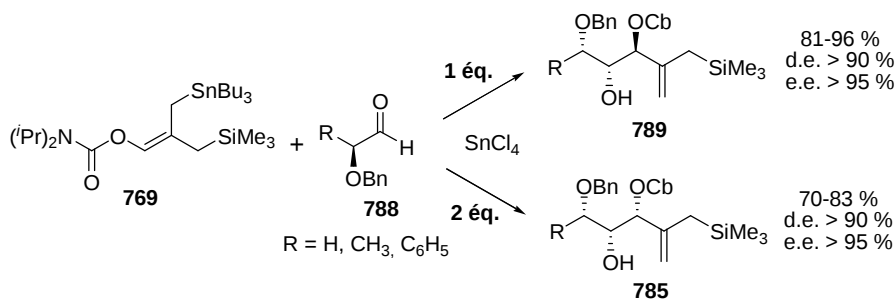


Figure VI. 48

²⁵⁷ (a) Dubost, C.; Leroy, B.; Markó, I. E.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Bryans, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7693. (b) Dubost, C. *Thèse de doctorat*, **2006**, UCL.

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

Cette nouvelle méthodologie a été efficacement appliquée à la synthèse totale de la (+)-Aspiciline, préparée en 18 étapes, avec un rendement global de 10 % (Figure VI. 49).²⁵⁸

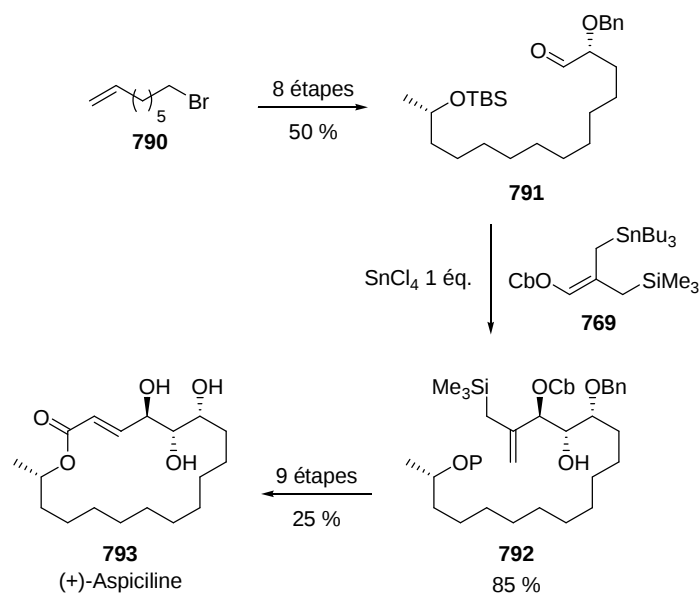


Figure VI. 49

Les triols accessibles par allyltitanation nous intéressent particulièrement puisqu'il s'est avéré qu'ils sont d'excellents précurseurs de tétrahydropyranes hautement fonctionnalisés.

En effet, l'alcool libre et la fonction allylsilane de ces triols peuvent réagir avec un orthoester, en présence d'un acide de Lewis tel que $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et *via* un processus de type I.M.S.C., pour donner accès aux acétals cycliques correspondants avec d'excellents rendements. Ainsi, la condensation du triol *syn-anti* 794 avec le triméthylorthoformate produit un

²⁵⁸ Dubost, C.; Markó, I. E.; Ryckmans, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5137.

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

mélange 66 / 34 des épimères **797** et **798** avec un rendement de 96 % (Figure VI. 50). Mécanistiquement, la transéthérification du triméthylorthoformate par l'alcool libre du substrat **794** génère le cation oxonium **796** qui subit la cyclisation intramoléculaire de l'allylsilane.

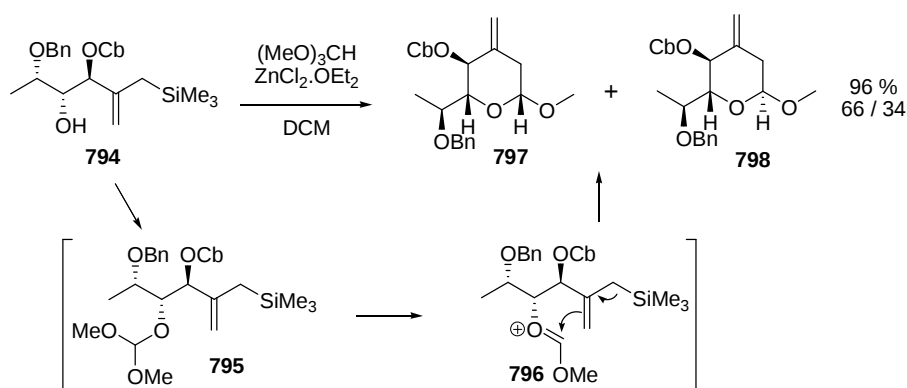


Figure VI. 50

Les mêmes conditions réactionnelles appliquées au triol *syn-syn* **799** mènent exclusivement à l'isomère 2,6-*syn* **800** (Figure VI. 51).

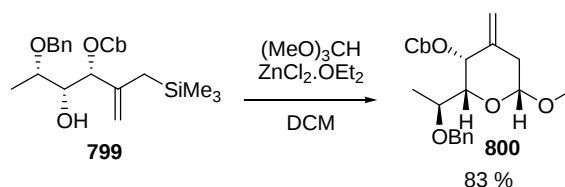


Figure VI. 51

Comme mentionné plus haut dans ce chapitre, ces acétals sont d'excellents précurseurs de tétrahydropyrannes 2,6-*anti*. Ainsi, le traitement de l'acétal **801** par un acide de Lewis en présence d'allyltriméthylsilane **165**

permet de générer le cation oxonium cyclique **802** qui est directement allylé pour conduire au tétrahydropyranne 2,6-*trans* **803** (Figure VI. 52).

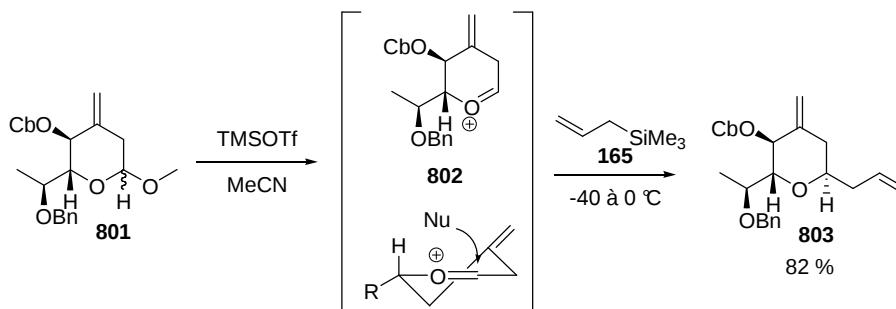


Figure VI. 52

L'avantage de passer par le cation oxonium **802** est dans ce cas évident puisqu'il permet l'utilisation du mélange d'épimères **801** et ne fournit que l'adduit 2,6-*anti* **803**.

Fort de cette expérience dans la synthèse de tétrahydropyranes 2,6-*anti*, Christophe Dubost s'est attaqué à la synthèse de ceux présents sur l'Amphidinol 3. Après avoir essayé quelques revers, il s'est orienté vers l'approche décrite ci-dessous (Figure VI. 53). Lorsque les conditions de température et de vitesse d'addition ne sont pas rigoureusement contrôlées, la réaction d'allylation entre **769** et l'aldéhyde α -alkoxylé **804** entraîne la formation du produit d'allylation α **805**. Celui-ci peut être condensé avec un orthoester pour obtenir l'acétal **806**. L'optimisation de la première étape, notamment en jouant sur la nature de l'acide de Lewis utilisé, devrait permettre d'en augmenter le rendement.

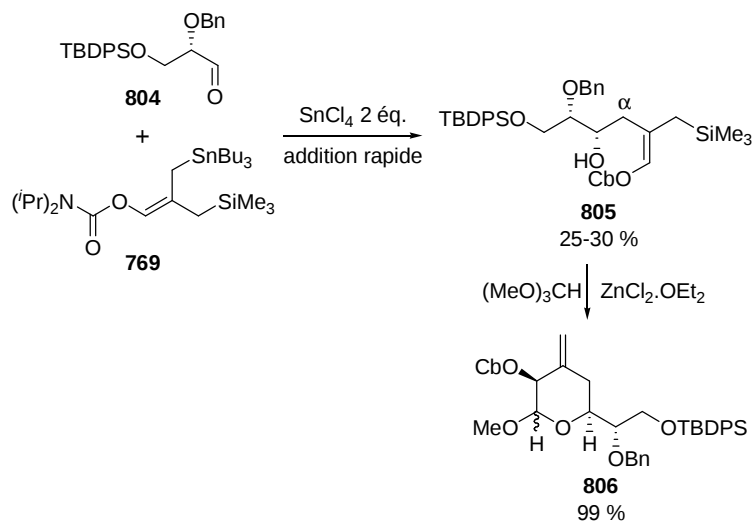


Figure VI. 53

La double liaison exocyclique de **806** peut être sélectivement transformée en alcool équatorial **808** en deux étapes (Figure VI. 54). La déprotection du carbamate mène finalement au diol **809**. Notons que toute l'information chirale présente sur cette molécule trouve son origine dans l'unique centre asymétrique de l'aldéhyde initial **804**. Cette voie de synthèse constitue donc un bel exemple d'amplification de l'information chirale.

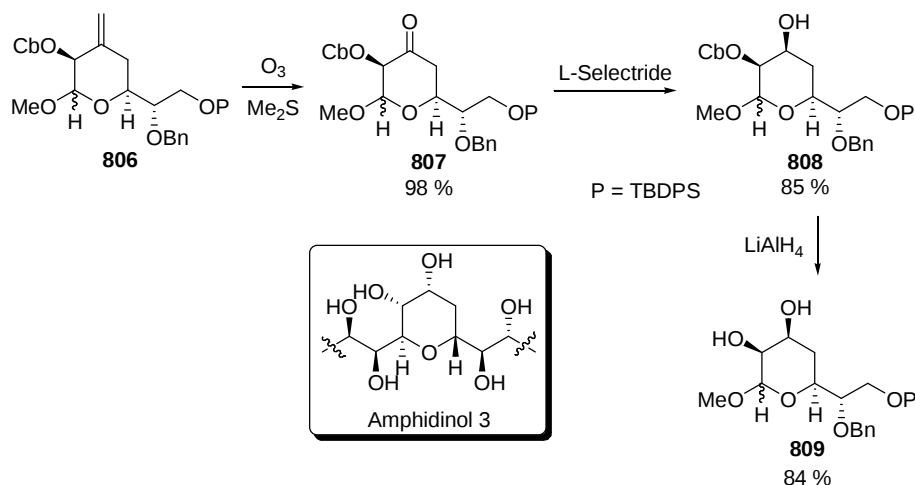


Figure VI. 54

A ce stade, le composant synthétisé par Christophe Dubost présente une stéréochimie relative correcte, mais une stéréochimie absolue inverse de celle de l'Amphidinol 3. Une synthèse des tétrahydropyrannes des Amphidinols par cette méthode devrait donc s'effectuer au départ de l'énantiomère inverse de l'aldéhyde **804**.

VI.3.3. La séquence SMS – métathèse

Dans le cadre de la synthèse de l'Ambruticine, une nouvelle réaction multicomposante a été développée par Takuya Kumamoto, Thomas Jacques et Jiri Pospisil (Figure VI. 55). L'utilisation d'un éther silylé allylique tel que **811** dans la réaction S.M.S. avec un aldéhyde α -oxygéné **810** et un allylsilane **165** permet la construction d'éthers hautement fonctionnalisés comme **812**.

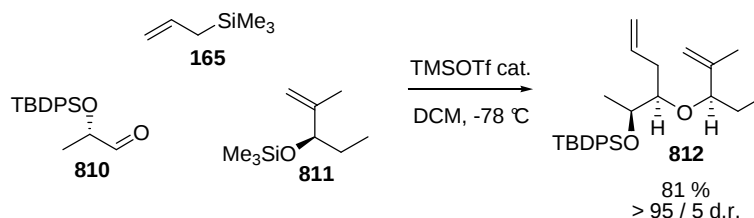


Figure VI. 55

Le mécanisme proposé pour expliquer la stéréosélectivité impressionnante de cette réaction S.M.S. multicomposante implique une série d'équilibres entre l'aldéhyde de départ **810** et l'intermédiaire oxonium **816** (Figure VI. 56). L'addition finale de l'allylsilane **165** sur cet oxonium passerait par un état de transition de type Felkin-Anh menant exclusivement à l'adduit **812** possédant la stéréochimie indiquée.

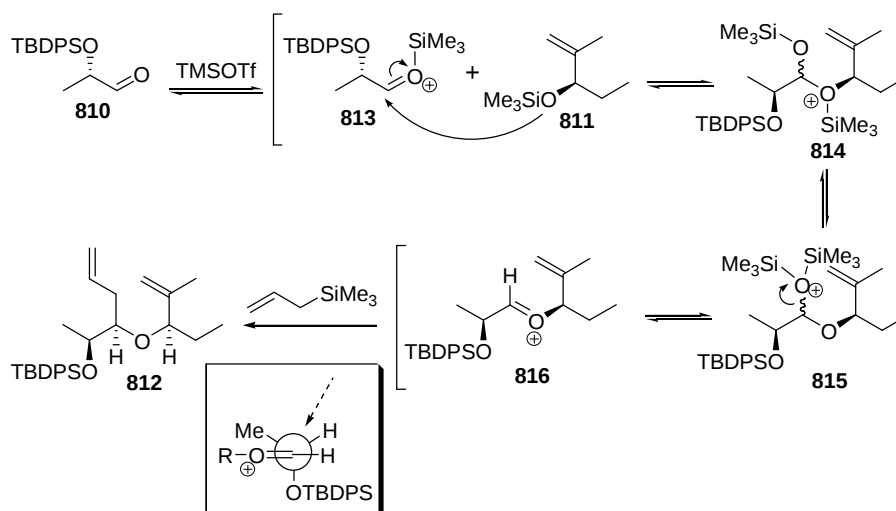


Figure VI. 56

Les adduits S.M.S. tels que **812** sont des précurseurs idéaux de dihydropyranes. En effet, une réaction de métathèse promue par le

catalyseur de Grubbs **817** permet de cycliser le diène **812** de manière efficace et d'obtenir l'oxacycle **818** avec un excellent rendement (Figure VI. 57).

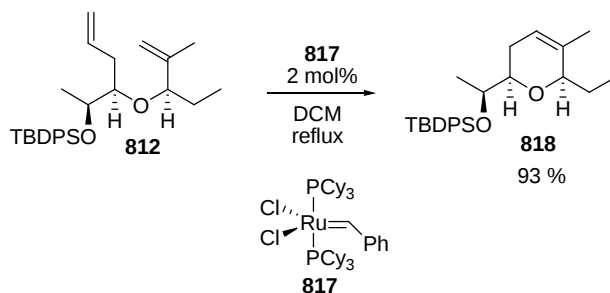


Figure VI. 57

VI.4. Nouvelles approches vers les tétrahydropyranes de l'Amphidinol 3

VI.4.1. Voie A : réaction S.M.S. multicomposante

VI.4.1.1. Stratégie

Les tétrahydropyranes de l'Amphidinol 3 nous semblaient être une cible de choix pour appliquer cette nouvelle méthodologie à des composés de complexité croissante, et ainsi démontrer tout le potentiel synthétique de notre approche. Les deux tétrahydropyranes de l'Amphidinol étant identiques, un intermédiaire commun **819** nous semblait être la cible idéale (Figure VI. 58). Ce composé serait obtenu par dihydroxylation sélective du dihydropyranne **820**, lui-même assemblé grâce à la réaction SMS multicomposante. Seul l'éther silylé **822** serait différent des composés utilisés lors du développement de cette réaction.

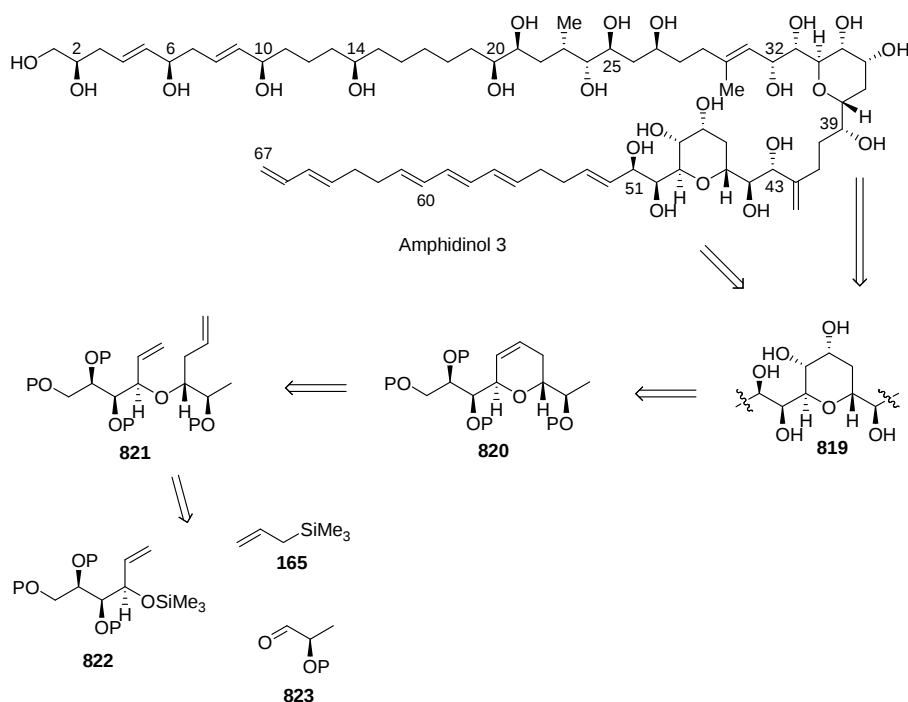


Figure VI. 58

Notons également que, contrairement à l'Ambruticine, l'Amphidinol présente des tétrahydropyrannes *trans*, paramètre dont nous devons tenir compte dans le choix de nos réactifs de départ.

VI.4.1.2. Synthèse des substrats

La synthèse de l'éther silylé **822** optiquement pur, nécessaire à l'étude de la réaction SMS multicomposante, a été envisagée au départ de (-)-diéthyl-D-tartrate **824** (Figure VI. 59). La protection du diol par deux groupements benzyles²⁵⁹ est suivie de la réduction des deux fonctions esters afin de

²⁵⁹ Nemoto, H.; Takamatsu, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1321.

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

généraliser un nouveau diol **825**.²⁶⁰ Dans le but de réaliser sélectivement une monoprotection de ce diol, nous souhaitions généraliser l'acétal cyclique à 7 chaînons **826**. Pour ce faire, le composé **825** fut traité par de l'anisalaldéhyde en présence d'une catalyse acide. Dans ces conditions équilibrantes, une réaction inattendue a pris le dessus, menant quantitativement au tétrahydrofuranne de symétrie C₂ **827**. Contrairement à la formation de l'acétal **826**, la formation de ce cycle à 5 chaînons n'est pas réversible, ce qui explique qu'il soit le seul produit isolé.

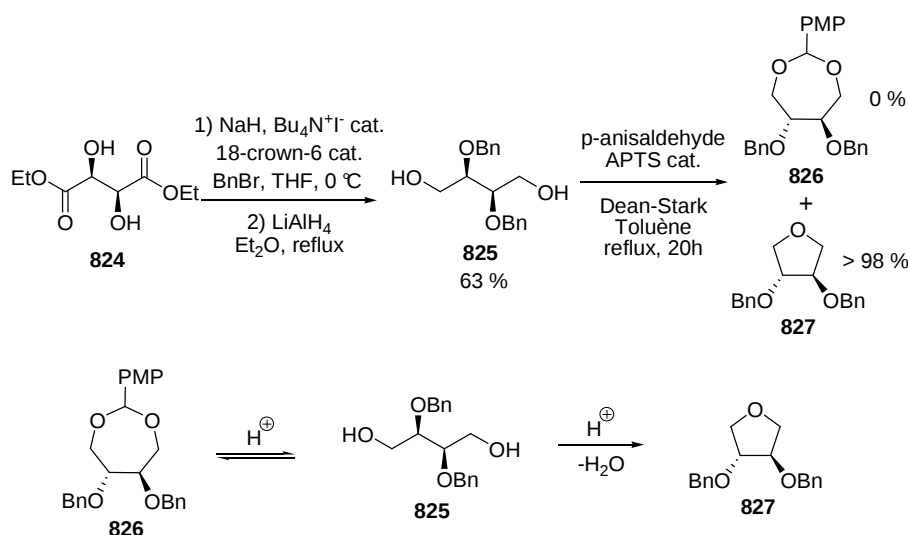


Figure VI. 59

Afin d'éviter la formation de ce produit intéressant, mais néanmoins non souhaité, le diol **825** a été condensé avec le diméthyl-acétal **828** en lieu et place de son aldéhyde correspondant, dans des conditions acides plus douces et sans élimination de l'eau formée (Figure VI. 60). Dans ces nouvelles

²⁶⁰ Kametani, T.; Katoh, T.; Fujio, J.; Nogiwa, I.; Tsubuki, M.; Honda, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1982.

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

conditions réactionnelles, l'acétal cyclique à 7 chaînons **826** souhaité est isolé avec un excellent rendement. Finalement, le produit **829** correspondant à la monoprotection du diol **825** est obtenu par réduction au DiBAL-H de l'acétal **826**.

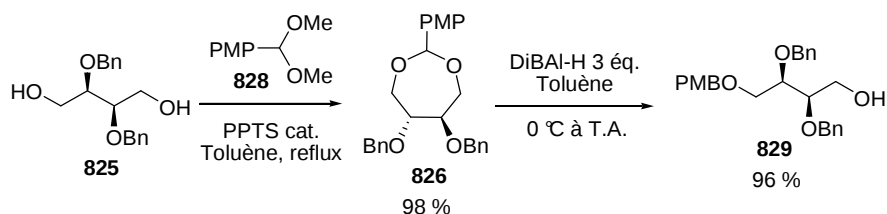


Figure VI. 60

Après oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde **830**, l'addition de vinyl-Grignard fournit l'alcool secondaire **831** sous la forme d'un mélange 1 / 1 de diastéréoisomères, inséparables par chromatographie (Figure VI. 61). L'addition d'un sel de magnésium n'a pas permis d'apporter une quelconque sélectivité à cette réaction.

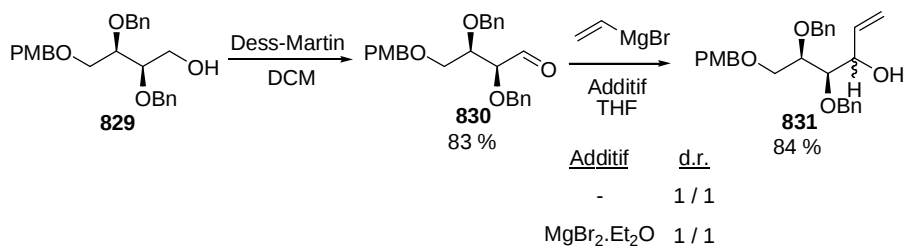


Figure VI. 61

A ce stade, nous n'avons pas jugé opportun d'optimiser la stéréosélectivité de cette réaction, le but étant de tester rapidement le potentiel de la réaction SMS multicomposante dans le cadre de notre projet.

Dès lors, l'éther silylé **833** a été préparé sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (Figure VI. 62).

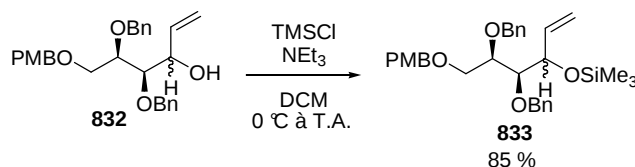


Figure VI. 62

L'aldéhyde α -hydroxylé chiral **836** est très facilement préparé au départ du lactate d'éthyle **834** par protection sous forme de TBS-éther de la fonction alcool et réduction partielle de l'ester **835** en aldéhyde **836** (Figure VI. 63).

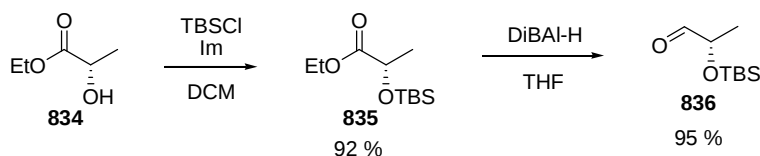


Figure VI. 63

La stéréochimie absolue de cet aldéhyde **836**, basée sur l'énantiomère naturel du lactate d'éthyle **834**, ne correspond pas à la stéréochimie souhaitée pour la synthèse des Amphidinols. Dans le cadre d'un premier essai de cette nouvelle approche, nous n'avons pas souhaité payer le prix exorbitant de l'énantiomère non-naturel. Signalons que **836** n'est jamais qu'un modèle. En effet, lors de la synthèse finale, l'aldéhyde correct devra posséder une fonction oxygénée supplémentaire.

Un second aldéhyde dihydroxylé **841** a également été préparé en vue des réactions futures à tester avec ce composé (Figure VI. 64). Le mannitol

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

protégé partiellement sous forme de benzyldène **837** voit, dans un premier temps, ses deux alcools libres benzylés. La réduction des benzyldènes conduit au tétraol **839** dont les alcools primaires sont sélectivement protégés par des TBDPS-éthers. Finalement, un clivage oxydatif du diol 1,2 central permet de fournir deux équivalents de l'aldéhyde souhaité **841**.

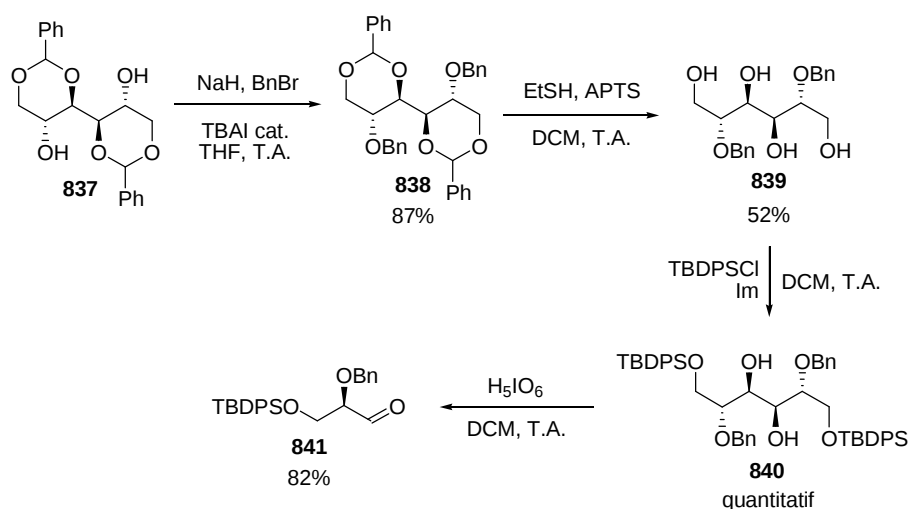


Figure VI. 64

VI.4.1.3. Réaction S.M.S. multicomposante

Les conditions réactionnelles pour la réaction SMS multicomposante développées précédemment, et qui s'étaient avérées particulièrement efficaces sur des substrats plus simples, ont été appliquées aux composés **832**, **842** et à l'allylsilane **165** en vue de conduire à l'éther **843** souhaité (Figure VI. 65). Malheureusement, aucun produit **843** n'a pu être isolé. Dans ces conditions, l'éther silylé **832** est rapidement dégradé et le seul produit identifiable, bien que présent en faible quantité, est le produit d'allylation

directe **844**. L'utilisation d'acides de Lewis moins agressifs ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$), afin de ne pas détruire notre réactif sensible, ne permet pas de promouvoir la réaction.

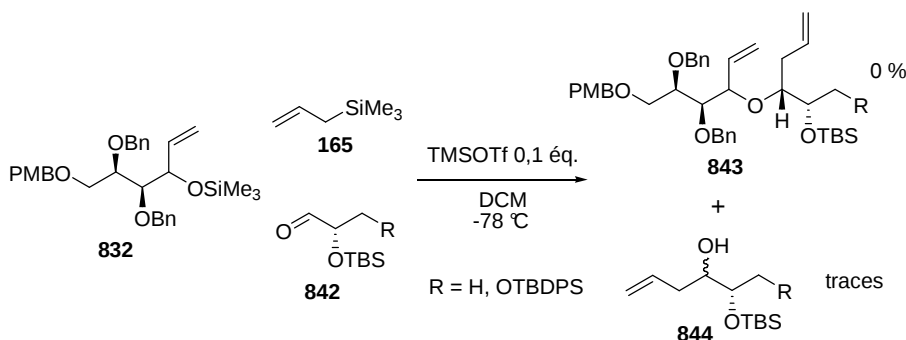


Figure VI. 65

Si l'on reconsidère le mécanisme proposé à la Figure VI. 66, il semble donc que, dans notre cas d'un éther silylé **847** complexe et volumineux comme **832**, l'addition sur le cation oxonium **846** n'ait plus lieu de manière efficace (Voie A). De plus, les effets inductifs capteurs des groupements hydroxyles déstabilisent l'oxonium **846** d'un côté, et abaisse la nucléophilie de **847** de l'autre. En présence de TMSOTf, des réactions compétitives de dégradation ont alors lieu. Il nous a néanmoins semblé que l'accès à l'oxonium **850** pourrait avoir lieu par une voie détournée (Voie B). Le traitement d'un acétal comme **852** par l'acide de Lewis adapté devrait en effet pouvoir nous conduire à l'oxonium **850** qui pourrait être allylé avec plus de succès.

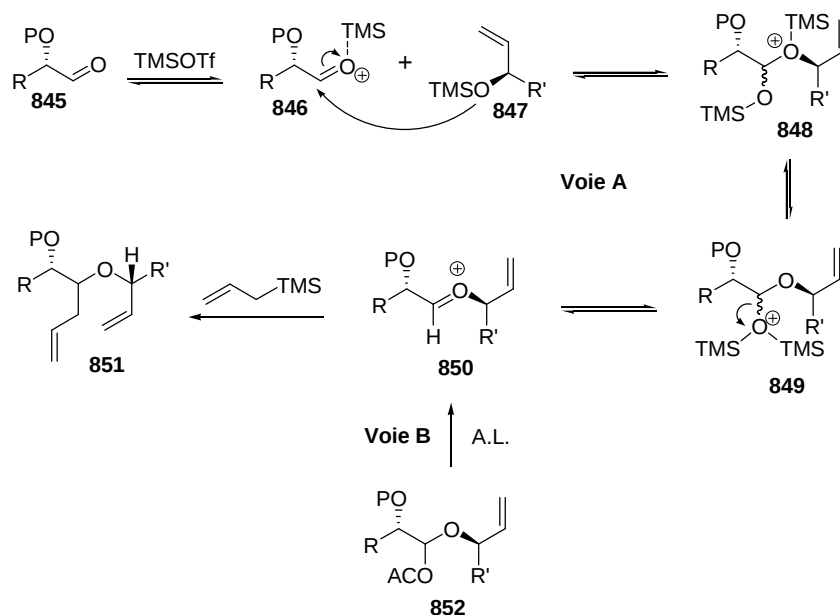


Figure VI. 66

VI.4.2. Voie B : réaction de Prins modifiée

VI.4.2.1. Stratégie

La préparation d' α -acétoxyéthers tels que **855** a été développée par Rychnovsky au départ de l'ester correspondant **853** (Figure V. 67).²⁶¹ Une acétylation réductive peut être réalisée grâce à l'utilisation de DiBAL-H , qui permet de générer l'hémiacétal d'aluminium **854**, capturé *in situ* par de l'anhydride acétique.

²⁶¹ Kopecky, D. J.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 191.

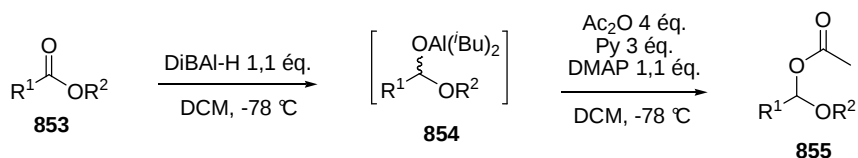


Figure V. 67

Ce type de composé **855** intéressait le groupe de Rychnovsky en vue de préparer des éthers (Figure VI. 68). Pour ce faire, l'oxonium **856** est généré en présence d'acide de Lewis et est immédiatement réduit en éther **857** par le silane présent dans le milieu réactionnel.

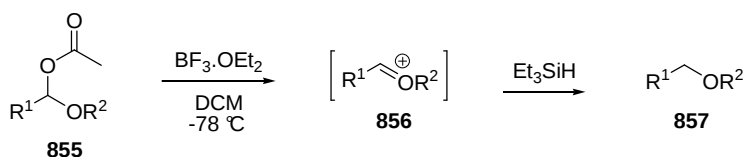


Figure VI. 68

Cette nouvelle synthèse d'éthers en deux étapes constituait une alternative efficace à celle de Williamson et s'avéra être particulièrement compétitive pour la préparation d'éthers et de polyéthers encombrés. Pour rappel, nous avons également rencontré ce type de réaction, sans la détailler, lors de la synthèse de la Centrolobine de Rychnovsky (Figure VI. 15).²⁶²

Comme nous l'avons mentionné auparavant, il nous a semblé que la génération de l'oxonium **850**, intermédiaire identique à celui que nous aurions dû former par la réaction SMS multicomposante, pourrait conduire au tétrahydropyranne de l'Amphidinol. Pour mettre cette idée en pratique, il nous faut préparer l'ester **859**, par exemple au départ de l'acide **861** et de

²⁶² Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3919.

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

l'alcool **860** (Figure VI. 69). Cet ester, après transformation en acétal **858**, donnerait accès à l'éther **821**. Une métathèse cyclisante et quelques transformations classiques conduiraient aux tétrahydropyranes **819** de l'Amphidinol 3.

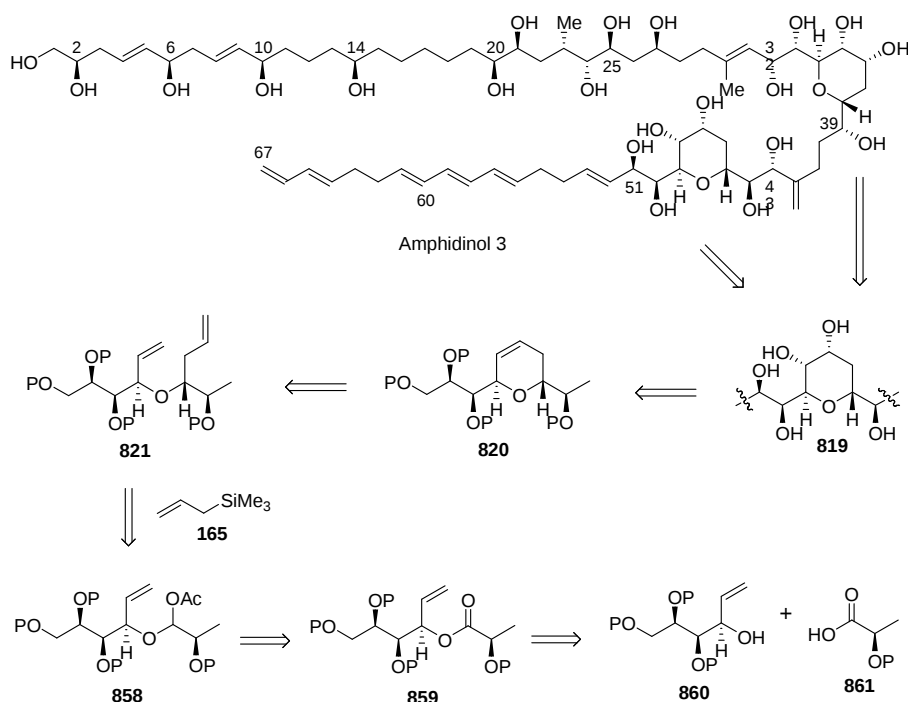


Figure VI. 69

VI.4.2.2. Synthèse des substrats

Comme nous l'avons détaillé lors du point précédent, l'alcool **832** a été préparé sous la forme d'un mélange 1 / 1 de diastéréoisomères. Les acides **863**, quant à eux, peuvent être aisément préparés par hydrolyse des esters lactiques protégés **862** utilisés précédemment (Figure VI. 70). Comme nous

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

l'avons déjà mentionné, ces substrats obtenus au départ du lactate ne présentent pas la stéréochimie absolue adéquate, mais ils sont utiles afin de mettre au point les conditions de notre synthèse.

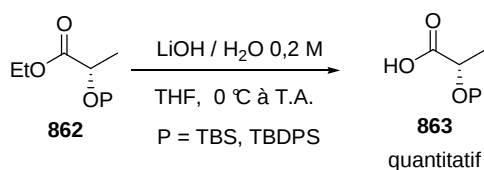


Figure VI. 70

L'estérification entre les acides **864** et l'alcool **832** s'est avérée particulièrement efficace dans les conditions de Yamaguchi (Figure VI. 71).²⁶³ Dans ces conditions, un anhydride activé **866** est généré au départ de l'acide et du chlorure de trichlorobenzoyle **865** avant d'être traité par l'alcool **832** en présence de DMAP.

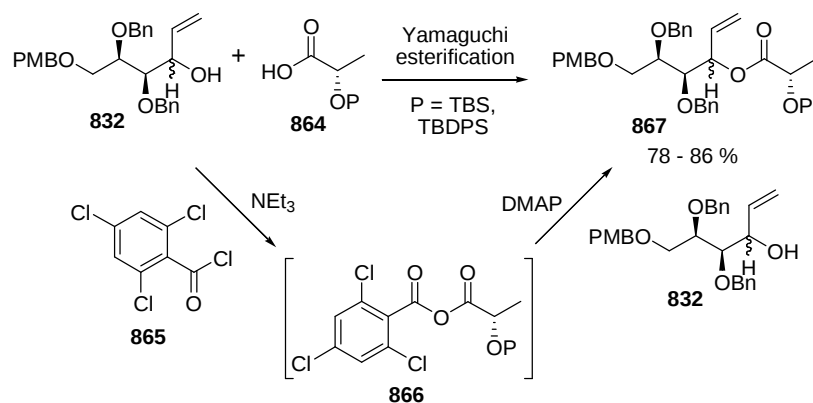


Figure VI. 71

²⁶³ a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989. b) Kawanami, Y.; Dainobu, Y.; Inanaga, J.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 943.

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

L'acétylation réductrice de Rychnovsky, appliquée à ce substrat hautement fonctionnalisé, a conduit à l' α -acétoxy éther **868** avec d'excellents rendements et un rapport diastéréoisomérique de 5 / 1 pour le nouveau centre chiral créé (Figure VI. 72).

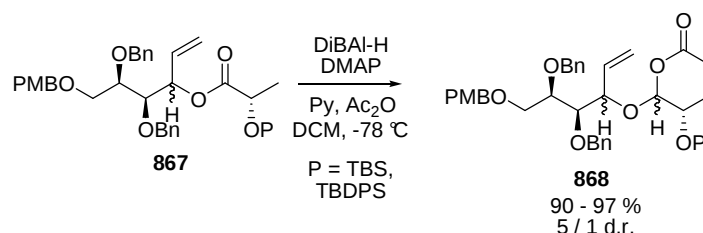


Figure VI. 72

Dans un second temps, une synthèse diastéréosélective de l'alcool **872**, particulièrement courte et efficace, a été développée par Cristian Catrinescu au sein de notre laboratoire.²⁶⁴ Se basant sur les travaux de Bernard Leroy et de Christophe Dubost que nous avons abordés précédemment dans ce chapitre, il a appliqué une réaction d'allylstannation en utilisant une nouvelle génération d'allylstannane tel que **870** (Figure VI. 73). En présence d'un équivalent de SnCl₄, cet allylstannane s'additionne sur l'aldéhyde précédemment décrit **869** pour conduire à l'alcool **871** avec de très bons rendements et surtout une excellente diastéréosélectivité. Une réorganisation des groupes protecteurs lui a permis de préparer l'alcool **872** nécessaire à la poursuite de notre étude.

²⁶⁴ Catrinescu, C. *Thèse de doctorat*, UCL.

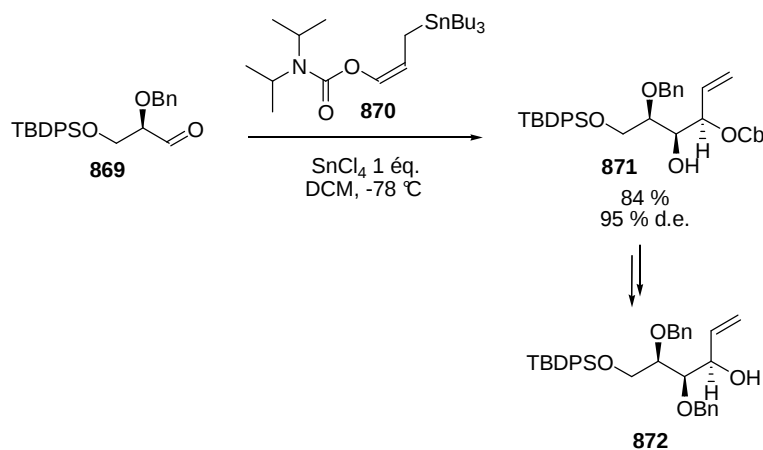


Figure VI. 73

Nous avons donc repris la même séquence réactionnelle que celle développée sur le mélange racémique afin de préparer l' α -acétoxyéther **874** (Figure VI. 74). Celui-ci est à nouveau présent sous la forme d'un mélange, mais cette fois, seul le centre asymétrique de l'acétal n'est pas contrôlé. Ceci n'est évidemment pas un problème puisque ce centre sera converti en cation oxonium dans l'étape suivante. Notons également que nous avons opté pour des groupements protecteurs de type TBDPS-éther dans l'espoir de s'affranchir des réactions secondaires provoquées par la présence d'un PMB-éther.

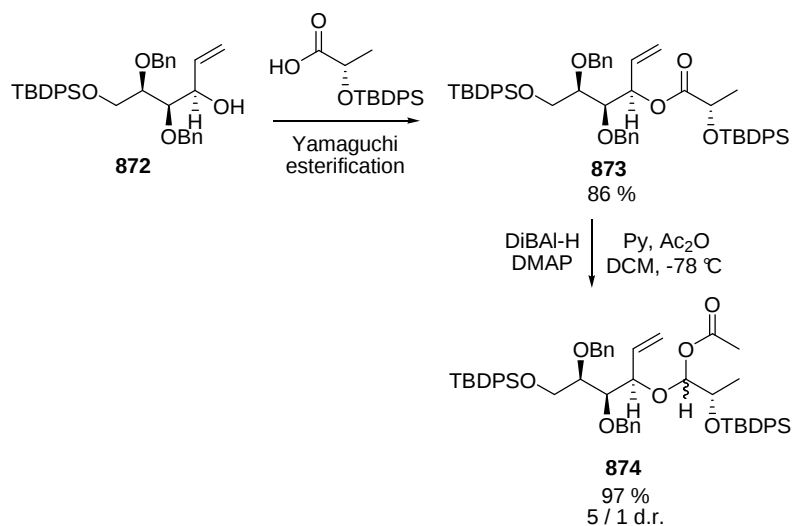


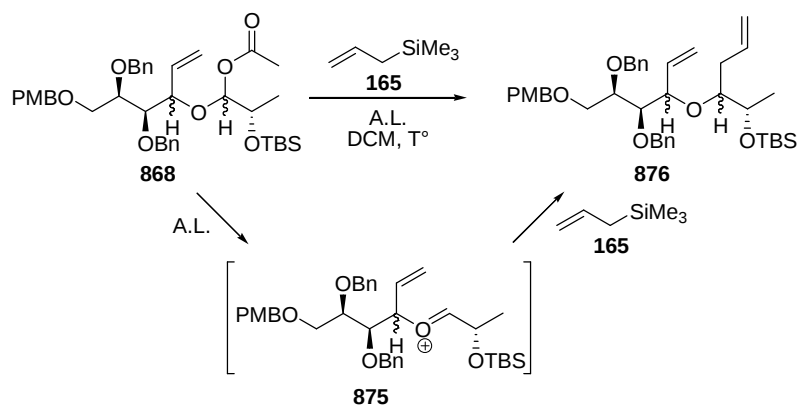
Figure VI. 74

VI.4.2.3. Allylation

L'étape-clé de cette approche est sans aucun doute la formation de l'oxonium **875** au départ de notre α -acétoxyéther **868** et sa capture par allylation (Tableau VI. 1). L'optimisation de ces conditions réactionnelles a été effectuée au départ du mélange de diastéréoisomères de l'acétate **868**. Lors d'un rapide screening de quelques acides de Lewis susceptibles de promouvoir la génération du cation oxonium **875**, le Sc(OTf)₃ (entrée 1) et le TMSOTf (entrée 2) ont conduit à une dégradation rapide de **868**. Les produits observés proviennent majoritairement de la perte des groupements protecteurs TBS et PMB, probablement suite à la formation d'acide triflique dans le milieu. L'utilisation de BF₃.OEt₂ permet de s'affranchir de ce problème et d'opérer dans des conditions plus douces. En effet, nous n'observons plus de dégradation de l' α -acétoxyéther **868**, mais la réaction est

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

beaucoup plus lente, et ce indépendamment des quantités d'acide de Lewis et d'allylsilane **165** utilisées (entrées 3 à 5).



Entrée	A.L.	éq. A.L.	éq. 165	T	t	Conv.	Obs.
1	Sc(OTf) ₃	1,1	1,1	-78 °C	3 h	100 %	Dégrad.
2	TMSOTf	1,1	1,1	-78 °C	3 h	100 %	
3		1,1	5	-78 °C	4 h	~ 10 %	Mélange
4	BF ₃ .OEt ₂	5	10	-78 °C	20 h	~ 50 %	
5		6	12	-78 °C	44 h	~ 75 %	
6		3	12	-40 °C	3 h	100 %	

Tableau VI. 1

Finalement, l'utilisation de BF₃.OEt₂ à -40 °C s'est avérée être un compromis idéal pour effectuer la réaction en un temps raisonnablement court sans toutefois observer de dégradation marquée des produits de départ (entrée 6). Toutefois, comme indiqué dans le Tableau VI. 1, un mélange de produits est observé (Figure VI. 75). Outre l'adduit attendu **876**, l'éther **877**

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

ayant perdu son groupement PMB, est également isolé, illustrant une fois de plus la labilité de ce groupe protecteur dans nos conditions réactionnelles. A côté de ces deux composés, le produit de dégradation du PMB **878** et l'acétal à sept chaînons **879** sont également observés. Signalons que les rendements indiqués sont mentionnés à titre indicatif. En effet, la petite échelle sur laquelle cette réaction a été effectuée pour ces premiers essais, ainsi que la complexité de la purification due au nombre de produits, certains sous forme de diastéréoisomères, n'ont pas permis une quantification rigoureuse des produits isolés.

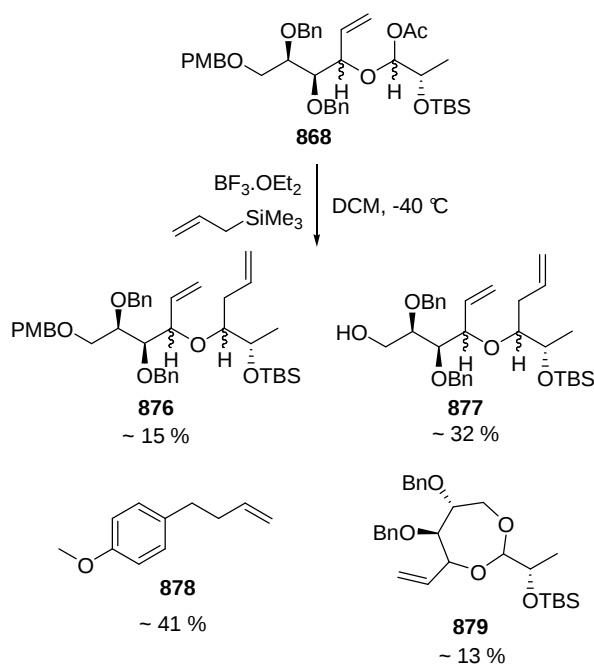


Figure VI. 75

Notons également que la diastéréosélectivité observée lors de la création du nouveau centre asymétrique au départ de l'oxonium est excellente. Ainsi,

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

si l'on emploie un mélange de quatre diastéréoisomères de **868** (deux centres chiraux n'étant pas contrôlés), on n'observe plus que deux diastéréoisomères du produit **876** (Figure VI. 76). De même, si un seul stéréoisomère (isolé par chromatographie) est engagé dans la réaction, un seul produit est observé. Ces résultats indiquent une parfaite diastéréosélectivité lors de l'addition de l'allylsilane sur l'oxonium. A ce stade, le diastéréoisomère obtenu n'a toutefois pas pu être identifié avec certitude.

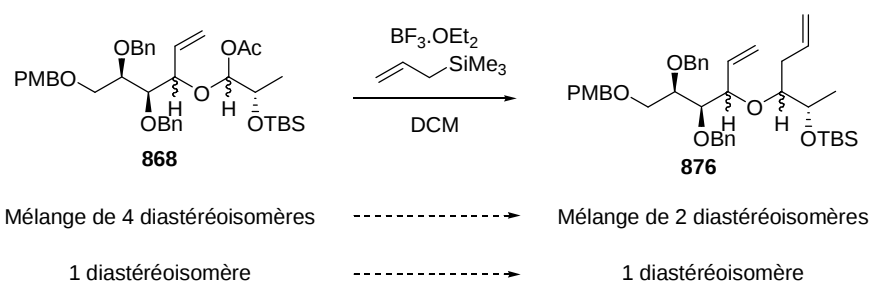


Figure VI. 76

La présence des sous-produits observés, ainsi que la haute diastéréosélectivité du processus impliqué, peuvent être rationalisées par les mécanismes compétitifs présentés à la Figure VI. 77. Dans ce mécanisme, le traitement de l' α -acétoxyéther **868** par l'acide de Lewis conduit à l'oxonium **880**, comme attendu. A ce stade, si l'allylsilane **165** s'additionne sur le cation oxonium **880**, on obtient directement le produit attendu **876** (voie **A**). Par contre, la présence d'un oxygène nucléophile sur la même structure peut mener au cycle à 7 chaînons **881** (équilibre **B**). Cet intermédiaire **881** peut bien entendu revenir en arrière pour régénérer le cation oxonium **880**, mais il peut également être allylé. La présence de ces produits secondaires s'explique alors par l'addition de l'allylsilane **165** sur le carbone

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

électrophile, en position benzylique, ce qui conduirait aux composés **878** et **879** (voie C).

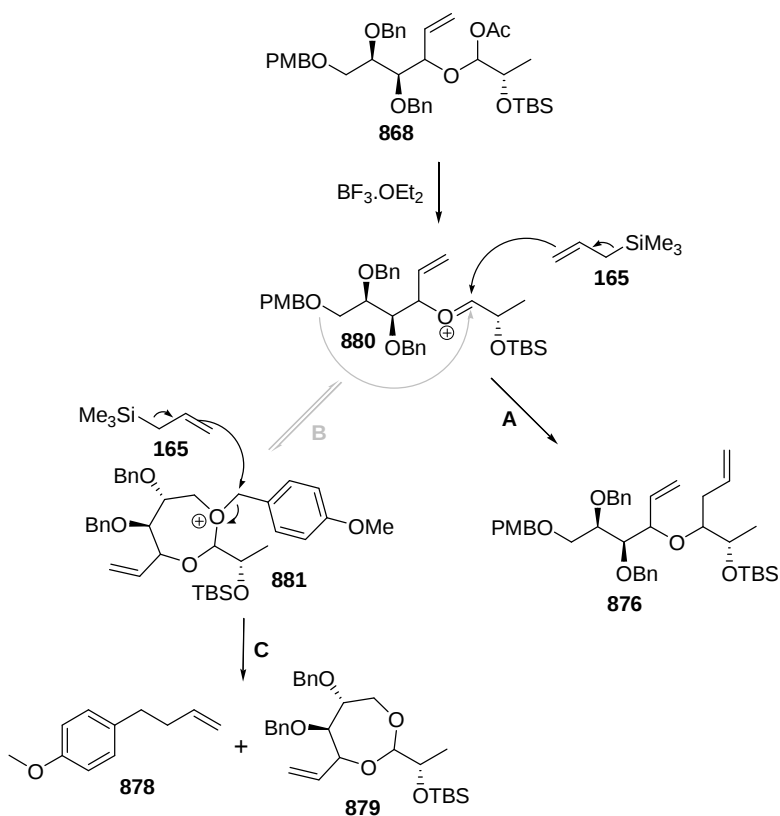


Figure VI. 77

A ce stade de l'étude de cette réaction de Prins modifiée, plusieurs conclusions s'imposent :

- Cette variante de la réaction de Prins constitue un accès rapide et convergent à l'éther **876** mais nécessite encore une optimisation.

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

- Le PMB-éther, initialement présent comme groupe protecteur, s'avère être une source de produits secondaires.
- La préparation de l'alcool **872** sous la forme d'un seul diastéréoisomère, possédant la stéréochimie relative et absolue adéquate en vue de la synthèse de l'Amphidinol, est maintenant nécessaire afin d'approfondir l'étude de cette réaction et d'en simplifier le traitement et l'analyse (purifications et spectres).

Les conditions d'allylation qui se sont avérées les plus efficaces lors de l'étude de cette réaction ont alors été appliquées au substrat **874**, dont la stéréochimie en position allylique a été préalablement fixée et qui porte un TBDPS-éther en lieu et place du PMB-éther (Figure VI. 78). A notre grand soulagement, en présence des TBDPS comme groupes protecteurs, non seulement la diastéréosélectivité totale est préservée, mais aucun produit secondaire n'est observé. Seule une conversion totale semble difficile à atteindre, quelles que soient les quantités d'acide de Lewis ou d'allylsilane utilisées. Néanmoins, le rendement isolé de 75 % est tout à fait correct et nous permet d'avoir suffisamment de matériel pour poursuivre notre étude.

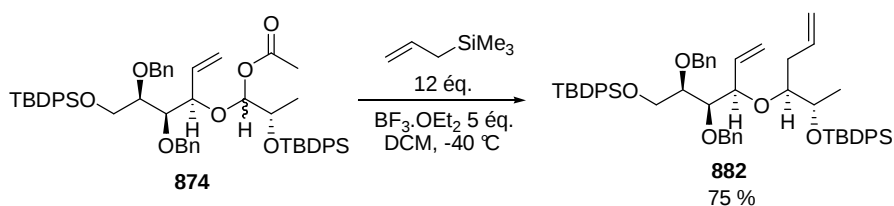


Figure VI. 78

A ce stade, nous ne connaissons pas avec certitude la stéréochimie du produit **882** et celle indiquée à la Figure VI. 78 a été attribuée sur base des

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

analyses effectuées sur les produits obtenus ultérieurement. Il faut ajouter cependant qu'en se basant sur les connaissances acquises lors des travaux de notre groupe sur la réaction SMS multicomposante, cette stéréochimie se justifie parfaitement. En effet, la conformation du cation oxonium intermédiaire **883** est contrôlée par des interactions allyliques 1,3 ($A^{1,3}$). Ce type d'interaction est un des facteurs les plus efficaces permettant de générer une organisation conformationnelle dans les systèmes acycliques.²⁶⁵ Ainsi, le rotamère **883a** où les deux hydrogènes sont en position éclipsée est largement favorisé selon les calculs *ab initio* (Figure VI. 79).

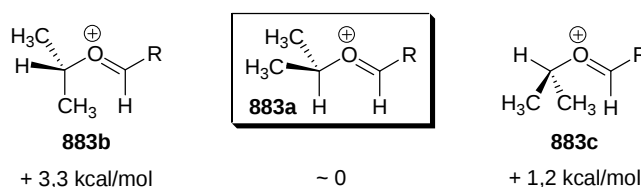


Figure VI. 79

Les applications de ce concept sont nombreuses car il permet un contrôle optimal de l'approche d'un nucléophile sur le cation oxonium, qui a lieu par la face la moins encombrée. Ainsi, dans l'exemple illustré à la Figure VI. 80, l'attaque de l'allylsilane se fera du côté du groupement moyen M, dans ce cas le substituant méthyle.²⁶⁶

²⁶⁵ (a) Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, 68, 375. (b) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.

²⁶⁶ Mukaiyama, T.; Oshima, M.; Miyoshi, N. *Chem. Lett.* **1987**, 1121.

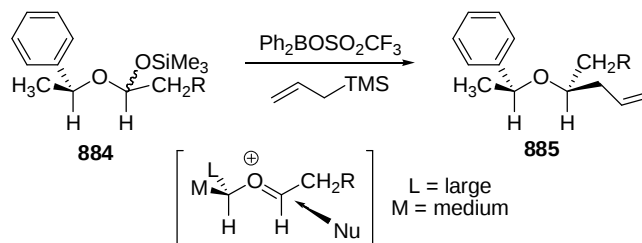


Figure VI. 80

Dans notre cas, et contrairement à ce qui a longtemps été suggéré, ce n'est donc pas le centre chiral au pied de la fonction oxonium (porteur du OTBDPS) qui contrôle la diastéréosélectivité de la réaction, mais celui présent de l'autre côté du cation oxonium **886** (Figure VI. 81). Il en résulte une approche du nucléophile par la face la moins encombrée, du côté de la fonction vinyloxy, conduisant au produit 1,3-*cis* **882**.

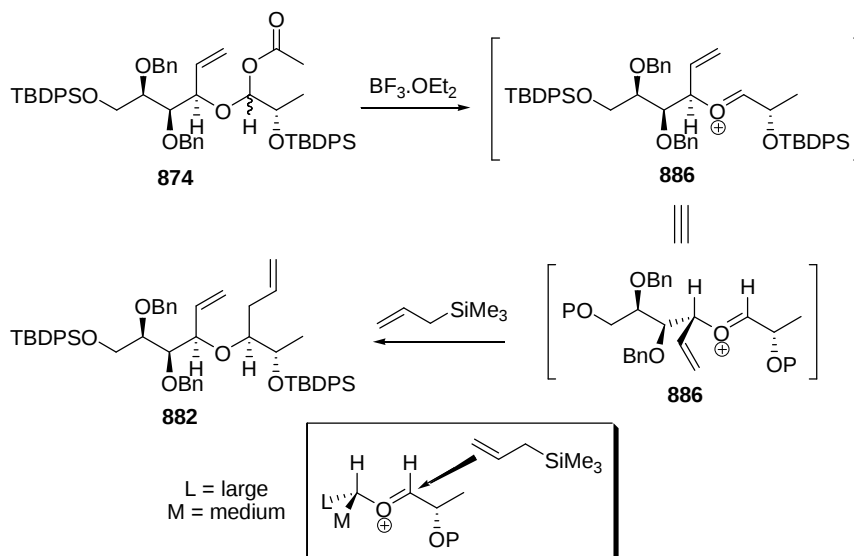


Figure VI. 81

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

Ce nouveau composé **882**, portant deux doubles liaisons terminales, est un précurseur idéal de dihydropyranes par métathèse cyclisante. En effet, son traitement par le catalyseur de Grubbs de première génération conduit au dihydropyranne **887** avec un excellent rendement (Figure VI. 82). Par contre, la dihydroxylation de la double liaison C-C endocyclique, que nous espérions diastéréosélective grâce à la conformation du cycle, n'a conduit qu'à des traces du diol attendu **888**.

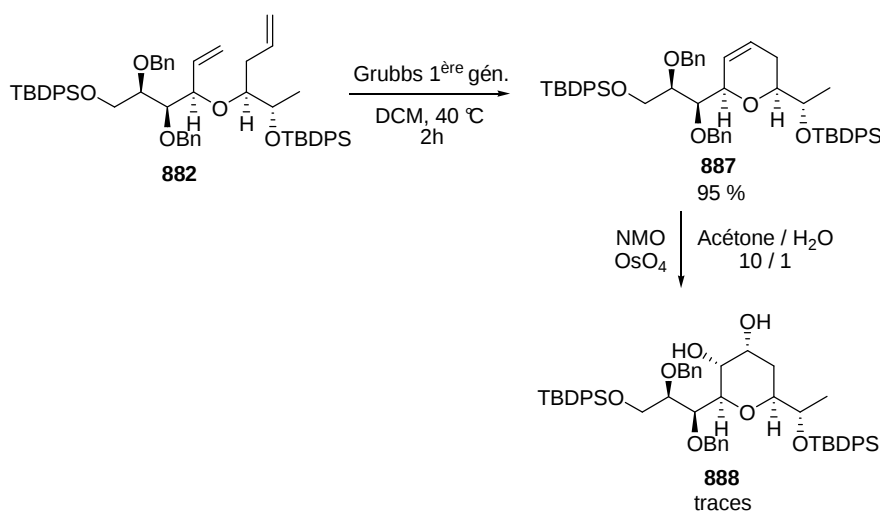


Figure VI. 82

Afin de palier au manque de réactivité des conditions de dihydroxylation classiques NMO / OsO₄, nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'un système à base de RuCl₃, bien connu pour sa rigueur. Nous nous sommes cependant rendu compte que nous utilisions déjà du ruthénium dans l'étape précédente, sous la forme du catalyseur de métathèse. Il serait donc peut-être possible de réaliser les deux réactions (métathèse / dihydroxylation) en une seule étape, tout en effectuant des économies de catalyseur. Un rapide

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

contrôle de la littérature à ce sujet nous a conduit aux récents travaux de Snapper²⁶⁷ et de Plietker.²⁶⁸ En 2006, le groupe de Snapper publia une étude sur des métathèses / oxydations tandem. Selon les conditions utilisées, les diols *cis* **892** ou les α -hydroxycétones **891** peuvent être obtenus en une seule étape au départ du composé **889** (Figure VI. 83).

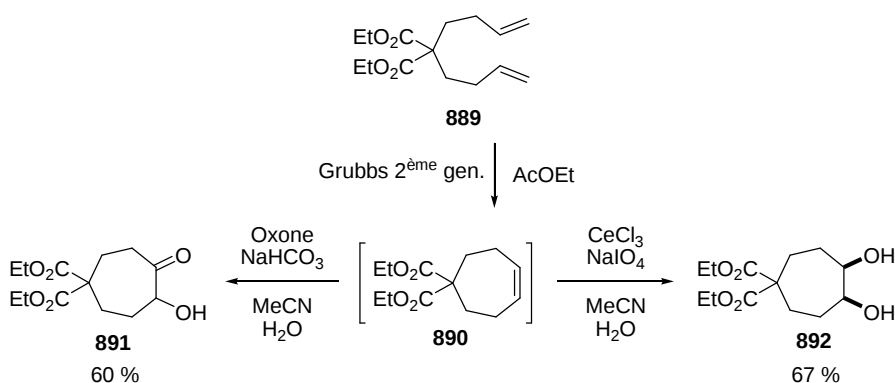


Figure VI. 83

La transposition de ces conditions à notre substrat **882** s'annonçait délicate, étant donné le haut degré de fonctionnalisation qu'il présente. De plus, la chiralité de notre substrat introduit un nouveau paramètre essentiel à contrôler lors de la dihydroxylation : la diastéréosélectivité. En effet, les substrats étudiés par Snapper se limitent à des dérivés *méso*.

Sachant que la cyclisation par métathèse avait parfaitement fonctionné dans notre cas avec le catalyseur de Grubbs de première génération, nous avons réengagé notre éther **882** avec ce même catalyseur, mais cette fois

²⁶⁷ Scholte, A. A.; An, M. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4759.

²⁶⁸ (a) Plietker, B.; Niggemann, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2402. (b) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3353. (c) Plietker, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919.

Chapitre VI. Les tétrahydropyrannes

dans l'acétate d'éthyle afin de respecter au maximum les conditions décrites par Snapper (Figure VI. 84). La cyclisation est toujours réalisée à 40 °C et, même si elle requiert plus de temps, donne toujours d'excellents résultats. En effet, après 5 h, le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince indique que tout le produit de départ **882** a été consommé au profit du dihydropyranne **887**. Le mélange réactionnel, refroidi à 0 °C, est ajouté lentement à un ballon contenant le milieu oxydatif : NaIO₄ et CeCl₃ dans un mélange acétonitrile / H₂O à 0 °C. La réaction de dihydroxylation s'avère être excessivement rapide dans ces conditions et il convient d'arrêter sa progression rapidement sous peine de voir apparaître de nombreux produits de dégradation, principalement liés à de la suroxydation (produit de clivage oxydatif entre autre). Lorsque la réaction est arrêtée par l'ajout de Na₂SO₃ suffisamment tôt (8 minutes), d'excellents rendements sont obtenus.

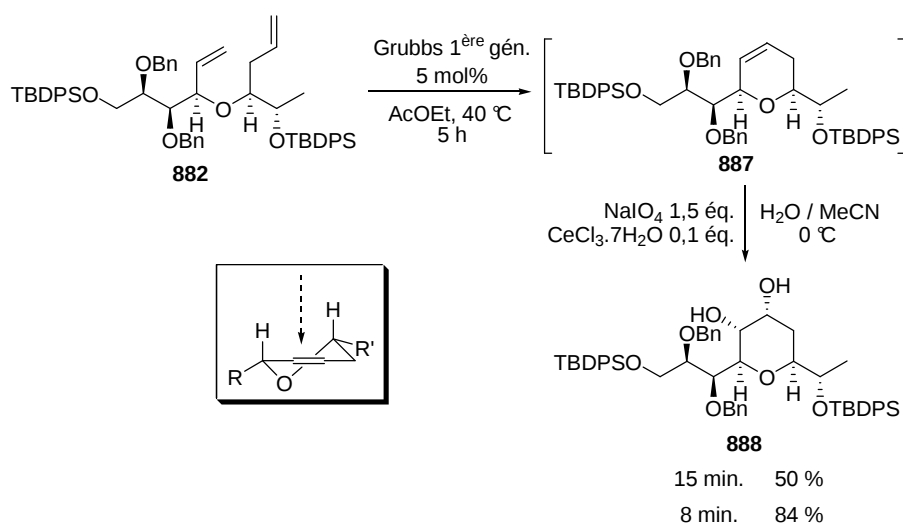


Figure VI. 84

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

Outre l'excellent rendement observé pour cette réaction tandem, nous avons constaté une totale diastéréosélectivité pour le diol **888** ayant la bonne stéréochimie en vue de la synthèse des Amphidinols. Ce contrôle optimal est probablement lié à la stéréochimie de notre dihydropyranne intermédiaire **887**, dont la jonction de cycle *cis* ne laisse accessible qu'une seule face de la double liaison.

Le diol **888** est ensuite protégé sous forme d'acétonide par traitement au 2,2-diméthoxypropane en milieu acide (Figure VI. 85). Le tétrahydropyranne complètement protégé **893** est ainsi obtenu quantitativement.

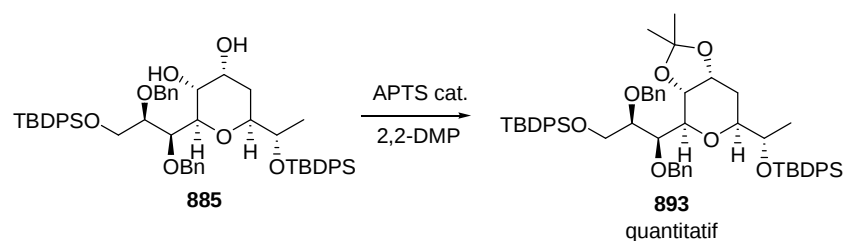


Figure VI. 85

VI.4.3. Conclusions

Si la construction énantiosélective des tétrahydropyranes des Amphidinols avait déjà été largement étudiée par Christophe Dubost, une nouvelle approche récemment développée au sein de notre laboratoire a retenu toute notre attention. La réaction SMS multicomposante, mise au point dans le cadre de la synthèse de l'Ambruticine et permettant un accès direct et rapide à divers éthers fonctionnalisés, n'a malheureusement pas pu être transposée dans le cadre de la synthèse totale des Amphidinols (Figure VI. 86).

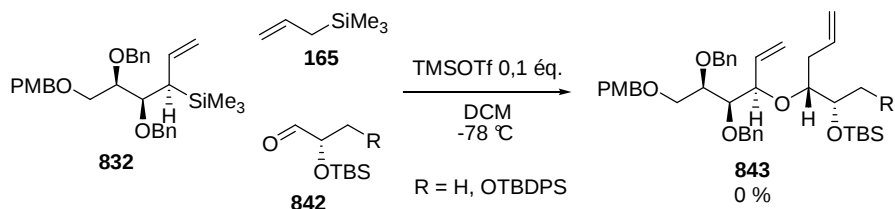


Figure VI. 86

Même si la réaction tandem ne s'est pas avérée efficace dans notre cas, les synthons déjà préparés ont été mis à profit dans une approche dérivée de la réaction de Prins et inspirée des travaux de Rychnovsky (Figure VI. 87). La construction de l'acétate **874** nous a permis de générer un cation oxonium identique à celui que nous aurions du générer par l'approche SMS multicomposante. L'allylation de ce cation oxonium a procédé efficacement. L'éther **882** résultant a été transformé en tétrahydropyranne fonctionnalisé **888** grâce à une réaction séquentielle *one pot* permettant à la fois la cyclisation des doubles liaisons par métathèse et la dihydroxylation du cycle. Ce diol **888** a finalement été protégé avant de poursuivre notre synthèse.

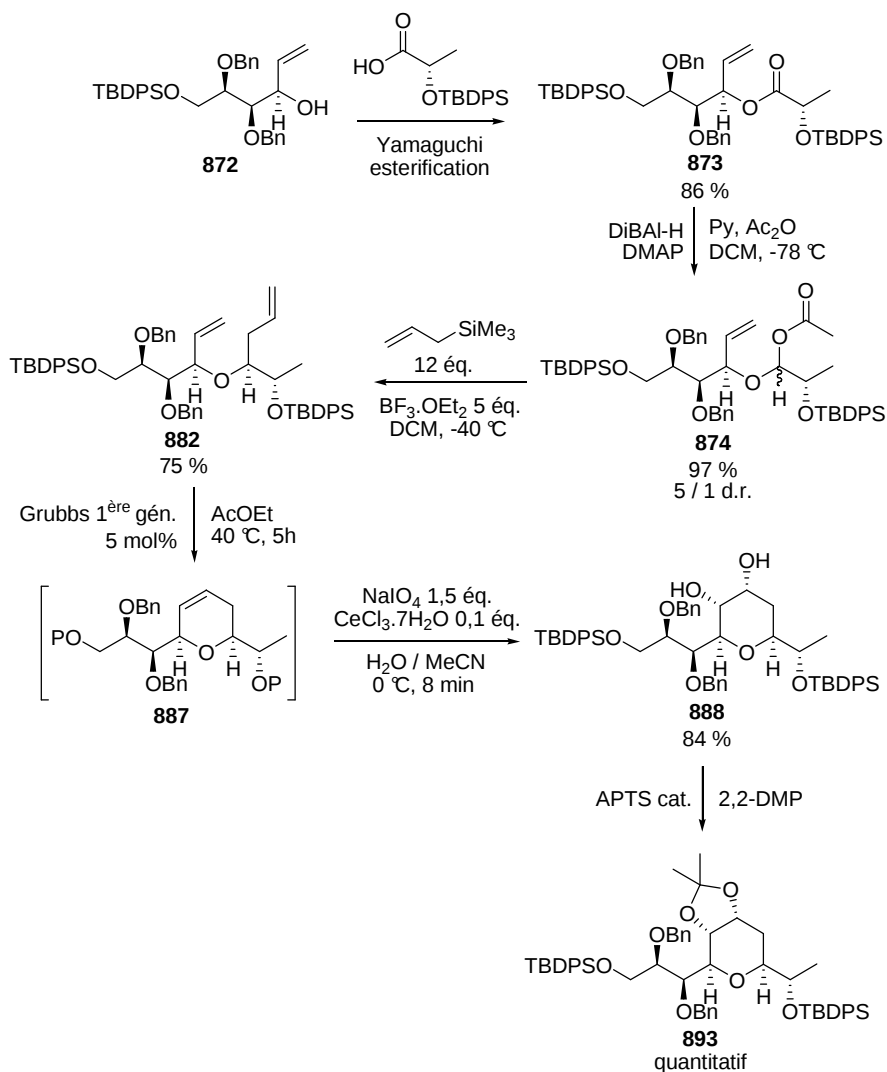


Figure VI. 87

Cette nouvelle voie de synthèse a conduit au tétrahydropyranne **893** en seulement 5 étapes au départ de l'alcool allylique **872**, avec un rendement global particulièrement satisfaisant de 53 %.

Chapitre VI. Les tétrahydropyranes

A ce stade de notre étude, il convient de faire le point de la situation et d'examiner à nouveau la cible **819** que nous nous étions fixée afin de construire les deux tétrahydropyranes de l'Amphidinol 3 (Figure VI. 88).

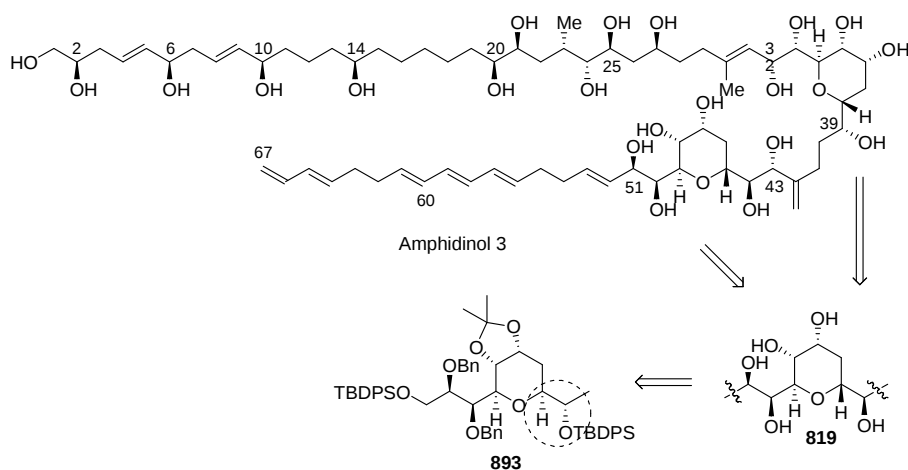


Figure VI. 88

Les conclusions qui s'imposent en comparant notre synthon avancé **893** et la molécule-cible **819** sont les suivantes :

- La partie gauche de **893**, comprenant cinq carbones asymétriques, est assemblée avec la stéréochimie relative et absolue adéquate.
- Cette partie gauche est également fonctionnalisée, sous la forme d'un TBDPS-éther, de manière à permettre un couplage futur pour assembler les liaisons entre C30 et C31 d'une part, et C52-C53 d'autre part. En effet, la déprotection sélective de cet éther suivie de l'oxydation de l'alcool en aldéhyde fournit un synthon idéal pour une réaction d'oléfination.

- La partie droite de la molécule (mise en évidence à la Figure VI. 88) ne possède pas la stéréochimie adéquate. Notre tétrahydropyranne **893** est 2,6-*cis* alors que le produit naturel est 2,6-*trans*. De même, l'alcool protégé porté par la chaîne latérale, provenant de l'acide lactique, est l'épimère de la molécule-cible.
- Finalement, cette partie de droite de la molécule se termine par un méthyle difficilement fonctionnalisable en vue d'un couplage avec le reste de la molécule.

Ces deux derniers points avaient été anticipés lors de la mise sur papier de notre approche et nous avons envisagé une solution en une seule opération. Après déprotection de l'alcool incriminé et son oxydation en cétone **895**, une réaction de Baeyer-Villiger devrait mener à un nouvel acétate **896** (Figure VI. 89). Comme nous l'avons vu à plusieurs reprises, ce type d' α -acétoxyacétal est un précurseur idéal de cation oxonium **897**. Sur base de toutes les études réalisées par nous et par d'autres, l'addition d'un nucléophile sur ce type de substrats devrait se faire selon une attaque axiale, pour des raisons stéréoélectroniques et donc conduire au tétrahydropyranne **898** de stéréochimie *trans*.

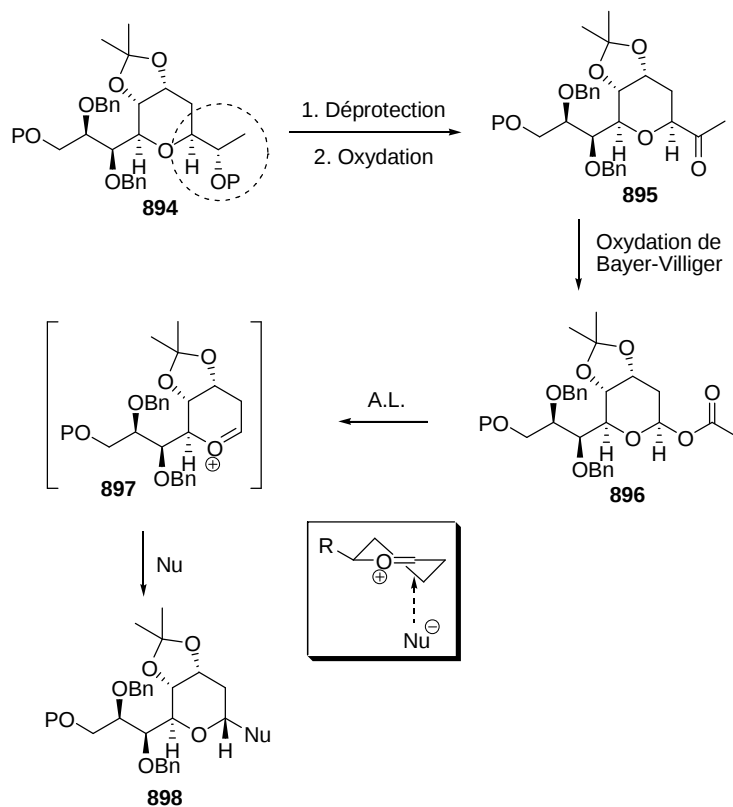


Figure VI. 89

Cette partie de notre étude n'a pas pu être effectuée dans le temps qui nous était imparti et a été confiée à Cristian Catrinescu dont la thèse de doctorat est également consacrée à la synthèse totale de l'Amphidinol 3. Les premiers résultats obtenus ont d'ores et déjà confirmé toute la viabilité de cette approche puisque le tétrahydropyranne 2,6-*trans* **898** a pu être isolé avec une stéréosélectivité totale.²⁶⁹

²⁶⁹ Catrinescu, C. *Thèse de doctorat*, UCL.

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

VII.1. Synthèse d'un fragment avancé de l'Amphidinol 3

- **Stratégie**

Ayant mené à bien la synthèse de différents fragments polyéniques de l'Amphidinol 3, et disposant également d'un substrat modèle représentatif de ses tétrahydropyranes, une étude des possibilités de couplage entre ces deux fragments a été initiée. La disconnection envisagée pour la jonction entre le bras polyène et le premier tétrahydropyranne met en jeu une réaction d'oléfination à hauteur de l'oléfine C52-C53 (Figure VII. 1).

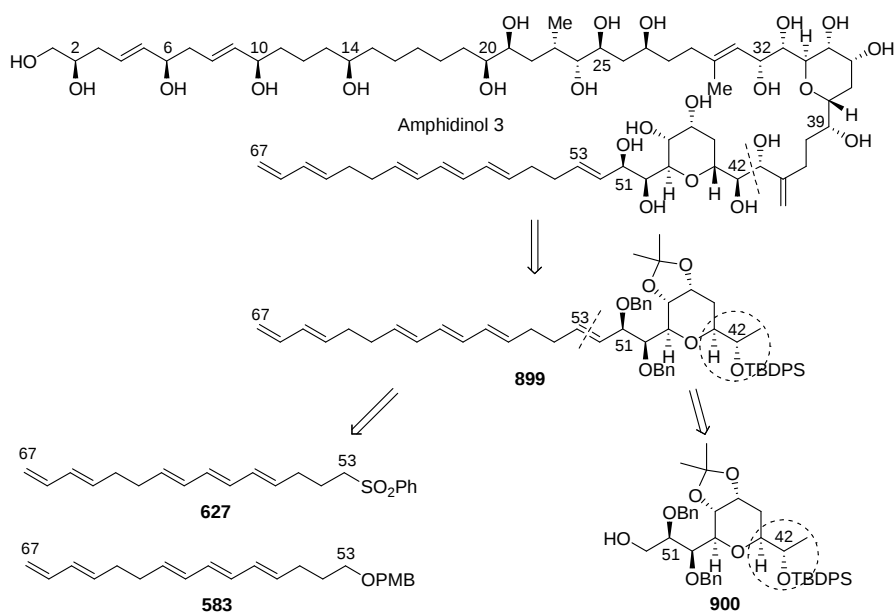


Figure VII. 1

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

Les fonctions dont nous disposons sur les deux synthons afin de mettre en œuvre ce couplage nous permettent d'envisager deux approches complémentaires. Dans un premier temps, l'alcool primaire **900** peut être oxydé en aldéhyde **901** afin d'être engagé dans une réaction de Julia classique avec la sulfone polyoléfinique **627** (Figure VII. 2). L'approche alternative consisterait à transformer l'alcool **900** en un groupe fonctionnel permettant une réaction d'oléfination avec l'aldéhyde **902**, préparé au départ de l'alcool protégé **583**.

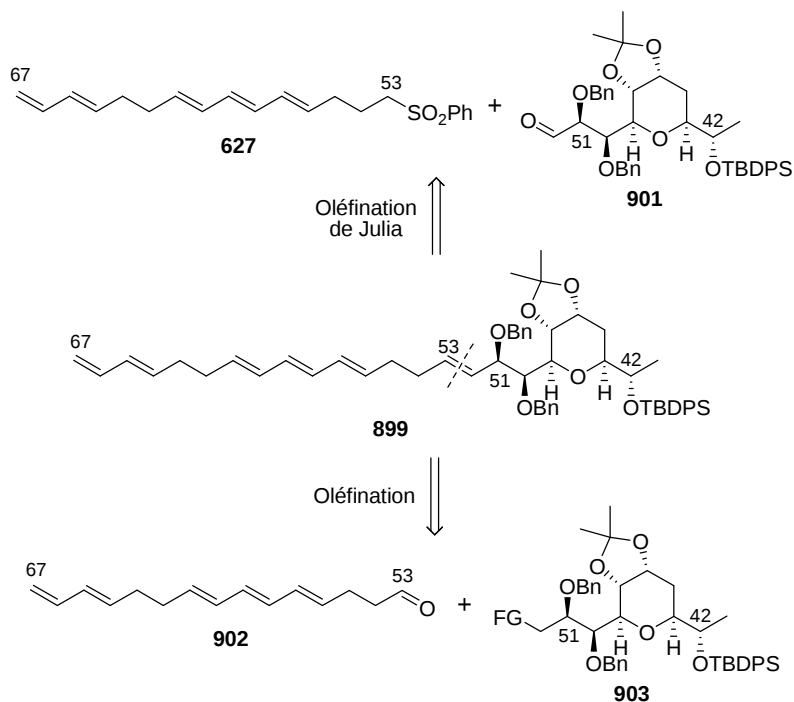


Figure VII. 2

Suite aux problèmes récurrents de dégradation des systèmes polyéniques que nous avons constatés, la seconde approche nous a semblé moins

favorable. En effet, l'aldéhyde **902** devrait être préparé en deux étapes à partir de l'alcool protégé **583**. A l'inverse, la première approche permettrait d'utiliser directement la sulfone **627**. Pour rappel, cette sulfone polyénique **627** sensible peut être préparée à partir de composés **616** et **364** qui ont fait preuve d'une meilleure stabilité (Figure VII. 3).

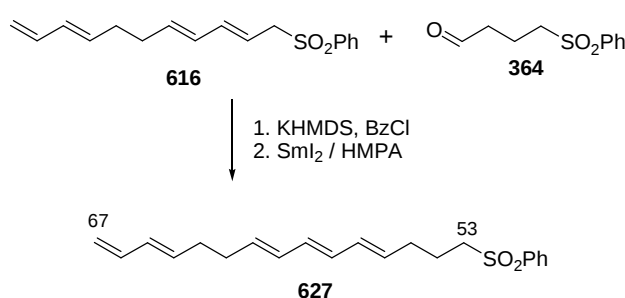


Figure VII. 3

• Résultats

La stratégie choisie requiert la préparation du tétrahydropyranne porteur d'une fonction aldéhyde **901** afin de pouvoir étudier la réaction de couplage permettant de créer la liaison C52-C53 qui relie le fragment polyénique au tétrahydropyranne.

A cette fin, les deux TBDPS-éthers présents sur le tétrahydropyranne **893** ont été traités par du TBAF (Figure VII. 4). L'utilisation de 3 équivalents de fluorure conduit à un mélange de diol **904** et d'alcool primaire **900**.

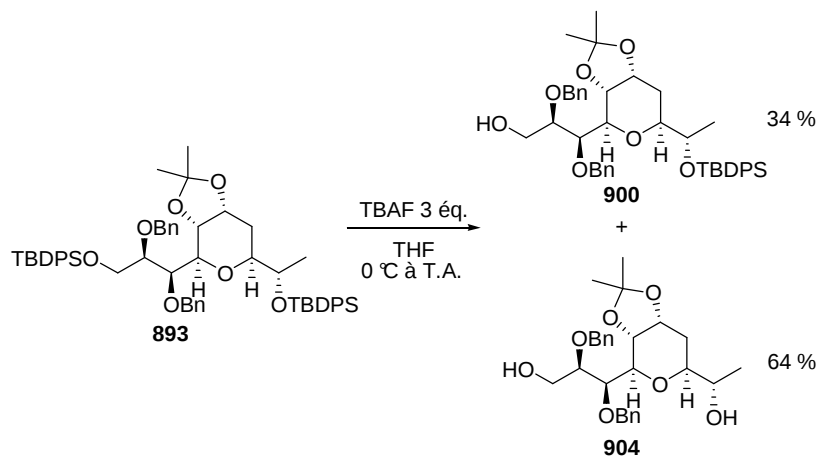


Figure VII. 4

L'obtention d'une quantité non négligeable d'alcool primaire **900** indique clairement la possibilité de déprotéger sélectivement cet alcool primaire sans toucher à l'alcool secondaire. En effet, quand le composé **893** est traité par 1,1 équivalent de TBAF, l'alcool **900** est isolé avec un excellent rendement (Figure VII. 5).

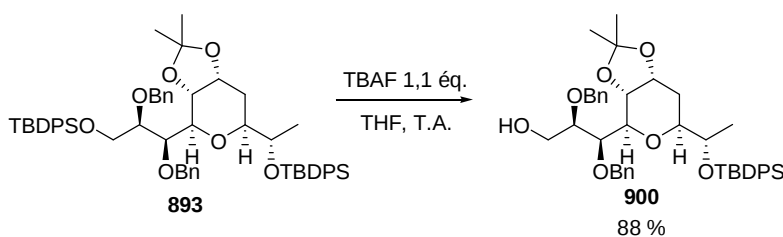


Figure VII. 5

Finalement, la préparation de l'aldéhyde **901**, prêt à être couplé avec le reste de l'Amphidinol, est réalisée par oxydation de Dess-Martin de l'alcool **900** (Figure VII. 6). Le diol **904**, également obtenu précédemment, voit son alcool primaire sélectivement oxydé en aldéhyde **905** ; l'alcool secondaire

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

pouvant être protégé à nouveau par un TBDPS pour conduire également au tétrahydropyranne **901**.

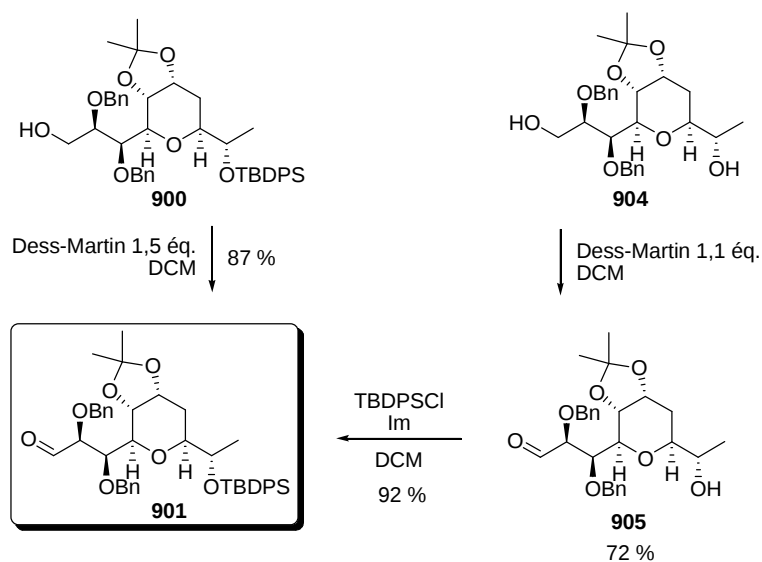


Figure VII. 6

A l'heure d'envisager le couplage entre les parties polyoléfiniques et tétrahydropyranne de l'Amphidinol 3, le peu de matière encore disponible, couplé à la sensibilité de la partie polyoléfinique, complique sérieusement la mise au point de conditions réactionnelles efficaces pour la réaction de Julia. Dans un premier temps, nous avons engagé la sulfone polyénique **627** avec l'aldéhyde **901** dans un rapport équimolaire (Figure VII. 7).

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

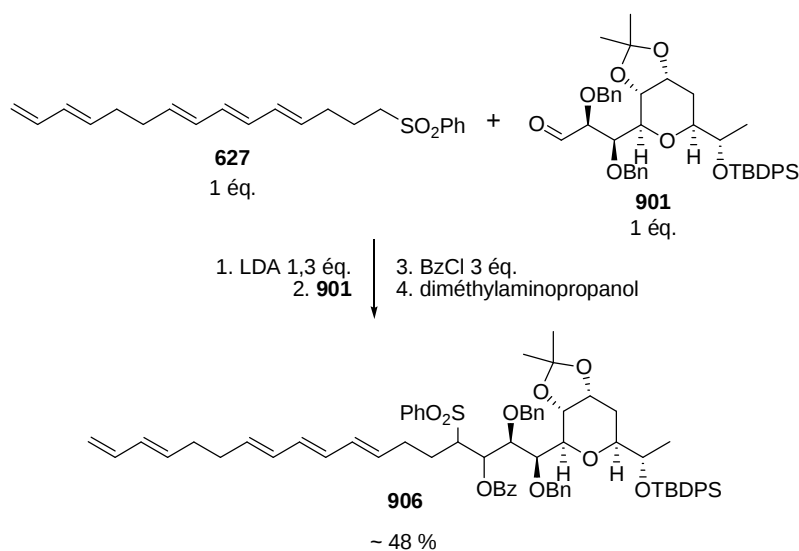


Figure VII. 7

L'analyse des produits obtenus lors de cette réaction s'est avérée particulièrement complexe. En effet, les rapports frontaux des deux réactifs **627** et **901** et du produit **906**, présent sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères, sont fort proches. Après plusieurs purifications, le rendement isolé en adduit de couplage **906** est de 48 %, cette valeur étant toutefois peu représentative étant donné les faibles quantités de matières engagées (56 μ moles).

Comme nous l'avons détaillé dans le Chapitre II (Figure II. 63), Rychnovsky a utilisé la même sulfone **627** avec un aldéhyde **184** présentant des fonctions similaires à notre composé **901**. Dans son cas, Rychnovsky emploie un large excès (10 équivalents) de la sulfone **627**. Il rapporte un

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

rendement de 76 %, malgré une purification particulièrement complexe en vue de se débarrasser de la sulfone résiduelle.²⁷⁰

Ayant connaissance de ces éléments, nous avons également additionné un excès de la sulfone **627**, en se limitant toutefois à 3 équivalents, en raison des quantités disponibles (Figure VII. 8). Afin d'éviter les difficultés liées à la purification de l'hydroxysulfone benzoylée **906** et de minimiser les risques de dégradation, nous avons choisi d'engager directement le mélange brut obtenu après work-up dans l'étape d'élimination réductrice. Une solution de SmI₂ et de HMPA, dans un rapport 1/1 dans du THF, a ainsi été ajoutée jusqu'à ce que la coloration bleu foncée typique du SmI₂ persiste. Parmi les différents composés isolés après purification, le produit attendu **899** est obtenu avec un rendement approximatif de 25 % pour les deux étapes.

²⁷⁰ Voir *Supporting Information* de la référence 88.

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

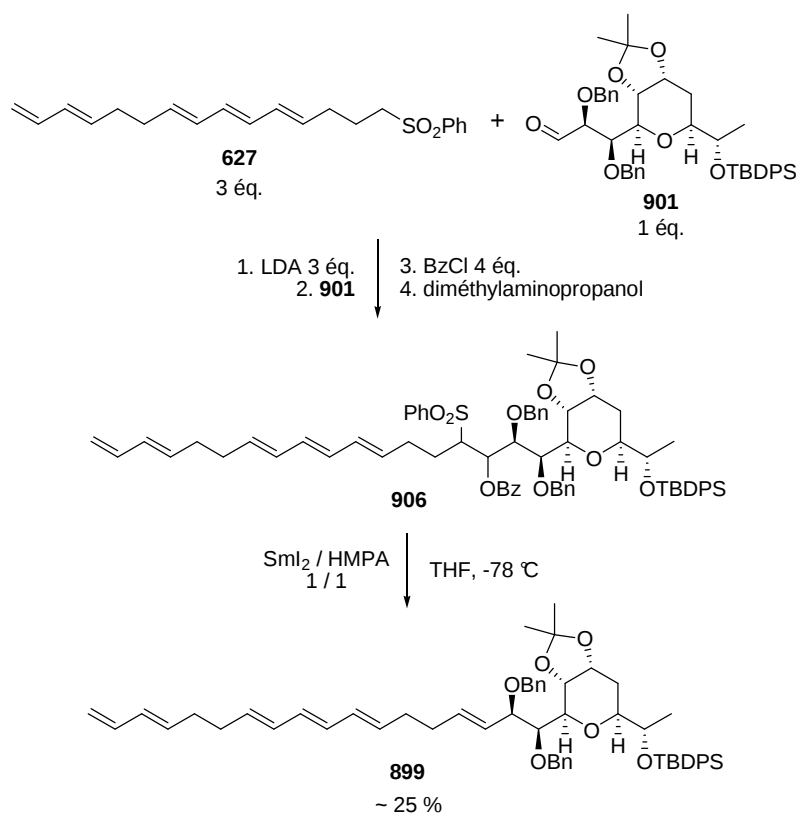


Figure VII. 8

Les analyses réalisées sur le produit **899** semblent lui attribuer la structure attendue. En effet, malgré la complexité des spectres RMN, le nombre de protons en RMN ¹H et le nombre de pics en RMN ¹³C correspondent à la structure proposée. Toutefois, une ambiguïté subsiste encore suite au résultat obtenu en analyse de masse à haute résolution (HRMS). Le pic principal, observé en mode *Electron Spray* positif, a une masse de 895,5284 qui correspond à la formule brute C₅₈H₇₅O₆Si alors que la structure attendue est C₅₈H₇₃O₆Si (Figure VII. 9).

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

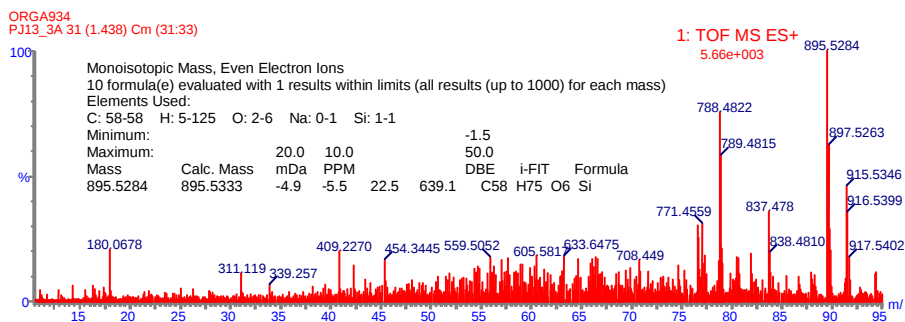


Figure VII. 9

Cette différence de 2 hydrogènes entre les structures observées et attendues n'a pu, pour le moment, être rationalisée. Toutefois, il n'est pas à exclure que l'échantillon puisse avoir subi une dégradation partielle lors de son transfert jusqu'à Londres où a eu lieu l'analyse. Comme nous le savons, les fragments polyéniques présents sur ces composés sont particulièrement fragiles, et les spectres RMN des produits de dégradation discutés plus tôt (Chapitre IV) indiquent la disparition des résonances oléfiniques. Il n'est donc pas exclu que le produit observé en HRMS soit un produit de transformation qui aurait deux hydrogènes de plus que la structure initiale, ce qui pourrait correspondre à la réduction d'une oléfine.

Répéter ce couplage avec des quantités de matériel supérieures, et dans des conditions bien contrôlées, permettra sans doute d'améliorer sensiblement le rendement de cette étape.

VII.2. Conclusions générales

Si une approche vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3 était le but premier de cette thèse, notre travail, comme souvent en synthèse totale, a surtout servi de terrain d'essai pour le développement de nouvelles méthodologies au champ d'application bien plus étendu.

Fort de l'expérience disponible au sein de notre laboratoire dans le domaine de la synthèse de tétrahydropyranes et des couplages de Julia, notre attention s'est naturellement tournée vers la préparation des deux tétrahydropyranes et du bras polyinsaturé de l'Amphidinol 3 (Figure VII. 10).

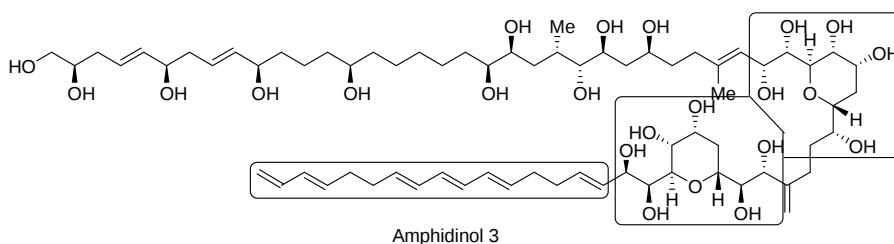


Figure VII. 10

Dans un premier temps, nous avons étudié différentes voies d'accès innovantes vers des fonctions triéniques disubstituées. Nous avons ainsi pu développer deux applications nouvelles des réarrangements de Mislow-Braverman-Evans. Tout d'abord, la condensation du sulfoxyde allylique **465** avec divers aldéhydes **366** nous a permis d'accéder aux sulfoxydes linéaires **517** en une seule étape, grâce aux réarrangements sigmatropiques conduisant des sulfoxydes allyliques aux sulfénates **908** de manière réversible (Figure VII. 11). Cette réaction-clé a été suivie d'une séquence oxydation / alkylation qui nous a menés aux composés **601**. A ce stade, nous avons mis

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

au point un nouveau type d'élimination réductrice 1,6 qui nous a permis de générer divers triènes **603**.

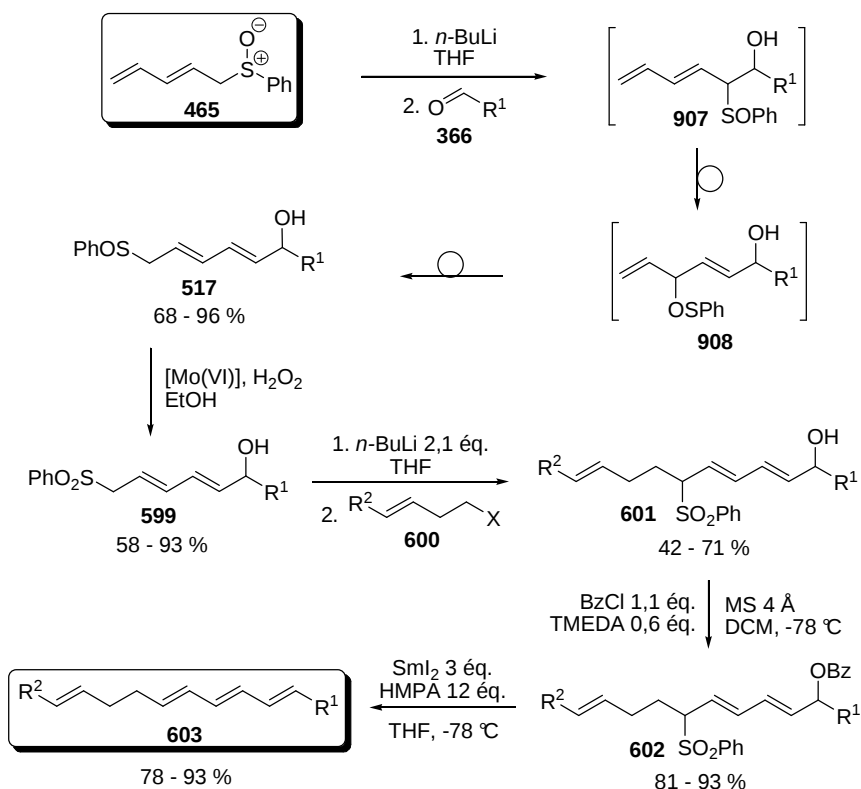


Figure VII. 11

Cinq composés polyoléfiniques diversement fonctionnalisés, utiles dans le cadre de la synthèse des Amphidinols, ont ainsi été préparés avec des rendements globaux allant de 15 à 37 %. Les 5 étapes nécessaires à cette synthèse de première génération en faisaient déjà la méthodologie la plus performante connue à ce jour.

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

Néanmoins, nous avons voulu encore améliorer l'efficacité de notre synthèse en palliant au manque de réactivité de l'anion du sulfoxyde **465** vis-à-vis des électrophiles aliphatiques. A défaut d'avoir trouvé les conditions réactionnelles permettant de réaliser cette réaction de manière suffisamment efficace, l'utilisation du sulfure allylique **604** nous a permis de contourner la difficulté rencontrée. En effet, contrairement au sulfoxyde **465**, le sulfure **604** a pu être efficacement alkylé (Figure VII. 12).

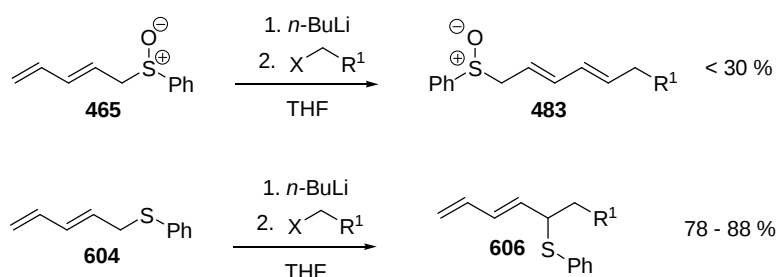


Figure VII. 12

A ce stade, l'oxydation du sulfure **606** en sulfoxyde **617** a été suivie des réarrangements sigmatropiques usuels pour conduire au sulfoxyde linéaire **618** qui peut être ensuite oxydé en sulfone **481** (Figure VII. 13). Finalement, une réaction de Julia-Lythgoe en deux étapes a conduit efficacement aux fonctions triéniques **479**.

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

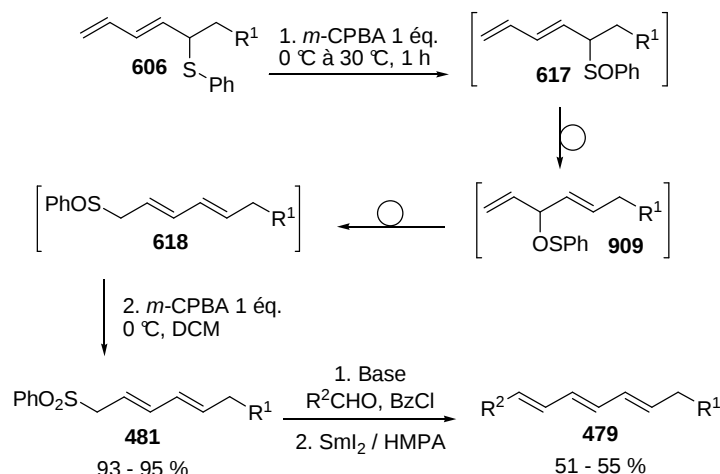


Figure VII. 13

La réaction *one pot* qui permet d'oxyder le sulfure **606** en sulfone **481**, tout en déplaçant la fonction incriminée de cinq carbones, a constitué une avancée majeure dans notre projet. En effet, non seulement cette séquence réactionnelle contournait les problèmes rencontrés par l'utilisation du sulfoxyde **465**, mais elle permettait également de diminuer d'une étape la longueur de notre synthèse. De plus, le rendement global de 41 % de cette voie de synthèse du polyène **627** de l'Amphidinol 3, en seulement 4 étapes, en fait de loin la plus courte et la plus efficace de toutes les approches décrites dans la littérature.

Parmi les multiples chemins que nous avons envisagés pour construire les polyènes des Amphidinols, les deux voies de synthèse décrites ci-dessus se sont avérées être les plus abouties. Elles nous ont permis de préparer une série de polyènes diversement décorés en fonction des réactions de couplages envisagées avec le reste de la molécule (Figure VII. 14).

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

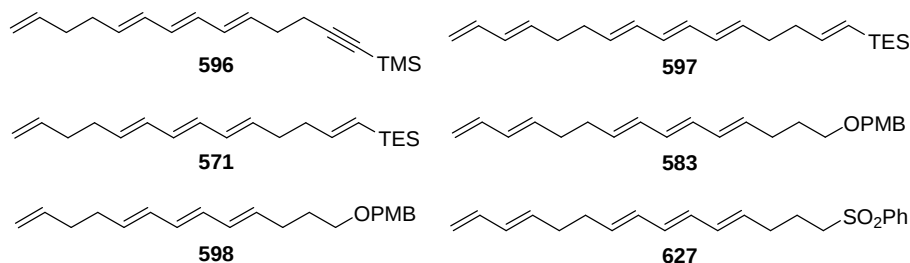


Figure VII. 14

Les excellents résultats observés pour les éliminations réductrices 1,6 ouvrent un accès aisé aux triènes et nous ont conduit à étudier la compétition entre les éliminations réductrices 1,2 et 1,6 (Figure VII. 15). Tandis qu'une absence totale de régiosélectivité est observée dans le cas des diols **910**, celle-ci est parfaitement contrôlée lorsque la fonction alcool distale est sélectivement activée sous la forme du benzoate **913**.

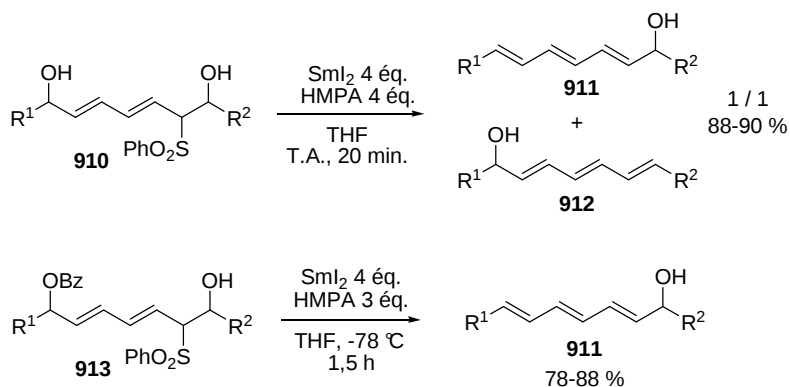


Figure VII. 15

Ces éliminations réductrices régiosélectives ont été mises à profit dans le cadre de la synthèse du fragment nord du Polycavernoside A **634** (Figure VII. 16).

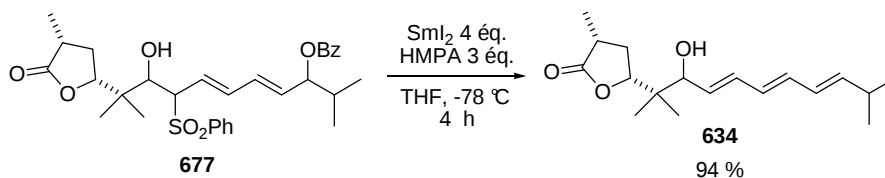


Figure VII. 16

Parallèlement à la mise en place de voies d'accès efficaces aux chaînes polyinsaturées de divers produits naturels, nous avons également étudié différentes pistes susceptibles de nous conduire aux tétrahydropyrannes des Amphidinols. Ces deux fragments pyranniques **819** étant identiques en tous points, une stratégie unique pouvait être envisagée pour préparer l'entièreté du fragment central de notre molécule cible. Si la première approche, basée sur une réaction de type SMS multicomposante, s'est avérée irréalisable dans notre cas, elle nous a toutefois amenés à considérer une nouvelle route basée sur une réaction de Prins (Figure VII. 17).

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

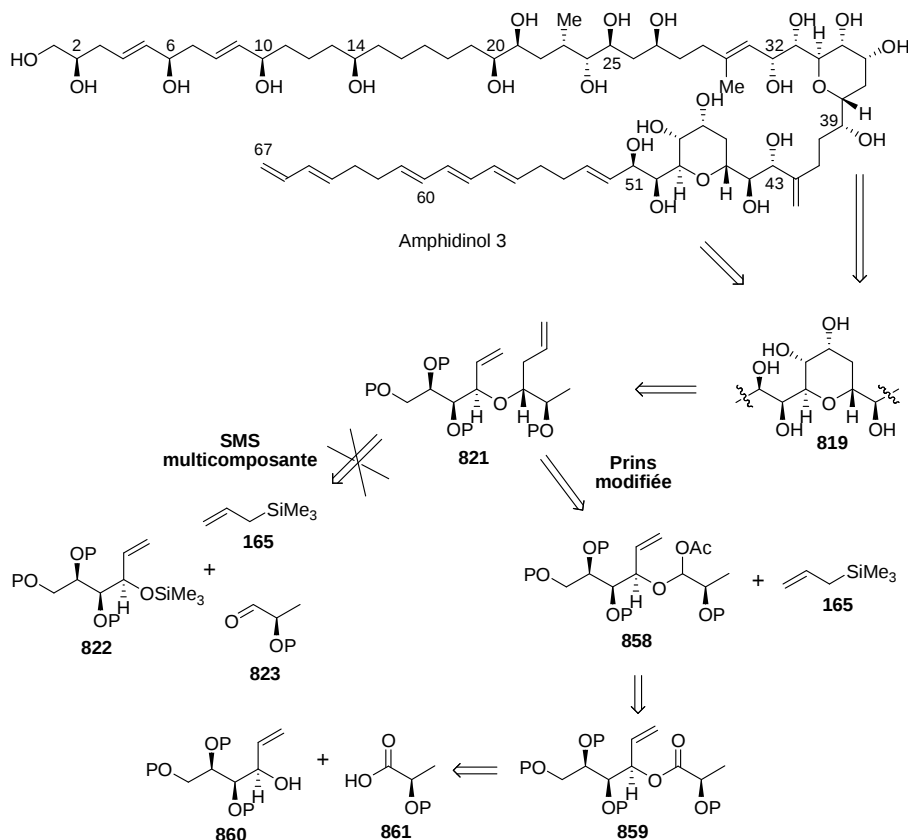


Figure VII. 17

L'étape-clé de notre synthèse reposait sur une réaction d'allylation d'un cation oxonium généré au départ de l'acétate **874** pour installer une double liaison permettant une cyclisation par métathèse (Figure VII. 18). Si cette réaction s'est avérée efficace et redoutablement diastéréosélective, elle conduit malheureusement à la stéréochimie relative *cis* qui n'est pas celle du produit naturel. La réaction de cyclisation par métathèse a été directement suivie d'une dihydroxylation diastéréosélective *one pot*, tirant profit de la présence de ruthénium pour promouvoir les deux réactions.

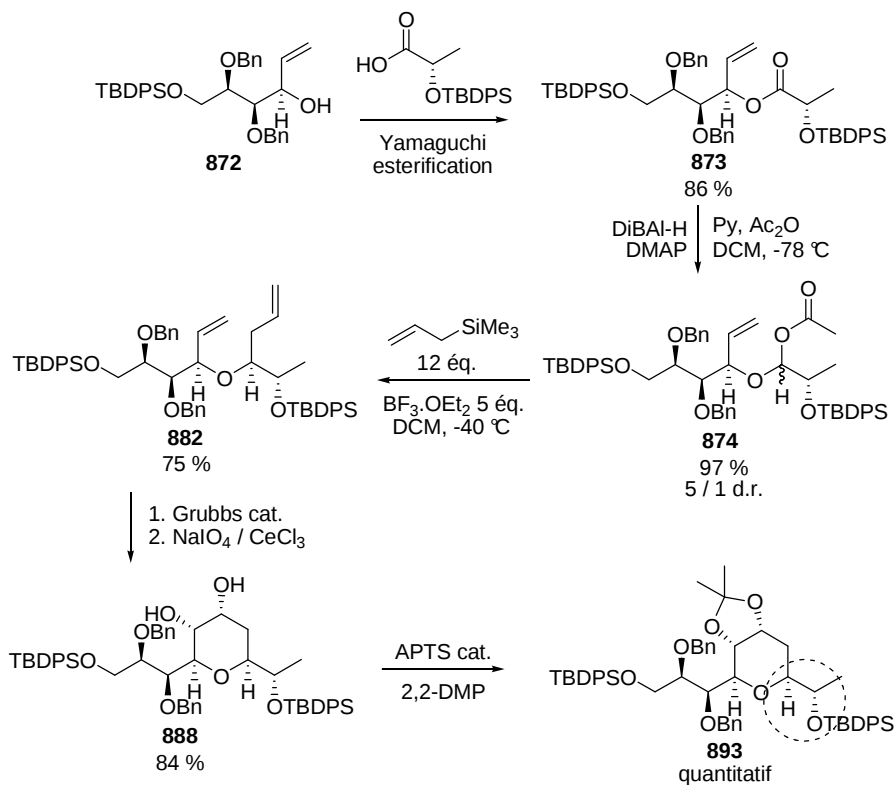


Figure VII. 18

La nouvelle méthodologie développée ici constitue une voie d'accès rapide et particulièrement efficace à des tétrahydropyrannes hautement fonctionnalisés. Faute de temps, nous n'avons pas pu nous atteler à résoudre le problème de stéréochimie que posent les deux centres mis en évidence sur le composé **893** ci-dessus. Nous avons toutefois voulu profiter du composé modèle synthétisé, très proche du synthon nécessaire à la préparation du produit naturel, pour étudier la réaction de couplage entre le bras polyoléfinique et la partie tétrahydropyrannique.

L'étude de la réaction d'oléfination visant à assembler un fragment modèle avancé de l'Amphidinol 3 n'a pas été menée dans des conditions optimales. L'instabilité du bras polyénique et les faibles quantités de produits dont nous disposions ont en effet compliqué l'optimisation des conditions pour la réaction de Julia-Lythgoe choisie pour coupler les deux fragments. Néanmoins, nous avons été à même d'isoler le produit **899** avec un rendement encourageant pour une étape aussi délicate (Figure VII. 19).



- 416 -

Chapitre VII. *Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3*

des tétrahydropyrannes de l'Amphidinol 3. L'avenir nous dira si les directions choisies étaient les bonnes et si elles nous conduiront un jour à une synthèse totale de cette molécule particulièrement difficile à apprivoiser.

VII.3. Perspectives générales

- Synthèse de triènes

La viabilité et l'efficacité de nos méthodes de préparation de triènes conjugués disubstitués ont été largement éprouvées. Après avoir été appliquées avec succès aux Amphidinols et au Polycavernoside A, elles peuvent maintenant être utilisées lorsque ce type de fonctions est présent sur une cible synthétique. Les fonctions polyinsaturées étant largement présentes, tant dans les produits naturels que de synthèse, les applications possibles sont nombreuses. Un exemple choisi parmi les produits récemment isolés concerne la Marinomycine A, qui possède des activités antibiotiques significatives contre *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecium*, des espèces particulièrement résistantes aux traitements disponibles actuellement (Figure VII. 20).²⁷¹ Ce composé dimérique, comportant deux fragments polyéniques, fait actuellement l'objet de toute l'attention des chimistes de synthèses.²⁷²

²⁷¹ (a) Kwon, H. C.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1622. (b) Erratum: Kwon, H. C.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16410.

²⁷² (a) Nicolaou, K. C.; Nold, A. L.; Milburn, R. R.; Schindler, C. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6527. (b) Amans, D.; Bareille, L.; Bellosta, V.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7665.

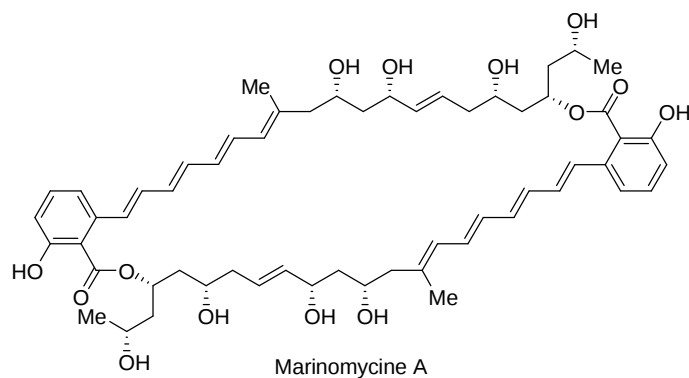


Figure VII. 20

Toutefois, de nombreux composés d'intérêt ne sont pas de simples polyènes disubstitués. De multiples exemples de chaînes polyoléfiniques portant des substituants supplémentaires ont été rapportés, dont certains comme les carotènes ou le rétinol sont très connus (Figure VII. 21).

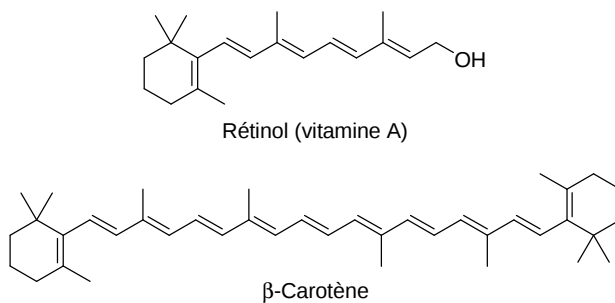


Figure VII. 21

Afin d'avoir accès à ce type de chaînes substituées, le sulfoxyde **915** a été préparé au départ de l'alcool bis-allylique **914** (Figure VII. 22). Ce sulfoxyde **915**, obtenu sous forme de mélange *E* / *Z*, a été engagé dans une séquence réactionnelle similaire à celle développée sur les sulfoxydes non-substitués. Le couplage de **915** avec un aldéhyde et l'oxydation subséquente en sulfone

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

917 nous a permis d'obtenir des premiers résultats encourageants. Le rapport de stéréoisomères observé pour **917** devra toutefois être optimisé.

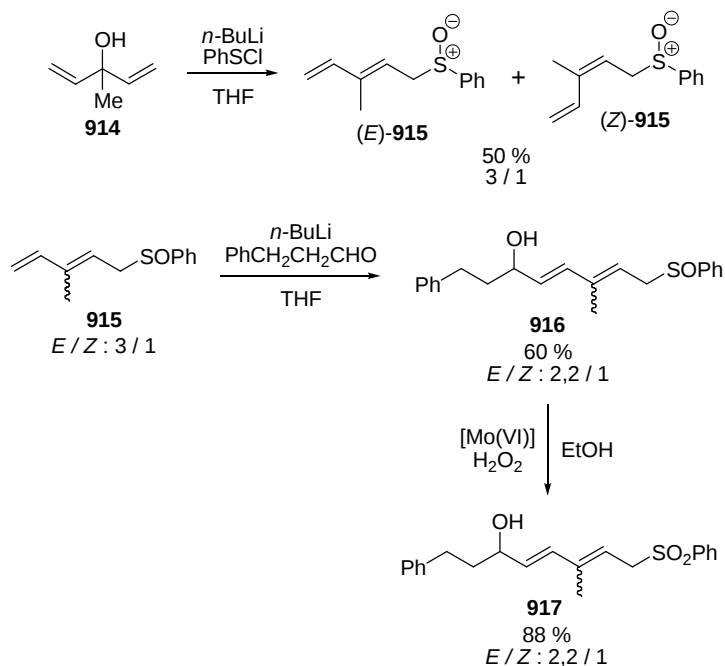


Figure VII. 22

D'autres composés, comme la Rapamycine, nécessiteraient la transposition de notre méthodologie des aldéhydes aux cétones, ce que nous avons montré être faisable (Figure VII. 23). Le contrôle de la stéréochimie lors de la réaction de Julia-Lythgoe entre la sulfone **920** et la cétone **919** sera crucial pour le succès de cette approche.

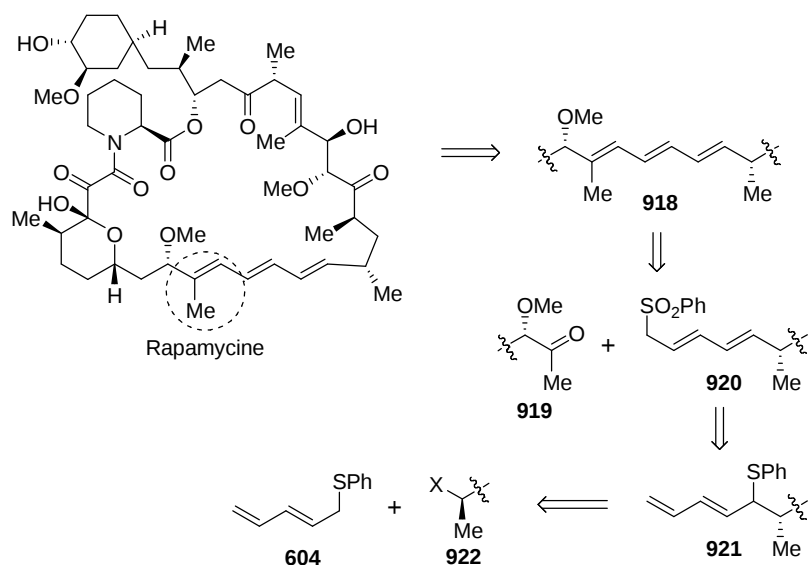


Figure VII. 23

D'autre part, toutes les doubles liaisons présentes dans les composés naturels ne sont pas *trans*. L'Acide α -éléostéarique, représentant 80% de l'huile de tung traditionnellement utilisée pour nourrir et protéger le bois, est un bon exemple de triène *E, E, Z* (Figure VII. 24). La famille des Leukotriènes, agents-clé de la réponse immunitaire, en est un autre exemple.

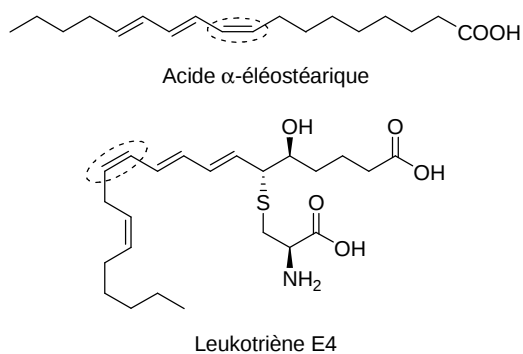


Figure VII. 24

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

L'accès à des polyènes de tailles variées peut également être envisagé. Pour ce faire, plusieurs possibilités s'offrent à nous. Les tétraènes **923** devraient être accessibles en utilisant un aldéhyde **261** portant déjà l'insaturation supplémentaire (Figure VII. 25).

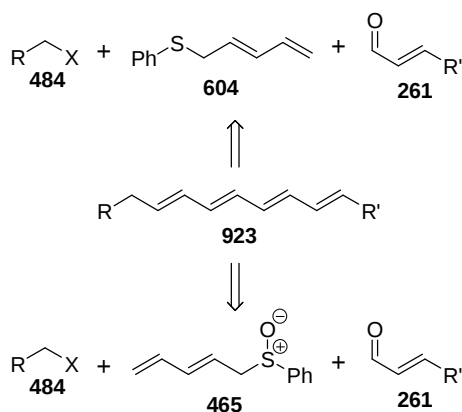


Figure VII. 25

Une solution alternative élégante pour construire des polyènes plus longs **924** serait l'utilisation d'un sulfoxyde allylique **925** portant non plus deux mais quatre doubles liaisons C-C conjuguées, voire plus (Figure VII. 26). Selon le type d'aldéhyde engagé, l'accès à l'entièreté des polyènes possibles seraient réalisables. Ainsi, l'utilisation d'un aldéhyde saturé conduirait à un nombre impair de doubles liaisons alors qu'un aldéhyde insaturé permettrait la synthèse de polyènes avec un nombre pair d'oléfines.

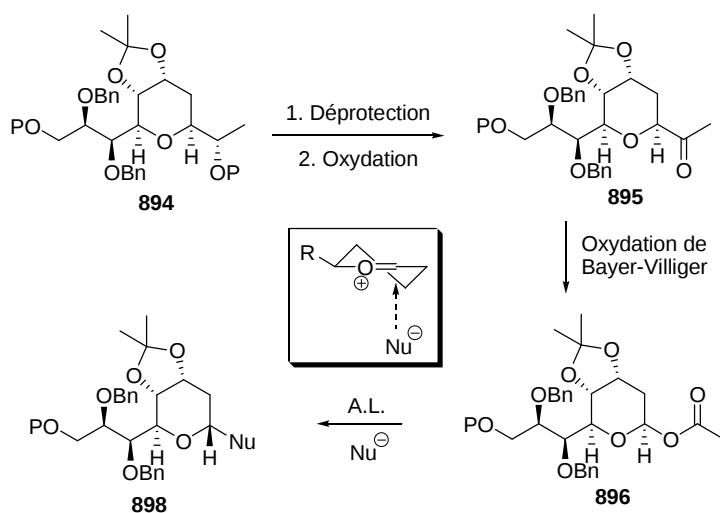


Figure VII. 27

Finalement, dans le cadre de la synthèse totale de l'Amphidinol 3, la difficulté principale à laquelle nous serons encore confrontés à l'avenir est sans nul doute la fragilité du fragment polyénique. Il nous semble donc impératif de construire cette partie de la molécule en tout dernier lieu. Pour ce faire, nous suggérons une disconnection finale au niveau de l'oléfine C56-C57 au lieu de C52-C53 comme nous l'avons fait précédemment (Figure VII. 28). Il semble toutefois inévitable de devoir réaliser la déprotection des 21 alcools présents sur l'Amphidinol après la réaction d'oléfination. Dès lors, une stratégie de groupes protecteurs réfléchie devra impérativement être mise en place afin de limiter le nombre d'étapes de déprotection.

Chapitre VII. Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3

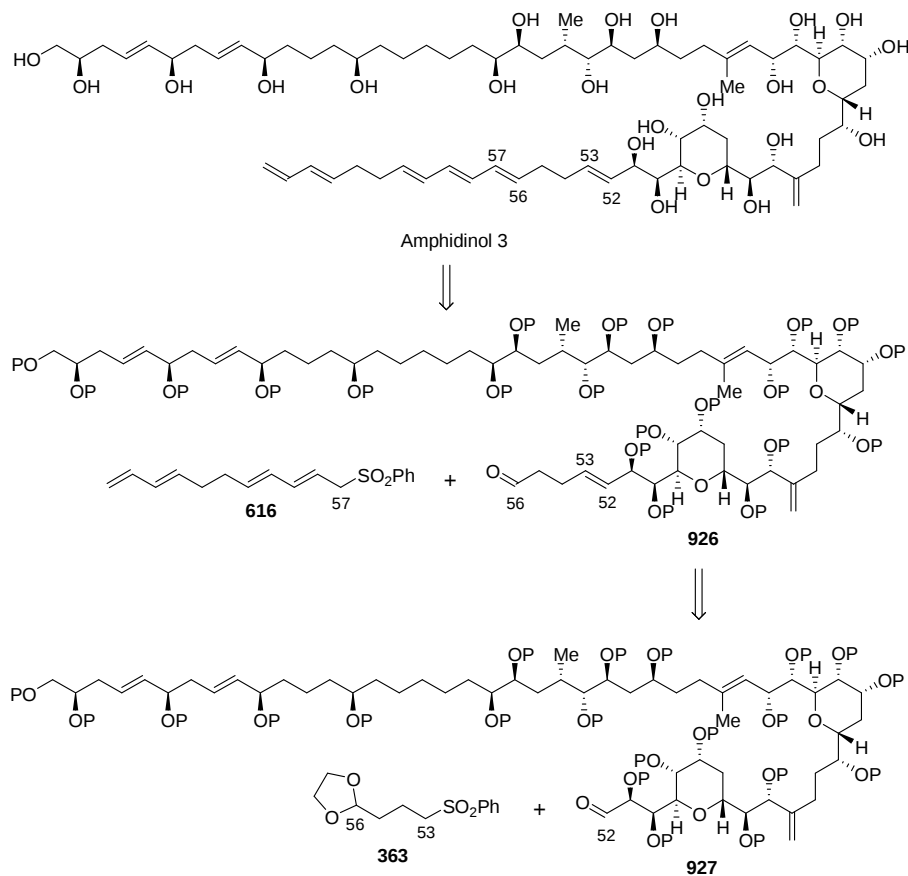


Figure VII. 28

Tous les enseignements que nous pouvons tirer de nos travaux devraient orienter les chercheurs qui prendront en main la suite de cette synthèse totale, même si la route sera encore longue et parsemée d'embûches. Plus généralement, les acquis réalisés ici pourront sans nul doute être mis à profit dans de nombreux autres projets en cours ou à venir, tant les structures abordées dans ce travail sont récurrentes dans la nature.

Chapitre VII. *Vers la synthèse totale de l'Amphidinol 3*

Chapitre VIII. Experimental part

VIII.1. General considerations

Routine nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a Varian GEMINI-2000 (^1H : 300 MHz and ^{13}C : 75 MHz) and a Bruker AC-300 Avance II (^1H : 300 MHz and ^{13}C : 75 MHz). High field spectra were recorded on a Bruker AM-500 (^1H : 500 MHz and ^{13}C : 125 MHz). All spectra were measured in CDCl_3 unless otherwise stated. ^1H chemical shifts (δ) are reported in ppm downfield from internal tetramethylsilane (TMS, $\delta = 0$ ppm) or calibrated from residual *protio* signals from CDCl_3 ($\delta = 7.27$ ppm). ^{13}C spectra were recorded using CDCl_3 as the internal standard ($\delta = 77.0$ ppm). Data for ^1H NMR are reported as follows : chemical shifts (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, m = multiplet, b = broad), coupling constant (Hz), integration and assignment. Data from ^{13}C NMR spectra are reported in terms of chemical shift (ppm) and assignment. Detailed NMR assignments were performed through analysis of 1D (DEPT 135 or DEPTQ) and 2D (COSY, NOESY, HMQC, HMBC) spectra.

Low resolution mass spectra (MS) were recorded in the laboratory of Prof. J.-L. Habib-Jiwan at the Université catholique de Louvain using a Finnigan MAT LCQ spectrometer for electrospray ionisation (ESI) and atmospheric pressure chemical ionisation (APCI, 100 eV, ionisation gas : isobutane), and a Finnigan MAT-TSQ 7000 spectrometer for chemical ionisation (CI, 100 eV, ionisation gas : isobutane) and electronic impact (EI). Data are reported as follows : m/z, intensity.

Chapter VIII. *Experimental part*

High resolution mass spectra were performed on a Thermo Finnigan MAT900XP spectrometer for chemical ionisation (CI) and electronic impact (EI), and on a Waters LCT Premier XE for electrospray ionisation (ESI) by Dr. Lisa D. Harris at the Mass Spectrometry Facility at University College of London, United Kingdom. The measured mass was calculated as an average of the accurate mass measurements.

IR spectra were recorded on a BIO-RAD FTS 135 spectrometer and a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (ν , cm^{-1}). The samples were analyzed as thin films deposited on a NaCl plate (BIO-RAD) or on a ZnSe ATR crystal (Shimadzu).

Thin-layer chromatographies (TLC) were performed on aluminium sheets coated with silica gel 60 F₂₅₄ from Merck. The plates were visualized using ultra-violet light (256 nm) and developed using KMnO₄ and/or vanillin stain which were prepared according to the following procedures :

- Potassium permanganate (KMnO₄) : this stain was prepared by dissolving 3 g of KMnO₄ and 20 g of K₂CO₃ in 5 ml of 5 % NaOH and 300 ml of water. The plates were developed by heating.
- Vanillin : this stain was prepared by dissolving 2 g of vanillin in 100 ml of EtOH containing 1 ml of concentrated H₂SO₄ (98 %). The plates were developed by heating.

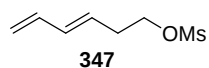
Flash column chromatographies were performed using Merck silica gel 60 (230-400 mesh) under pressure with stated solvents.

Chapter VIII. *Experimental part*

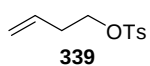
All solvents were routinely distilled prior to use. Dry solvents were obtained by standard procedures according to D. D. Perrin and D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*. Diethylether and THF were distilled over sodium/benzophenone. Dichloromethane, toluene, benzene and triethylamine were distilled over CaH_2 . All commercially available compounds (Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster and TCI) were used as received, unless otherwise indicated. All reactions were carried out under an atmosphere of argon in flame-dried apparatus with magnetic stirring, unless otherwise indicated.

VIII.2. Structure index

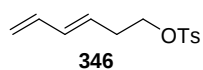
VIII.2.1. Alkylation reagents



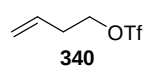
p. 440



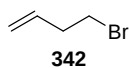
p. 442



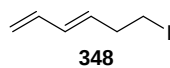
p. 443



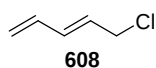
p. 445



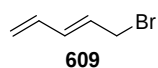
p. 446



p. 447

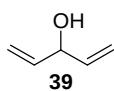


p. 449

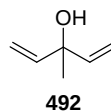


p. 450

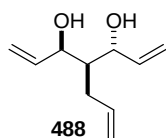
VIII.2.2. Alcohols



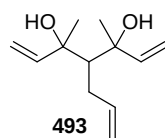
p. 451



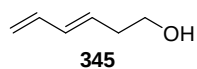
p. 452



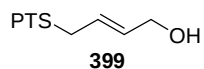
p. 453



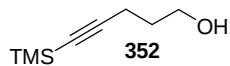
p. 454



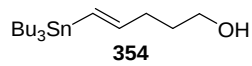
p. 456



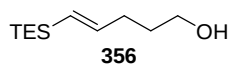
p. 457



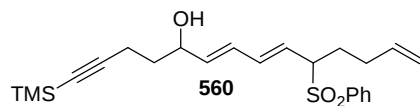
p. 459



p. 460

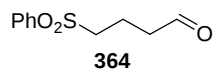


p. 461

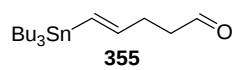


p. 463

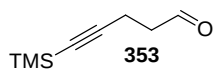
VIII.2.3. Aldehydes



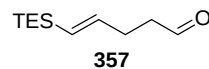
p. 464



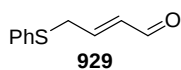
p.467



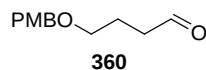
p. 468



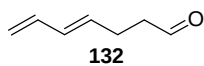
p. 469



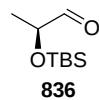
p. 470



p. 471

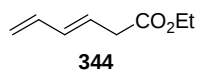


p. 472

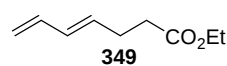


p. 473

VIII.2.4. Esters

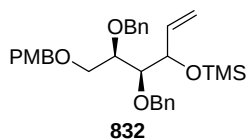


p. 475

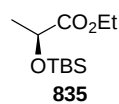


p. 476

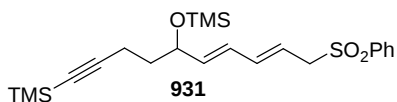
VIII.2.5. Protecting groups' introduction



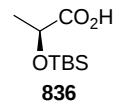
p. 478



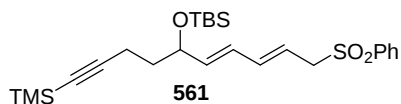
p. 482



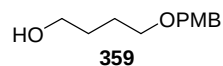
p. 480



p. 483

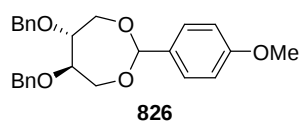


p. 481

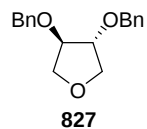


p. 484

Chapter VIII. Experimental part

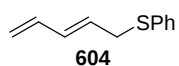


p. 486

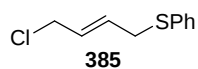


p. 488

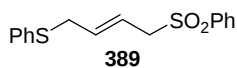
VIII.2.6. Allylic sulfides preparation



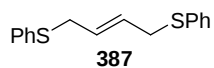
p. 489



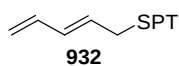
p. 490



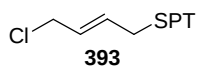
p. 492



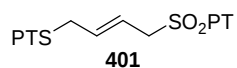
p. 493



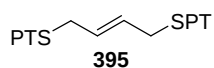
p. 494



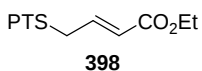
p. 495



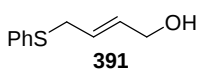
p. 496



p. 497

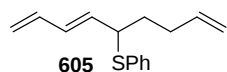


p. 498

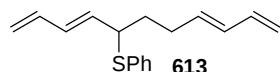


p. 500

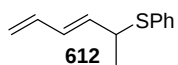
VIII.2.7. Alkylation reactions of allylic sulfides



p. 501

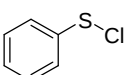
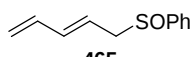
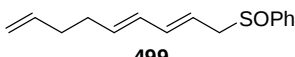
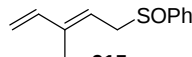
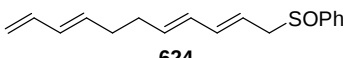


p. 503

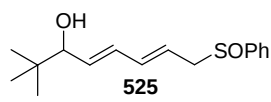
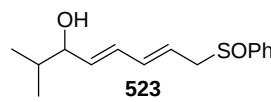
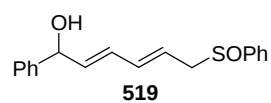
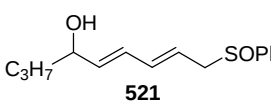
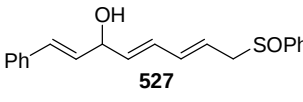
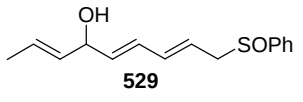
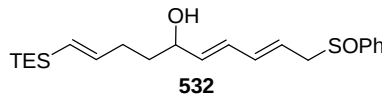
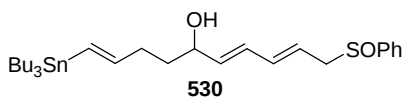
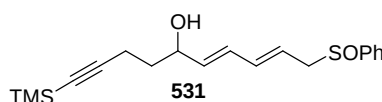
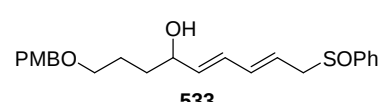


p. 504

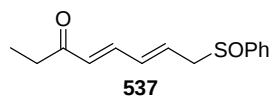
VIII.2.8. Allylic sulfoxides preparation

 485	p. 505	 465	p. 506
 499	p. 509	 915	p. 507
 624	p. 511		

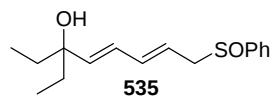
VIII.2.9. Condensation reactions of allylic sulfoxides

 525	p. 513	 523	p. 515
 519	p. 516	 521	p. 517
 527	p. 518	 529	p. 519
 532	p. 520		
 530	p. 521		
 531	p. 523		
 533	p. 524		

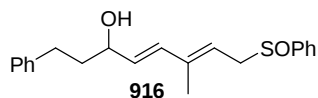
Chapter VIII. Experimental part



p. 528

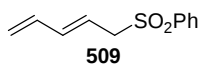


p. 527

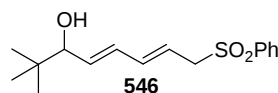


p. 525

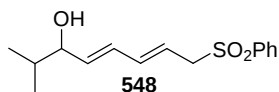
VIII.2.10. Allylic sulfones preparation



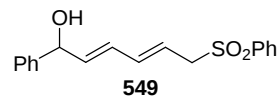
p. 529



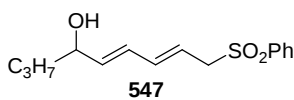
p. 531



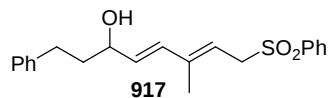
p. 532



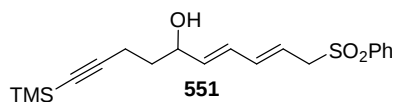
p. 534



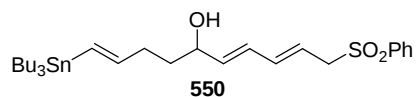
p. 535



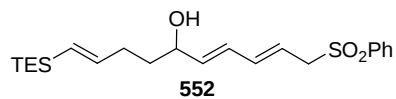
p. 536



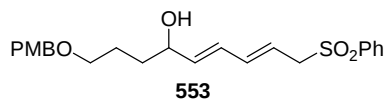
p. 537



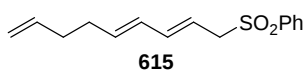
p. 539



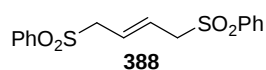
p. 540



p. 541

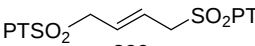
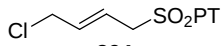
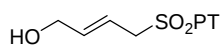
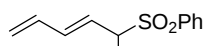
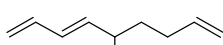
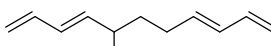
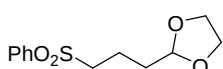
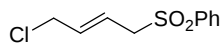
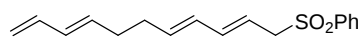


p. 542/551

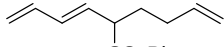
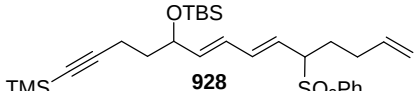
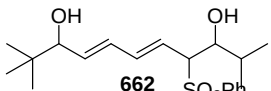
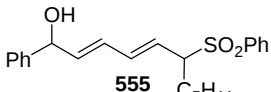
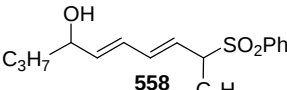


p. 544

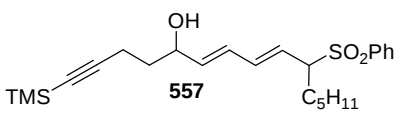
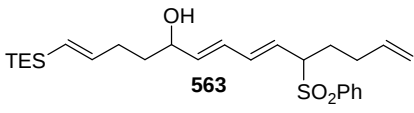
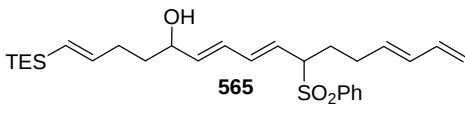
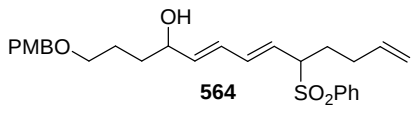
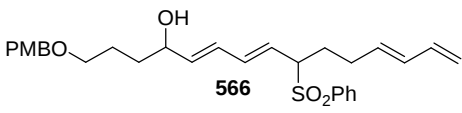
Chapter VIII. Experimental part

 396	p. 545	 394	p. 546
 400	p. 547	 933	p. 548
 510	p. 549	 617	p. 550
 363	p. 555	 386	p. 553
 616	p. 552		

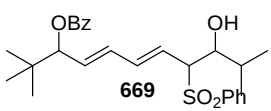
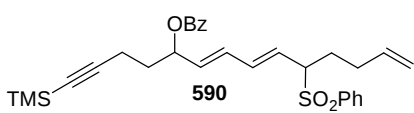
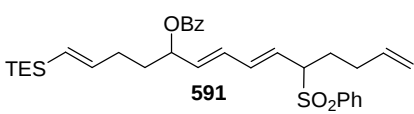
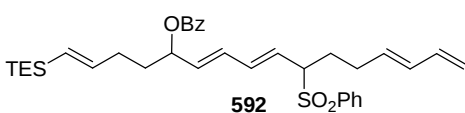
VIII.2.11. Alkylation reactions of allylic sulfones

 510	p. 556
 928	p. 557
 662	p. 559
 555	p. 561
 558	p. 563

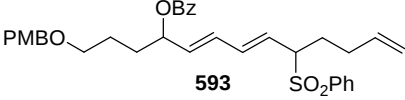
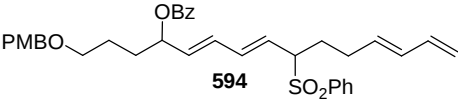
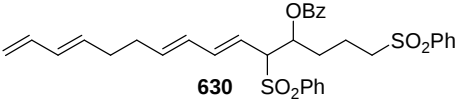
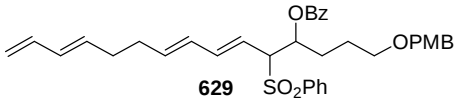
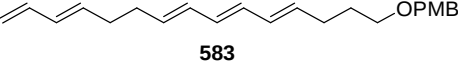
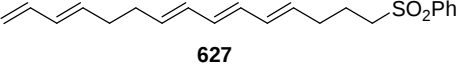
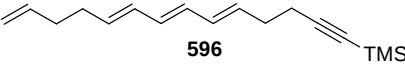
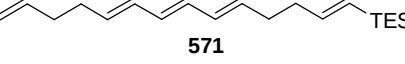
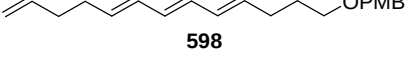
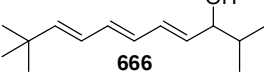
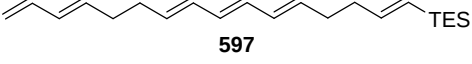
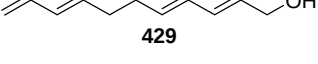
Chapter VIII. Experimental part

 557	p. 564
 563	p. 565
 565	p. 567
 564	p. 568
 566	p. 570

VIII.2.12. Olefination reactions

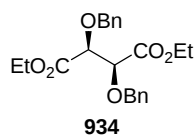
 669	p. 572
 590	p. 574
 591	p. 575
 592	p. 577

Chapter VIII. Experimental part

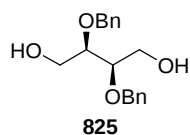
 593	p. 578
 594	p. 579
 630	p. 581
 629	p. 583
 583	p. 585/592/597
 627	p. 586/598
 596	p. 588
 571	p. 589/594
 598	p. 591/596
 666	p. 593
 597	p. 595
 429	p. 599

Chapter VIII. Experimental part

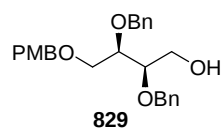
VIII.2.13. Tetrahydropyrane synthesis



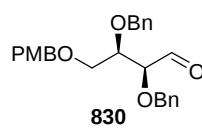
p. 601



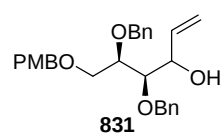
p. 603



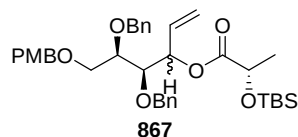
p. 605



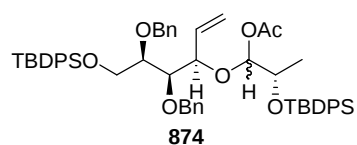
p. 607



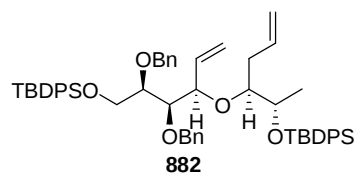
p. 608



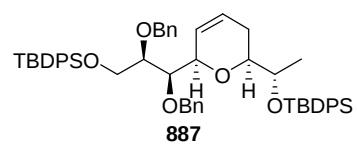
p. 610



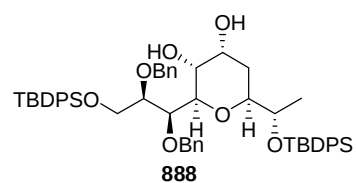
p. 612



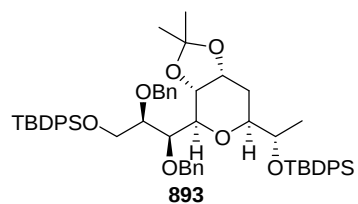
p. 614



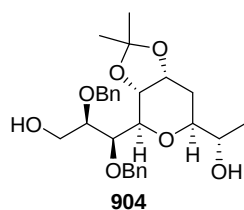
p. 617



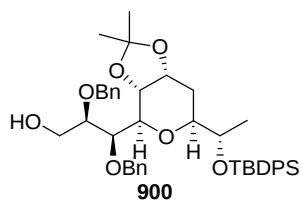
p. 619



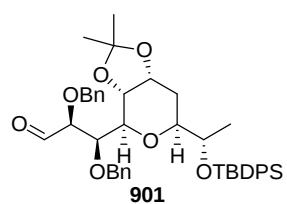
p. 621



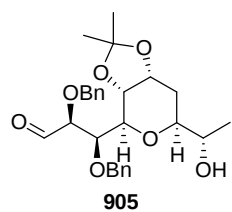
p. 623



p. 625



p. 627



p. 629

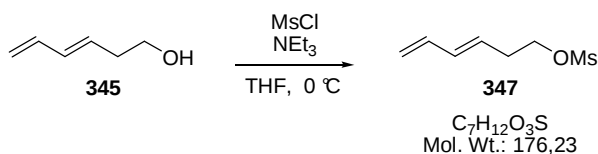
VIII.3. Experimental part

VIII.3.1. Alkylation reagents

Mesylate preparation from alcohol

- (*E*)-Hexa-3,5-dienyl methanesulfonate (**347**)

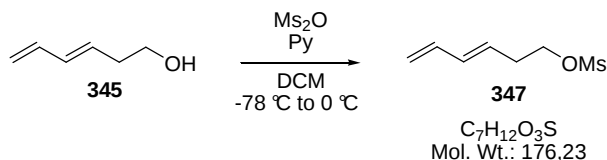
General procedure, method A :



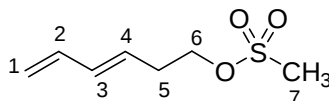
To a solution of alcohol **345** (200 mg, 2.0 mmol, 1 eq.) in dry THF (13 ml, 0.15 M) at 0 °C was added triethylamine (227 mg, 0.31 ml, 2.2 mmol, 1.1 eq.). After 5 min, mesyl chloride (280 mg, 0.19 ml, 2.45 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 3 h at 0 °C. Saturated NH₄Cl (6 ml) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature. The 2 layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 8 ml). The combined organic layers were washed with 1 M HCl (16 ml), saturated NaHCO₃ (16 ml) and water (16 ml). The organic layers were then washed with brine (10 ml) and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford 308 mg (86 %) of **347** as orange oil which did not require further purification.

Chapter VIII. Experimental part

General procedure, method B :



To a solution of mesyl anhydride (174.2 mg, 1 mmol, 1 eq.) in dry DCM (2 ml, 0.5 M) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was slowly added pyridine (97 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.). After 15 min, a solution of alcohol **345** (100 mg, 0.1 ml, 1 mmol, 1 eq.) in DCM (0.5 ml) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 2 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and for an additional hour at $0\text{ }^\circ\text{C}$. Saturated NH_4Cl (2 ml) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature. The 2 layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2 x 2 ml). The combined organic layers were washed with water (5 ml) and dried over MgSO_4 . The solvent was then evaporated under reduced pressure to afford 180 mg (98 %) of yellow oil which did not require further purification.



CAS number : [67393-85-5].

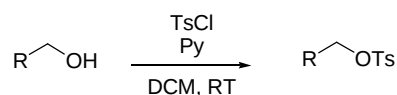
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 2.54 (2H, q, $J = 4.2\text{ Hz}$, H-5), 3.00 (3H, s, H-7), 4.26 (2H, t, $J = 3.9\text{ Hz}$, H-6), 5.06 (1H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$, H-1), 5.17 (1H, d, $J = 10.2\text{ Hz}$, H-1'), 5.65 (1H, dt, $J = 9.3, 4.2\text{ Hz}$, H-4), 6.17 (1H, dd, $J = 9.0, 6.3\text{ Hz}$, H-3), 6.31 (1H, dt, $J = 10.2, 6.0\text{ Hz}$, H-2).

Chapter VIII. Experimental part

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 32.2 (C-5), 37.4 (C-7), 68.9 (C-6), 116.8 (C-1), 127.7 (C-3), 134.3 (C-4), 136.3 (C2).

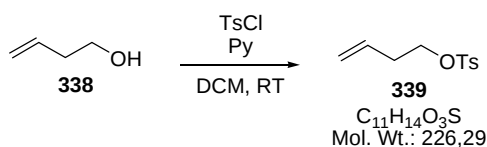
Tosylate preparation from alcohol

General procedure :

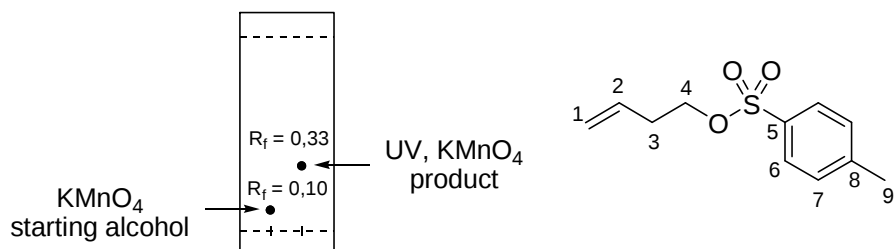


To a mixture of alcohol (4.16 mmol, 1 eq.) and *p*-toluenesulfonyl chloride (1.19 g, 6.24 mmol, 1.5 eq.) in dry DCM (10.4 ml, 0.4 M) was slowly added pyridine (0.7 g, 0.72 ml, 8.32 mmol, 2 eq.) at room temperature. After one night, 1 M HCl (10 ml) was added to quench the reaction and the resulting layers were separated. Aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 ml) and combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure.

- But-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (**339**)



339 was prepared following the general procedure but starting from 300 mg (4.16 mmol) of butenol. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O : 5/1) to afford 900 mg (96 %) of colorless oil.



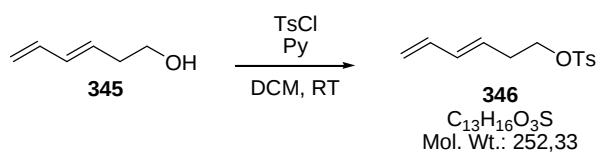
CAS number : [778-29-0].

TLC : PE/Et₂O = 5/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 2.39 (2H, q, J = 3.9 Hz, H-3), 2.45 (3H, s, H-9), 4.06 (2H, t, J = 3.9 Hz, H-4), 5.05-5.09 (2H, m, H-1 and H-1'), 5.63-5.71 (1H, m, H-2), 7.35 (2H, d, J = 4.8 Hz, H-7), 7.78 (2H, d, J = 4.8 Hz, H-6).

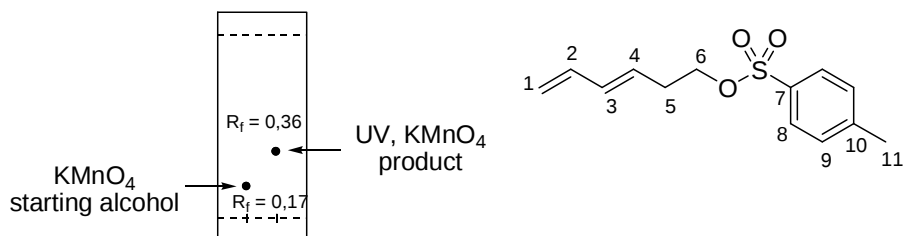
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 21.5 (C-9), 33.0 (C-3), 69.4 (C-4), 118.1 (C-1), 127.8 (C-6), 129.7 (C-7), 132.3 (C-2), 132.7 (C-5), 146.8 (C-8).

- (*E*)-Hexa-3,5-dienyl 4-methylbenzenesulfonate (**346**)



346 was prepared following the general procedure but starting from 360 mg (3.67 mmol) of alcohol **345**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 5/1) to afford 843 mg (91 %) of colorless oil.

Chapter VIII. Experimental part



CAS number : [36206-73-2].

TLC : PE/Et₂O = 5/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 2.42 (5H, bs, H-5 and H-11), 4.04 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-6), 4.99 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1), 5.07 (1H, d, J = 17.1 Hz, H-1'), 5.49 (1H, dt, J = 15.3, 6.6 Hz, H-4), 6.01 (1H, dd, J = 14.4, 10.5 Hz H-3), 6.15-6.27 (1H, m, H-2), 7.32 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-9), 7.78 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-8).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 21.5 (C-11), 31.9 (C-5), 69.4 (C-6), 116.4 (C-1), 127.7 (C-8), 129.6 (C-9), 130.0 (C-4), 132.7 (C-7), 133.9 (C-2), 136.2 (C-3), 144.6 (C-10).

- 

338

 $\xrightarrow[\text{DCM, 0 } ^\circ\text{C}]{\text{Tf}_2\text{O, Py}}$

340

 $\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$

 Mol. Wt.: 204.17

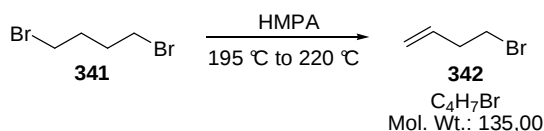
CC(C)C(=C)OS(=O)(=O)C(F)(F)F

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 33.5 (C-3), 76.1 (C-4), 118.6 (q, ¹J_{C-F} = 190.5, C-5), 119.5 (C-1), 131.0 (C-2).

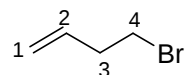
Chapter VIII. Experimental part

Homoallylic bromide preparation

- 4-Bromobut-1-ene (**342**)



1,4-dibromobutane **341** (10 ml, 83.7 mmol, 1 eq.) was heated to 195 °C in a two-necked distillation apparatus equipped with a Vigreux column of about 30 cm. Hexamethylphosphorotriamine (15 ml, 83.7 mmol, 1 eq.) was added dropwise. When the addition was complete, the reaction mixture was heated to 220 °C and the product was distilled out of the reaction medium (100 °C at atmospheric pressure) to recover 7.0 g (62 %) of slightly yellow oil which did not require further purification.



CAS number : [5162-44-7].

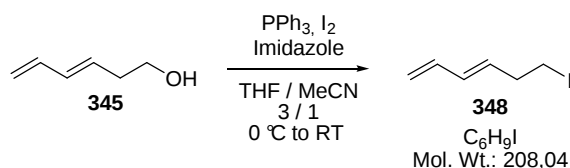
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 2.72 (2H, q, $J = 4.0$ Hz, H-3), 3.58 (2H, t, $J = 4.2$ Hz, H-4), 5.13-5.18 (2H, m, H-1 and H-1'), 5.96-6.01 (1H, m, H-2).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 32.4 (C-4), 37.5 (C-3), 117.8 (C-1), 135.5 (C-2).

Homoallylic iodide preparation from alcohol or activated alcohol

- (E)-6-Iodohepta-1,3-diene (**348**)

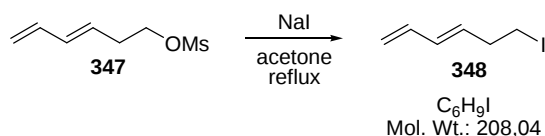
Method A :



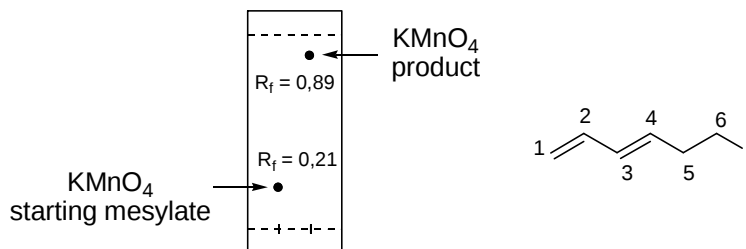
A solution of alcohol **345** (300 mg, 3.0 mmol, 1 eq.), triphenylphosphine (1.2 g, 4.6 mmol, 1.5 eq.) and imidazole (415 mg, 6.1 mmol, 2 eq.) in dry THF (4.4 ml) and acetonitrile (1.5 ml) was cooled to 0 °C. After solubilization, iodine (1.32 g, 5.2 mmol, 1.7 eq.) was added in 3 portions over 5 min and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After 30 min of stirring, saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5 ml) was added and the 2 layers were separated. The aqueous layer was extracted with hexane (3 x 5 ml). The combined organic layers were washed with saturated NaCl (8 ml) and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure to provide yellow oil which was passed through a short pad of silica washed with PE to afford 350 mg (55 %) of colorless oil.

Chapter VIII. Experimental part

Method B²⁷³ :



To a solution of mesylate **347** (9.5 g, 53.9 mmol, 1 eq.) in dry acetone (110 ml, 0.5 M) was added in one portion sodium iodide (24.2 g, 162 mmol, 3.0 eq.) and the heterogeneous solution was heated to reflux. The reaction was monitored by TLC and when no more starting material was observed (2 h), the mixture was filtered at room temperature. The precipitate was washed with acetone and the combined filtrates were washed with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml) and dried over MgSO_4 . The solvent was then evaporated under reduced pressure. The resulting yellow oil was passed through a short pad of silica washed with PE to afford 10.3 g (92 %) of colorless oil.



CAS number : [85083-91-6].

TLC : PE/Et₂O = 4/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 2.67 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, H-5), 3.18 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-6), 5.08 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-1), 5.19 (1H, d, $J =$

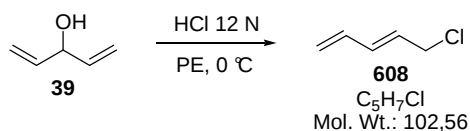
²⁷³ The same procedure can be applied on the corresponding tosylate with similar yields.

16.7 Hz, H-1'), 5.64 (1H, dt, $J = 15.0, 7.2$ Hz, H-4), 6.13 (1H, dd, $J = 15.1, 10.4$ Hz, H-3), 6.33 (1H, dt, $J = 16.8, 10.2$ Hz, H-2).

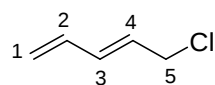
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 4.7 (C-6), 36.5 (C-5), 116.5 (C-1), 132.4 and 133.0 (C-2 and C-3), 136.5 (C-4).

Allylic halides preparation from divinyl carbinol

- (*E*)-5-Chloropenta-1,3-diene (**608**)



12 N HCl (6.0 ml) was added dropwise to a precooled (0 °C) solution of 1,4-pentadien-3-ol **39** (3.0 g, 3.47 ml, 36.0 mmol, 1 eq.) in petroleum ether (36 ml, 1 M). After stirring the suspension at 0 °C for 2 h, the phases were separated. The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was carefully removed under reduced pressure. The residual yellow oil was distilled (bp = 36-40 °C at 50 mbar) to provide 3.18 g (87 %) of a colorless liquid.

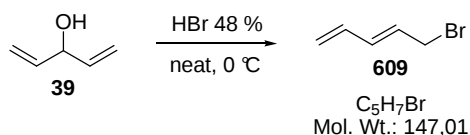


CAS number : [28070-18-0].

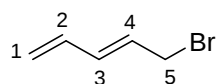
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 4.11 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, H-5), 5.17 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-1), 5.28 (1H, dd, $J = 15.3, 1.1$ Hz, H-1'), 5.81 (1H, m, H-4), 6.25-6.38 (2H, m, H-2, H-3).

Chapter VIII. Experimental part

- (E)-5-Bromopenta-1,3-diene (**609**)



Neat 1,4-pentadien-3-ol **39** (5 g, 5.78 ml, 59.5 mmol, 1 eq.) was cooled to 0 °C and aqueous 48 % HBr (11.1 ml, 67.5 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise over 3 h while keeping the temperature at 0 °C. When the addition was completed, the bath was removed and the reaction mixture was stirred a further 1 h at room temperature. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with pentane (5 x 20 ml). The combined organic layers were dried over K_2CO_3 and evaporated carefully under vacuum (rotavap : the flask is not immersed in water and is removed when the condensed ice outside the flask has melted) to obtain 7.0 g (80 %) of almost pure yellow oil which is used for the next step without any purification.

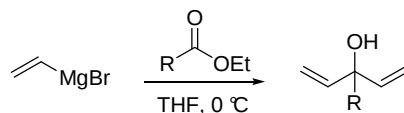


CAS number : [52022-82-9].

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 4.03 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 5.17 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-1), 5.28 (1H, dd, $J = 16.6, 1.3$ Hz, H-1'), 5.90 (1H, dt, $J = 13.9, 7.8$ Hz, H-4), 6.25-6.37 (2H, m, H-2, H-3).

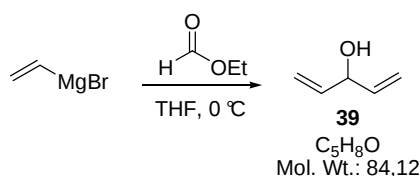
VIII.3.2. Alcohols

General procedure for the preparation of divinyl alcohols



Commercial vinyl Grignard reagent (400 ml, 0.7 M in THF, 0.28 mol, 2 eq.) was diluted with THF (280 ml, 0.4 M) and cooled to 0 °C. The required ethyl ester (0.14 mol, 1 eq.) in THF (30 ml) was added over 45 min and the resulting mixture was stirred for 2 h at 0 °C and 1 h at room temperature. The reaction was carefully quenched by addition of saturated NH_4Cl (500 ml). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 400 ml). The combined organic layers were washed with brine (400 ml) and dried over MgSO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure without heating of the bath.

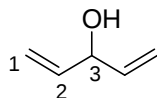
- Penta-1,4-dien-3-ol (divinyl carbinol) (**39**)



39 was prepared following the general procedure but starting from 140 mmol of ethyl formate. The crude yellow oil was distilled (bp = 40 °C at 1.5 mbar) to provide 10.5 g (89 %) ²⁷⁴ of a colorless liquid.

²⁷⁴ The smaller the scale of the reaction, the lower the yield.

Chapter VIII. Experimental part

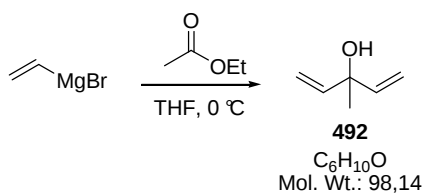


CAS number : [922-65-6].

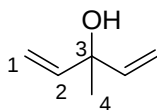
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 4.65 (1H, t, J = 5.8 Hz, H-3), 5.17 (2H, d, J = 10.4 Hz, H-1), 5.30 (2H, d, J = 17.2 Hz, H-1'), 5.91 (2H, ddd, J = 17.1, 10.4, 5.8 Hz, H-2).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 73.9 (C-3), 115.2 (C-1), 139.1 (C-2).

- 3-Methylpenta-1,4-dien-3-ol (**492**)



492 was prepared following the general procedure but starting from 70 mmol of ethyl acetate. The crude yellow oil was distilled (bp = 50 °C at 1.7 mbar) to provide 3.0 g (44 %) of a colorless liquid.



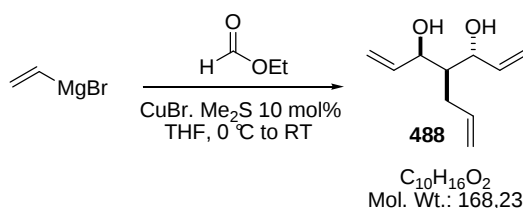
CAS number : [918-86-5].

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.39 (3H, s, H-4), 5.09 (2H, dd, J = 10.7, 0.9 Hz, H-1), 5.26 (2H, dd, J = 17.3, 1.0 Hz, H-1'), 5.98 (2H, dd, J = 17.3, 10.6 Hz, H-2).

MS (CI, CH₄), *m/z* (%) : 100.9 (100) [M⁺+2], 98.9 (54) [M+H]⁺.

Diols preparation from esters and vinyl magnesium bromide

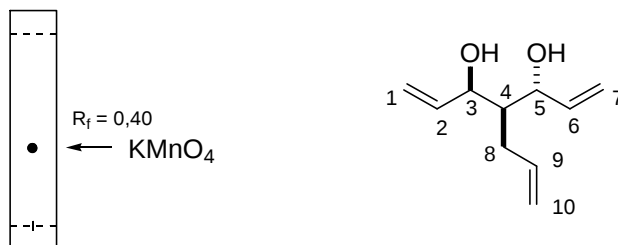
- *Syn-anti*-4-allylhepta-1,6-diene-3,5-diol (**488**)



To a solution of CuBr·Me₂S (514 mg, 2.5 mmol, 0.1 eq.) in dry degassed THF (50 ml, 0.5M) at room temperature was added commercial vinyl Grignard reagent (35 ml, 0.7 M in THF, 50 mmol, 2 eq.). After 10 min of stirring, the mixture was cooled to 0 °C and a solution of ethyl formate (1.85 g, 2.02 ml, 25 mmol, 1 eq.) in THF (5 ml) was added in a few portions. The resulting mixture was stirred for 2 h at 0 °C and for 1 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl (50 ml). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 40 ml). The combined organic layers were washed with brine (40 ml) and dried over MgSO₄. The solution was concentrated under reduced pressure without heating of the bath. The crude yellow oil was distilled (bp = 40 °C at 1.5 mbar) to provide 1 g (47 %) of divinylcarbinol **39** as a colorless liquid. The residual orange oil was purified by flash chromatography (hexane/Et₂O : 3/1) to give 673 mg (32 %)²⁷⁵ of **488** as colorless oil.

²⁷⁵ This yield is calculated by taking into account the 2 equivalents of ethyl formate present in the product.

Chapter VIII. Experimental part

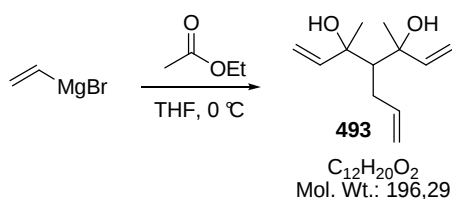


TLC : hexane/Et₂O = 1/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.65-1.73 (1H, m, H-4), 2.02-2.12 (1H, m, H-8), 2.22-2.32 (1H, m, H-8'), 3.40 (2H, bs, OH and OH'), 4.27 (1H, t, J = 5.7 Hz, H-3 or H-5), 4.51 (1H, m, H-3 or H-5), 5.04-5.11 (2H, m, H-10 and H-10'), 5.18-5.34 (4H, m, H-1, H-1', H-7 and H-7'), 5.72-5.95 (3H, m, H-2, H-6 and H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 30.0 (C-8), 46.7 (C-4), 72.7 (C-3 or C-5), 74.2 (C-3 or C-5), 115.5 (C-1, C-7 or C-10), 115.9 (C-1, C-7 or C-10), 116.7 (C-1, C-7 or C-10), 136.9 (C-2, C-6 or C-9), 138.3 (C-2, C-6 or C-9), 139.9 (C-2, C-6 or C-9).

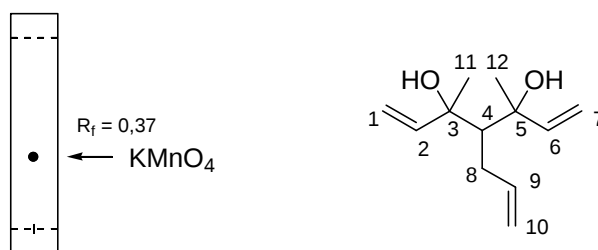
- 4-Allyl-3,5-dimethylhepta-1,6-diene-3,5-diol (**493**)



Commercial vinyl Grignard reagent (100 ml, 0.7 M in THF, 70 mmol, 2.0 eq.) was diluted with THF (70 ml, 0.5 M) and cooled to 0 °C. Ethyl acetate (3.08 g, 35 mmol, 1 eq.) in THF (10 ml) was added over 15 min and

Chapter VIII. Experimental part

the resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C and overnight at room temperature. The reaction was carefully quenched by addition of saturated NH_4Cl (50 ml). The layers were separated and the aqueous one was extracted with Et_2O (3 x 50 ml). The combined organic layers were washed with brine (50 ml) and dried over MgSO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure without heating of the bath. The crude yellow oil was distilled (bp = 57 °C at 1.7 mbar) to provide 1.37 g (40 %) of 3-methylpenta-1,4-dien-3-ol **39** as a colorless liquid. The residual orange oil was purified by flash chromatography (hexane/ Et_2O : 3/1) to give 1.45 g (42 %) ²⁷⁶ of colorless oil. The two diastereoisomers were not separable and were isolated as 1 / 1 mixture.



TLC : hexane/ Et_2O = 1/1.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.32 (3H, s, H-11a), 1.34 (3H, s, H-12a), 1.40 (6H, s, H-11b and H-12b), 1.83 (1H, t, J = 5.1 Hz, H-4a or H-4b), 1.90 (1H, t, J = 4.9 Hz, H-4a or H-4b), 2.16-2.20 (2H, m, H-8a or H-8b), 2.24-2.28 (2H, m, H-8a or H-8b), 4.94-5.40 (12H, m, H-1a, H-1b, H-7a, H-7b, H-10a and H-10b), 5.79-6.24 (6H, m, H-2a, H-2b, H-6a, H-6b, H-9a and H-9b).

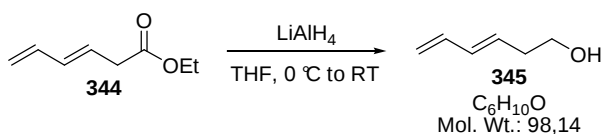
²⁷⁶ This yield is calculated by taking in account the 2 equivalents of ethyl formate present in the product.

Chapter VIII. Experimental part

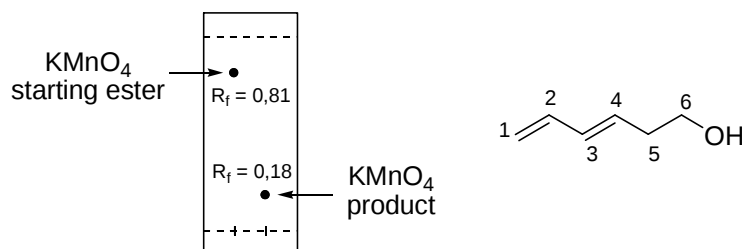
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 24.8 and 26.2 (C-8a and C-8b), 30.6, 32.1 and 32.5 (C-11a, C-12a, C-11b and C-11b), 54.9 and 55.6 (C-4a and C-4b), 77.5 and 78.0 (C-3a, C-5a, C-3b and C-5b), 111.5, 112.1 and 112.4 (C-1a, C-7a, C-1b and C-7b), 114.8 and 114.9 (C-10a and C-10b), 139.8 and 140.1 (C-9a and C-9b), 143.8, 147.0 and 147.3 (C-2a, C-6a, C-2b and C-6b).

Reduction of ethyl ester to alcohol using LiAlH_4

- (*E*)-Hexa-3,5-dien-1-ol (**345**)



To a solution of ester **344** (6 g, 42.8 mmol, 1 eq.) in THF (60 ml, 0.7 M) at 0 °C, was added solid LiAlH_4 (1.79 g, 47 mmol, 1.1 eq.) in small portions. When the solution stopped degassing, it was allowed to warm up to room temperature for 1.5 h. At 0 °C, the remaining excess of hydride was destroyed by the slow sequential addition of a few drops of AcOEt , few drops of water and 2 N KOH (30 ml). The solution was stirred at 0 °C for 30 min. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 50 ml). The combined organic layers were washed with saturated NaCl (50 ml) and dried over MgSO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}$: 4/1) to give 2.5 g (60 %) of slightly yellow oil.



CAS number : [73670-87-8].

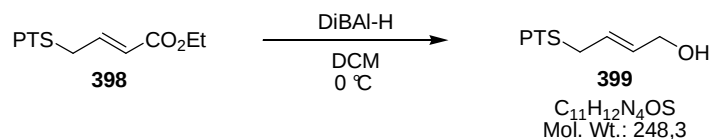
TLC : PE/Et₂O = 5/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 2.34 (2H, q, J = 6.6 Hz, H-5), 3.65 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-6), 5.01 (1H, d, J = 10.5 Hz, H-1), 5.13 (1H, d, J = 17.1 Hz, H-1'), 5.68 (1H, dt, J = 15.3, 6.6 Hz, H-4), 6.14 (1H, dd, J = 15.4, 10.5 Hz, H-3), 6.32 (1H, ddd, J = 16.2, 10.5, 9.6 Hz, H-2).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 35.9 (C-5), 61.8 (C-6), 115.8 (C-1), 130.5 (C-3), 133.5 (C-4), 136.7 (C-2).

Reduction of ethyl ester to alcohol using DiBAL-H

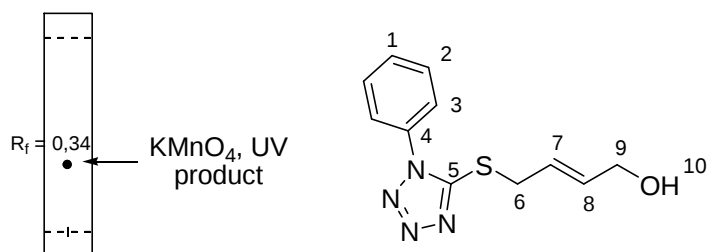
- (*E*)-4-(1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylthio)but-2-en-1-ol (**399**)



To a solution of ester **398** (11.5 g, 39.64 mmol, 1 eq.) in DCM (200 ml, 0.2 M) at 0 °C, was added DiBAL-H (1.2 M in DCM, 70 ml, 83.2 mmol, 2.1 eq.) over 5 min. The yellow solution was stirred at 0 °C for 1 h before a

Chapter VIII. Experimental part

few drops of MeOH were added to stop the reaction. 1 M HCl (150 ml) was then slowly added and the solution was allowed to warm to ambient temperature. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 150 ml). The combined organic layers were washed with brine (200 ml) and dried over MgSO₄. The solution was concentrated under reduced pressure and the resulting green oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 2/1) to give 9.15 g (93 %) of colorless oil.



TLC : PE/Et₂O = 1/2.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 2.74 (1H, bs, H-10), 4.02 (2H, d, J = 6.7 Hz, H-6), 4.14 (2H, d, J = 4.5 Hz, H-9), 5.89 (1H, dt, J = 15.3, 6.7 Hz, H-7), 6.00 (1H, dt, J = 15.3, 4.5 Hz, H-8), 7.53-7.58 (5H, m, H-1, H-2 and H-3).

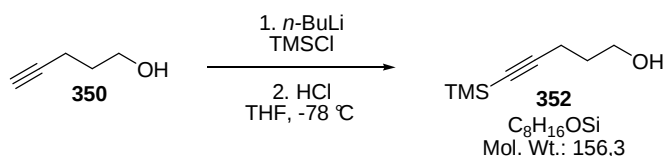
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 34.8 (C-6), 62.3 (C-9), 123.8 (C-3), 124.0 (C-7), 129.8 (C-2), 130.2 (C-8), 133.5 (C-4), 135.2 (C-1), 153.9 (C-5).

IR (film), ν (cm⁻¹) : 3391 (br), 3067, 2918, 2860, 1668, 1595, 1499, 1385, 1238, 1074, 1013, 966.

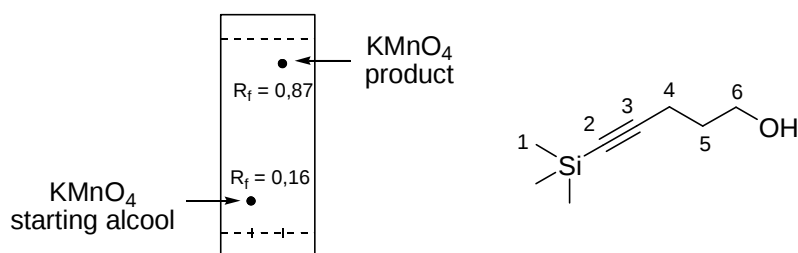
MS (APCI), m/z (%) : 249 (63) [M+H]⁺, 231 (50), 203 (50), 118 (43).

Preparation of silylated alkyne in presence of alcohol

- 5-(Trimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol (**352**)



To a solution of 4-pentyn-1-ol **350** (4 g, 4.42 ml, 47.6 mmol, 1 eq.) in THF (95 ml, 0.5 M) at -78°C was added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 59.4 ml, 95.1 mmol, 2 eq.) over 45 min. The mixture was stirred at -78°C for 30 min followed by the addition of trimethylsilyl chloride (10.3 g, 12.1 ml, 95.1 mmol, 2 eq.) over a period of 20 min. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The solution was cooled to 0°C , and 5% aqueous HCl (30 ml) was added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 100 ml). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to provide 6.84 g (92 %) of yellow oil which did not require further purification.



CAS number : [13224-84-5].

TLC : PE/ Et_2O = 3/1.

Chapter VIII. Experimental part

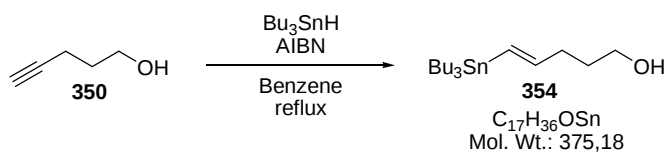
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.13 (9H, s, H-1), 1.73 (2H, qn, J = 6.6 Hz, H-5), 2.31 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-4), 3.68 (2H, t, J = 6.2 Hz, H-6).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.0 (C-1), 16.5 (C-5), 31.1 (C-4), 61.7 (C-6), 85.2 (C-3), 106.6 (C-2).

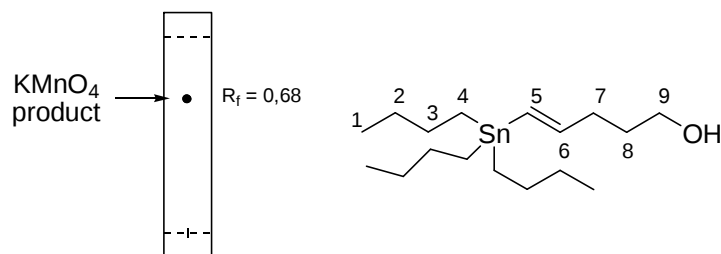
IR (film), ν (cm^{-1}) : 3340, 2170.

Preparation of vinyl stannane from terminal alkyne

- (*E*)-5-(Tributylstannyl)pent-4-en-1-ol (**354**)



In a one-necked flask equipped with a cooler 4-pentyn-1-ol **350** (1.81 g, 2 ml, 21.2 mmol, 1 eq.), azobisisobutyronitrile (352 mg, 2.12 mmol, 0.1 eq.) and tributylstannane (6.25 g, 5.7 ml, 21.2 mmol, 1 eq.) were stirred in benzene (85 ml, 0.25 M). The solution was heated to reflux for 1 h. After the mixture had cooled to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The resulting oil was purified on a short pad of silice (PE/ Et_2O : 20/1) to give 6.3 g (78 %) of pure *E*-vinylstannane as colorless oil.



CAS number : [123314-19-2].

TLC : PE/Et₂O = 10/1.

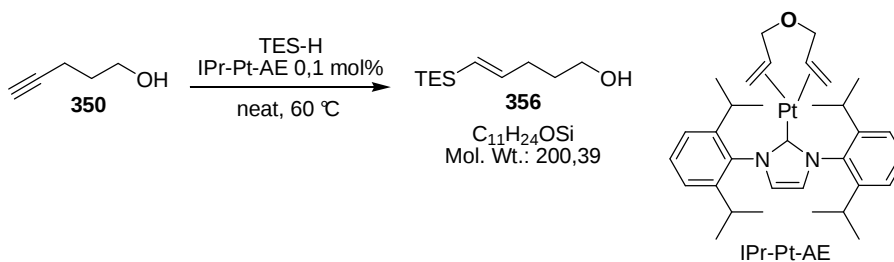
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.89 (9H, t, *J* = 7.3 Hz, H-1), 1.27-1.36 (12H, m, H-2 and H-4), 1.44-1.52 (6H, m, H-3), 1.65-1.74 (2H, m, H-8), 2.23 (2H, dt, *J* = 7.6, 4.5 Hz, H-7), 3.64-3.70 (2H, m, H-9), 5.95-5.98 (2H, m, H-5 and H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 9.4 (C-4), 13.7 (C-1), 27.3 (C-2), 29.1 (C-3), 31.8 (C-8), 34.1 (C-7), 62.4 (C-9), 128.0 (C-5), 148.5 (C-6).

IR (film), ν (cm⁻¹) : 3340, 2170.

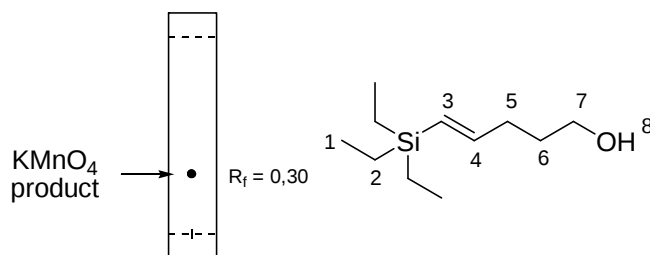
Preparation of vinylsilane by hydrosilylation of terminal alkyne

(*E*)-5-(Triethylsilyl)pent-4-en-1-ol (**356**)



Chapter VIII. Experimental part

Triethylsilane (15 g, 20.48 ml, 130 mmol, 1 eq.) and platinum catalyst (IPr-Pt-AE, 89 mg, 0.13 mmol, 0.1 mol%) were mixed together at room temperature for 30 min until a yellow coloration appeared. 4-pentyn-1-ol **350** (10.85 g, 12 ml, 130 mmol, 1 eq.) was then added and the resulting mixture was heated at 60 °C for 2 h. At room temperature, the mixture was passed through a pad of silice/celite 1/1 which was wash with Et₂O (3 x 100 ml). The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide 25.3 g (98 %) of pure *E*-vinylsilane as colorless oil which did not require further purification.



CAS number : [164407-70-9].

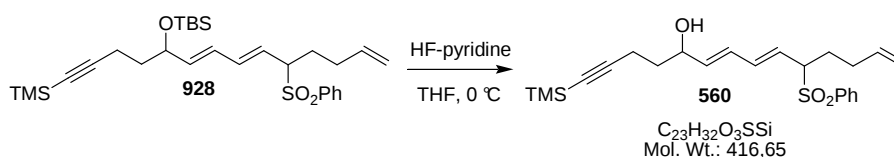
TLC : hexane/Et₂O = 2/1.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.56 (6H, q, *J* = 7.9 Hz, H-2), 0.92 (9H, t, *J* = 7.9 Hz, H-1), 1.31 (1H, bs, H-8), 1.65-1.74 (2H, m, H-6), 2.22 (2H, dt, *J* = 7.6, 7.5 Hz, H-5), 3.66 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H-7), 5.61 (1H, d, *J* = 18.7 Hz, H-3), 6.05 (1H, dt, *J* = 18.7, 6.3 Hz, H-4).

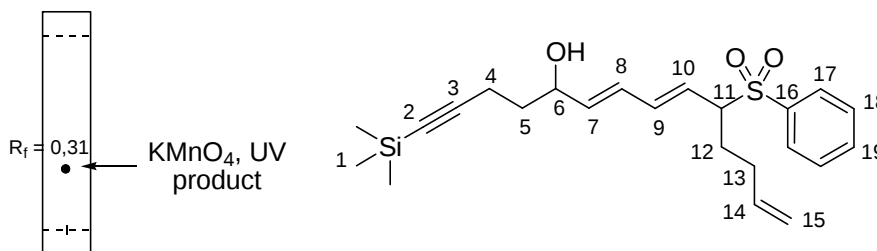
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.5 (C-2), 7.3 (C-1), 31.7 (C-6), 33.2 (C-5), 62.5 (C-7), 126.6 (C-3), 147.6 (C-4).

Deprotection of TBS-ether using HF-pyridine

- (6*E*,8*E*)-1-(Trimethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)tetradeca-6,8,13-trien-1-yn-5-ol (**560**)



To a solution of sulfone **928** (50 mg, 0.094 mmol, 1 eq.) in THF (0.5 ml, 0.2 M) at 0 °C was added HF-pyridine (25 μl , 0.94 mmol, 10 eq.). The reaction mixture was stirred for 1.5 h before Et₂O (5 ml) and saturated NaHCO₃ (3 ml) were added. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 5 ml) and the combined organic layers were washed with brine (10 ml) and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, the resulting residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 5/1) to give 31 mg of product **560** (79 %).



TLC : PE/Et₂O = 1/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.16 (9H, s, H-1), 1.69-2.36 (8H, m, H-4, H-5, H-12 and H-13), 3.52-3.60 (1H, m, H-11), 4.31 (1H, q, J = 6.3 Hz, H-6), 4.96-5.02 (2H, m, H-15), 5.38 (1H, dd, J = 15.2, 9.5 Hz,

Chapter VIII. Experimental part

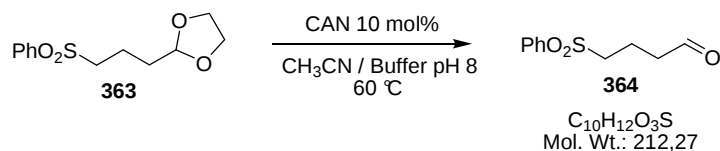
H-10), 5.62 (1H, ddd, $J = 15.4, 6.1, 2.6$ Hz, H-7), 5.68-5.77 (1H, m, H-14), 5.94 (1H, dd, $J = 15.1, 10.6$ Hz, H-9), 6.21 (1H, dd, $J = 15.4, 10.5$ Hz, H-8), 7.53 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-18), 7.62 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-19), 7.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-17).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.1 (C-1), 16.2 (C-4), 26.5 (C-12), 30.3 (C-13), 35.5 (C-5), 68.5 (C-11), 71.1 and 71.2 (C-6 and C-6'), 85.1 (C-3), 106.8 (C-2), 116.2 (C-15), 124.3 (C-10), 128.8 and 129.1 (C-17 and C-18), 133.6 (C-19), 136.4, 137.5 and 137.8 (C-7, C-8 and C-9).

VIII.3.3. Aldehydes

Aldehyde preparation by deprotection of cyclic acetal

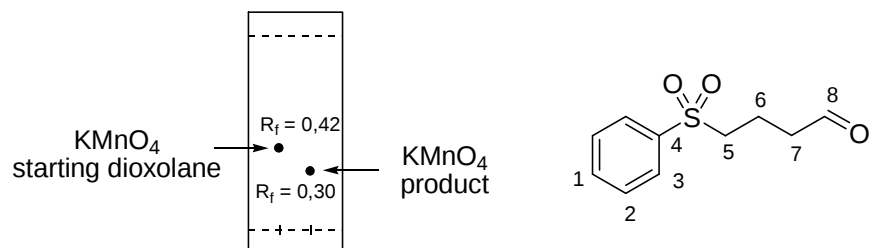
- 4-(Phenylsulfonyl)butanal (**364**)



To a solution of dioxolane **363** (3 g, 11.7 mmol, 1 eq.) in acetonitrile (40 ml) and aqueous borate buffer (pH = 8, 40 ml) was added cerium ammonium nitrate (= CAN, 640 mg, 0.1 eq.) at room temperature. This reaction mixture was heated to 60°C for 5 h then water (30 ml) was added at ambient temperature. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 40 ml). The combined organic phases were dried over MgSO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure

Chapter VIII. Experimental part

and the residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 6/1) to afford 2.39 g (96 %) of pure aldehyde as a colorless oil.



CAS number : [114092-92-1].

TLC : PE/AcOEt = 1/1.

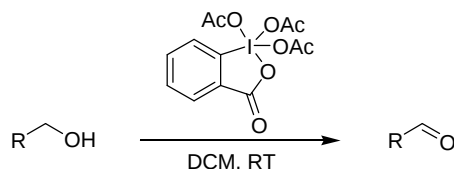
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 2.05 (2H, qn, $J = 7.0$ Hz, H-6), 2.70 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H-7), 3.16 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H-5), 7.56-7.61 (2H, m, H-2), 7.67 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H-1), 7.92 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-3), 9.75 (1H, s, H-8).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 2720, 1720, 1305, 1150.

Chapter VIII. Experimental part

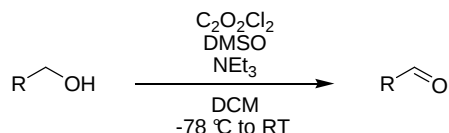
VIII.3.3.1. General procedures for oxidation of alcohols

- *Method A : Dess-Martin oxidation*



To a solution (0.1 M) of alcohol (1 eq.) in dry DCM at room temperature, Dess-Martin reagent (1.2 eq.) was added and the resulting milky mixture was stirred until total conversion was observed by TLC (usually within 1 h for primary alcohols). At this stage, 2 M NaOH was added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and the combined organic layers were washed with brine then dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated under reduce pressure.

- *Method B : Swern oxidation*

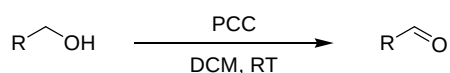


To a solution (0.5 M) of oxalyl chloride (1.3 eq.) in dry DCM at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise freshly distilled DMSO (2.4 eq.) in DCM (5 M). After 30 min, alcohol (1 eq.) in DCM (1 M) was added over 10 min giving abundant white precipitate. After stirring for 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was brought to $-60\text{ }^\circ\text{C}$ and NEt_3 (5 eq.) was added slowly and stirred for 30 min allowing the reaction mixture to warm to room temperature. The reaction mixture was then diluted with water and DCM. The aqueous layer was separated and extracted with DCM (2x). The combined organic layers

Chapter VIII. Experimental part

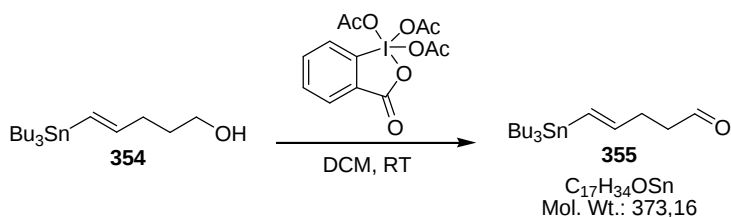
were washed with brine then dried over MgSO_4 . The solvent was concentrated under reduce pressure.

- *Method C : PCC oxidation*

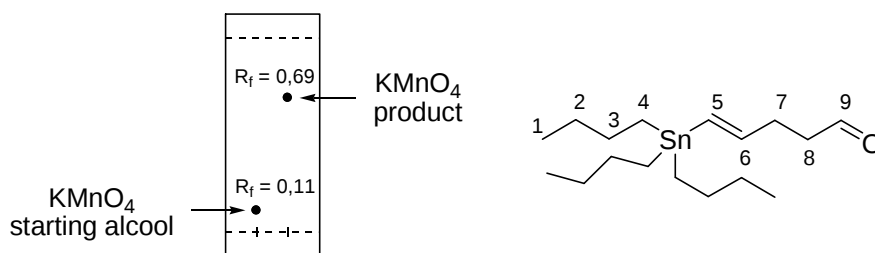


To a vigorously stirred solution (0.25 M) of PCC (2 eq.) in dry DCM was added alcohol (1 eq.) at room temperature. The resulting black suspension was stirred for 4 h then filtered through a pad of celite which was washed with Et_2O . The resulting solution was concentrated under reduce pressure.

- (*E*)-5-(Tributylstannyl)pent-4-enal (**355**)



Method A : Starting from 4 g (10.6 mmol) of alcohol **354**. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O : 20/1) to afford 2.98 g (75 %) of a colorless oil.



CAS number : [487064-05-1].

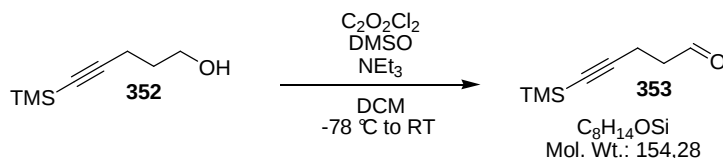
Chapter VIII. Experimental part

TLC : PE/Et₂O = 20/1.

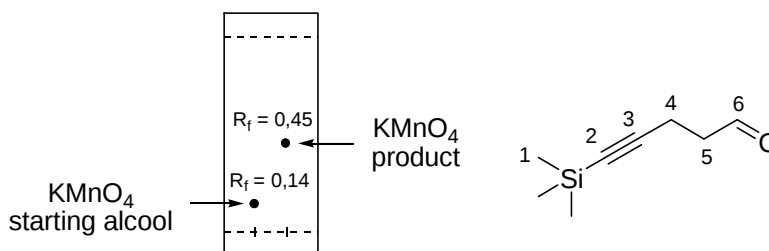
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.78-0.95 (15H, m, H-1 and H-4),
1.24-1.53 (12H, m, H-2 and H-3), 2.47-2.54 (4H, m, H-7 and H-8),
5.85-6.08 (2H, m, H-5 and H-6), 9.77 (1H, s, H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 9.45 (C-4), 13.8 (C-1), 27.3 (C-2),
29.1 (C-3), 30.0 (C-7), 42.7 (C-8), 129.0 (C-5), 146.2 (C-6), 202.0 (C-9).

- 5-(Trimethylsilyl)pent-4-ynal (**353**)



353 was prepared following the general procedure (*Method B*) but starting from 7.4 g (47.6 mmol) of alcohol **352**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 95/5) to afford 6.76 g (92 %) of colorless oil.



CAS number : [68654-85-3].

TLC : PE/Et₂O = 3/1.

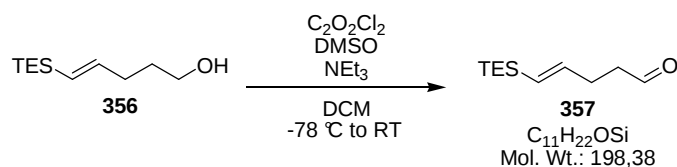
Chapter VIII. Experimental part

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.13 (9H, s, H-1), 2.54 (2H, d, J = 7.0 Hz, H-4), 2.67 (2H, d, J = 7.1 Hz, H-5), 9.78 (1H, s, H-6).

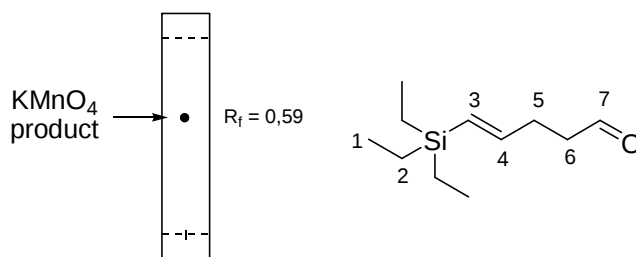
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.0 (C-1), 13.0 (C-4), 42.5 (C-5), 85.7 (C-3), 104.7 (C-2), 200.3 (C-6).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 2200, 1730.

- (*E*)-5-(Triethylsilyl)pent-4-enal (**357**)



357 was prepared following the general procedure (*Method B*) but starting from 7 g (35 mmol) of alcohol **356**. The resulting oil was purified by flash chromatography (hexane/ Et_2O : 9/1) to afford 6.4 g (92 %) of colorless oil.



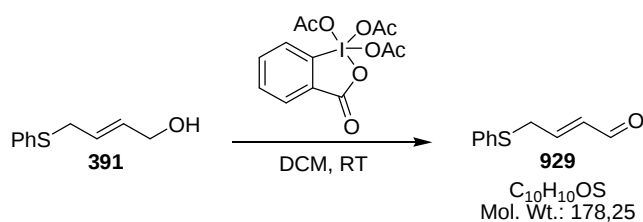
TLC : hexane/ Et_2O = 2/1.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.55 (6H, q, J = 7.9 Hz, H-2), 0.92 (9H, t, J = 8.0 Hz, H-1), 2.43-2.59 (4H, m, H-5 and H-6), 5.63 (1H, d, J = 18.7 Hz, H-3), 6.05 (1H, dt, J = 18.7, 5.7 Hz, H-4), 9.78 (1H, s, H-7).

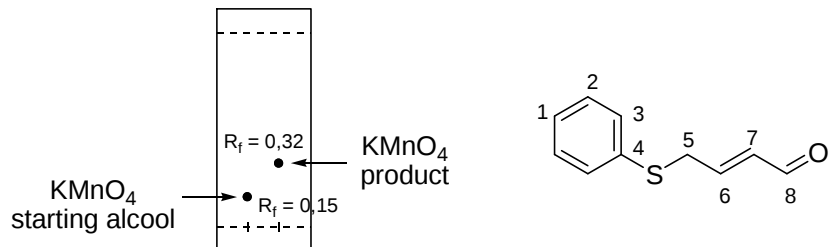
Chapter VIII. Experimental part

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.4 (C-2), 7.3 (C-1), 29.1 (C-5), 42.6 (C-6), 127.5 (C-3), 145.4 (C-4), 202.1 (C-7).

- (*E*)-4-(Phenylthio)but-2-enal (**929**)



929 was prepared following the general procedure (*Method A*) but starting from 540 mg (3 mmol) of alcohol **391**. The resulting oil was purified by flash chromatography (hexane/ Et_2O : 4/1) to afford 500 mg (94 %) of yellow oil.



CAS number : [124306-43-0].

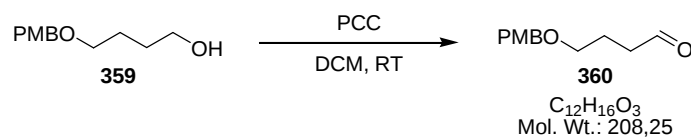
TLC : hexane/ Et_2O = 1/1.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.70 (2H, dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, H-5), 6.00 (1H, dd, $J = 15.5, 7.8$ Hz, H-7), 6.77 (1H, dt, $J = 15.4, 7.1$ Hz, H-6), 7.20-7.44 (5H, m, H-1, H-2 and H-3), 9.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-8).

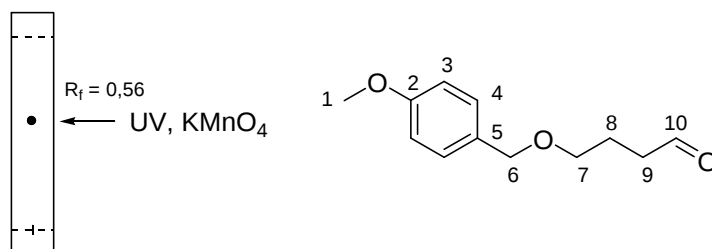
Chapter VIII. Experimental part

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 35.8 (C-5), 127.2 (C-1), 129.0 (C-2), 131.3 (C-4), 130.8 (C-3), 133.7 (C-7), 151.3 (C-6), 193.1 (C-8).

- 4-(4-Methoxybenzyloxy)butanal (**360**)



360 was prepared following the general procedure (*Method C*) but starting from 5.15 g (24.5 mmol) of alcohol **359**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 5/1 then 3/1) to afford 2.8 g (55 %) of colorless oil.



CAS number : [119649-27-3].

TLC : PE/AcOEt = 3/2.

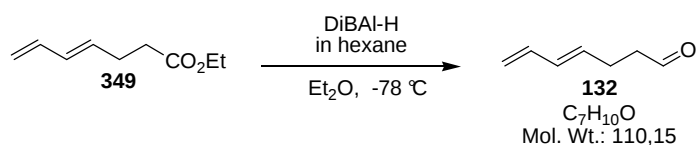
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.94 (2H, tt, $J = 6.6, 6.3$ Hz, H-8), 2.54 (2H, td, $J = 7.1, 1.6$ Hz, H-9), 3.48 (2H, t, $J = 6.1$ Hz, H-7), 3.81 (3H, s, H-1), 4.42 (2H, s, H-6), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3), 7.24 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-4), 9.78 (1H, s, H-10).

Chapter VIII. Experimental part

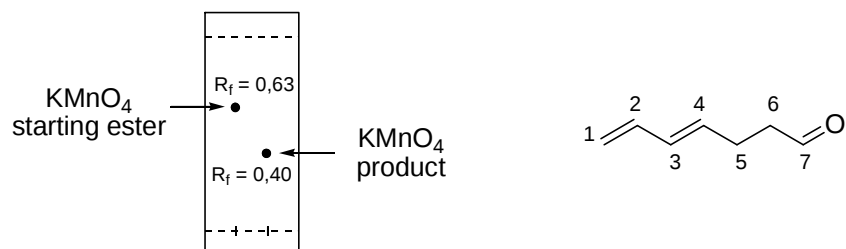
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 14.2 (C-8), 41.0 (C-9), 55.3 (C-1), 68.8 (C-7), 72.6 (C-6), 113.8 (C-3), 129.2 (C-4), 130.3 (C-5), 159.2 (C-2), 202.3 (C-10).

VIII.3.3.2. Typical procedure for the reduction of esters to aldehydes

- (*E*)-Hepta-4,6-dienal (**132**)



To a solution of ester **349** (700 mg, 4.54 mmol, 1 eq.) in dry Et_2O (45 ml, 0.1 M) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, commercially available DiBAL-H (1 M in hexane, 4.77 ml, 4.77 mmol, 1.05 eq.) was added over 5 min and the solution was stirred until total conversion was observed by TLC (approx. 20 min). The reaction was stopped at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ by addition of a few drops of MeOH followed by the addition of a saturated solution of Rochelle' salt (sodium potassium tartrate). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and the two phases were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 5 ml) and the combined organic layers were washed with brine then dried over Na_2SO_4 . The solvent was evaporated under reduce pressure and the crude product was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O : 10/1) to afford 470 mg (94 %) of colorless oil.



CAS number : [79280-39-0].

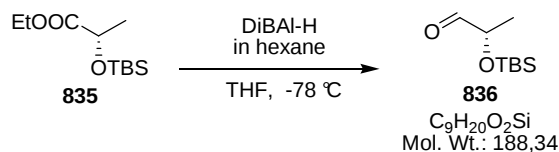
TLC : PE/Et₂O = 4/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 2.43 (2H, dt, J = 7.0, 6.8 Hz, H-5), 2.56 (2H, td, J = 6.9, 1.6 Hz, H-6), 5.01 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-1), 5.13 (1H, d, J = 16.5 Hz, H-1'), 5.69 (1H, dt, J = 15.1, 6.8 Hz, H-4), 6.09 (1H, dd, J = 15.2, 10.3 Hz, H-3), 6.29 (1H, td, J = 16.9, 10.2 Hz, H-2), 9.79 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-7).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 24.9 (C-5), 43.0 (C-6), 115.9 (C-1), 132.1 and 132.2 (C-3 and C-4), 136.6 (C-2), 201.8 (C-7).

MS (APCI), m/z (%) : 111.1 (48) [M+H]⁺, 93.1 (100).

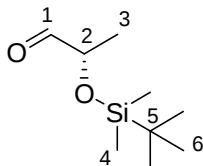
- (S)-2-(*Tert*-butyldimethylsilyl)oxypropanal (**836**)



836 was prepared following the typical procedure described for **132** starting from 1 g (4.3 mmol) of ester **835**. The crude product was purified by

Chapter VIII. Experimental part

flash chromatography (PE/Et₂O : 8/1) to afford 770 mg (95 %) of colorless oil.



CAS number : [87727-28-4].

TLC : PE/Et₂O = 4/1.

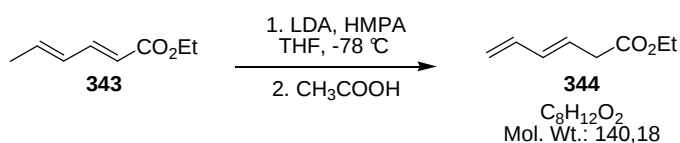
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.10 (3H, s, H-4), 0.11 (3H, s, H-4'),
0.93 (9H, s, H-6), 1.29 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-3), 4.10 (1H, qd, *J* = 6.9,
1.2 Hz, H-2), 9.62 (1H, d, *J* = 1.2 Hz, H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : -4.8 (C-4), 18.2 (C-5), 18.5 (C-3),
25.7 (C-6), 73.8 (C-2), 204.3 (C-1).

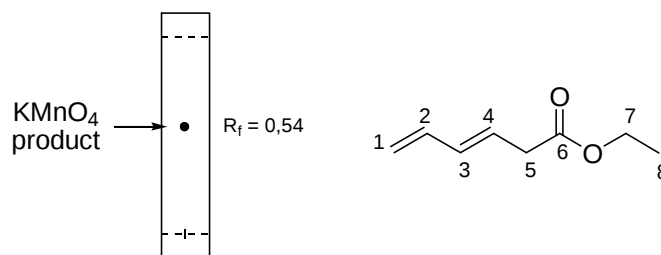
VIII.3.4. Esters

Deconjugaison of ethylsorbate

- (*E*)-Ethyl hexa-3,5-dienoate (**344**)



Commercial LDA (2 M in THF, 19.6 ml, 39.2 mmol, 1.1 eq.) was diluted in dry THF (40 ml) and cooled to -78 °C. Distilled HMPA (1.61 ml, 46.3 mmol, 1.3 eq.) was slowly added and the resulting mixture was stirred for 30 min. A solution of ethylsorbate **343** (5.23 ml, 35.6 mmol, 1 eq.) in THF (30 ml) was then added over 10 min and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 2 h. This solution was then cannulated to a solution of acetic acid (8.2 ml, 0.14 mol, 4 eq.) in water (80 ml) maintained at 0 °C. The mixture was extracted with hexane (3 x 100 ml) and the combined organic layers were successively washed with water (150 ml), saturated NaHCO₃ (150 ml) and dried over MgSO₄. The solution was concentrated under reduced pressure to obtain 5 g (quantitative) of oil, which was pure enough to be directly used in the next step.



CAS number : [74054-58-3].

Chapter VIII. Experimental part

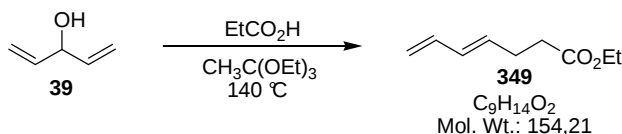
TLC : PE/Et₂O = 10/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.27 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H-8), 3.11 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-5), 4.15 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H-7), 5.06 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-1), 5.17 (1H, d, *J* = 16.6 Hz, H-1'), 5.79 (1H, dt, *J* = 14.6, 7.2 Hz, H-4), 6.15 (1H, dd, *J* = 15.2, 10.4 Hz, H-3), 6.34 (1H, dt, *J* = 16.9, 10.2 Hz, H-2).

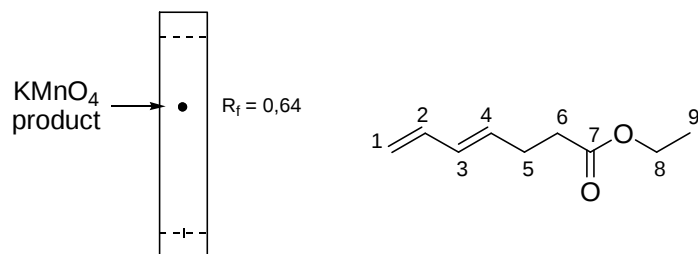
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 14.1 (C-8), 37.9 (C-5), 60.6 (C-7), 116.6 (C-1), 125.5 (C-4), 134.1 (C-3), 136.2 (C-2), 173.2 (C-6).

Johnson-Claisen rearrangement of divinylcarbinol

- (*E*)-Ethyl hepta-4,6-dienoate (**349**)



In a one-neck flask equipped with a cooling apparatus, a solution of divinylcarbinol **39** (2.31 ml, 24 mmol, 1 eq.) and propionic acid (176 mg, 2.4 mmol, 0.1 eq.) in triethylorthoacetate (28 ml, 0.85 M) was heated to reflux for 1 h. The mixture was cooled and ethanol was removed by distillation (bp 68 °C at 760 mmHg). The mixture was again heated to reflux for 3 h, cooled and ethanol was removed by distillation. 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (80 mg, 0.36 mmol, 1.5 mol%) was added and triethylorthoacetate was removed *in vacuo* (bp 45-50 °C at 18 mmHg). The crude product was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 8/1) to afford 3.19 g (87 %) of colorless oil.



CAS number : [71779-51-6].

TLC : PE/Et₂O = 4/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz, H-9), 2.40-2.42 (4H, m, H-5 and H-6), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz, H-8), 4.99 (1H, dd, J = 10.0, 1.1 Hz, H-1), 5.11 (1H, dd, J = 16.9, 1.1 Hz, H-1'), 5.64-5.74 (1H, m, H-4), 6.09 (1H, dd, J = 15.1, 10.4 Hz, H-3), 6.29 (1H, dt, J = 16.8, 10.2 Hz, H-2).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 14.2 (C-9), 27.8 (C-5), 33.8 (C-6), 60.3 (C-8), 115.7 (C-1), 131.9 (C-3), 132.6 (C-4), 136.8 (C-2), 172.8 (C-7).

IR (film), ν (cm⁻¹) : 1737, 1654, 1604.

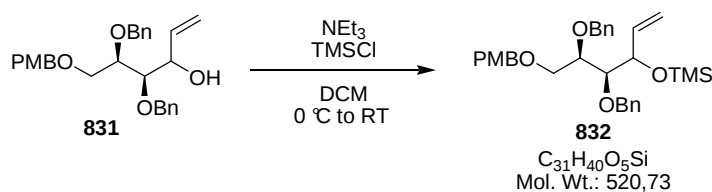
MS (CI), m/z (%) : 154 (43) [M⁺], 109 (29), 81 (100), 67 (90).

HRMS (APCI) : m/z : calcd. for C₉H₁₄O₂ : 154.099 ; found 154.097.

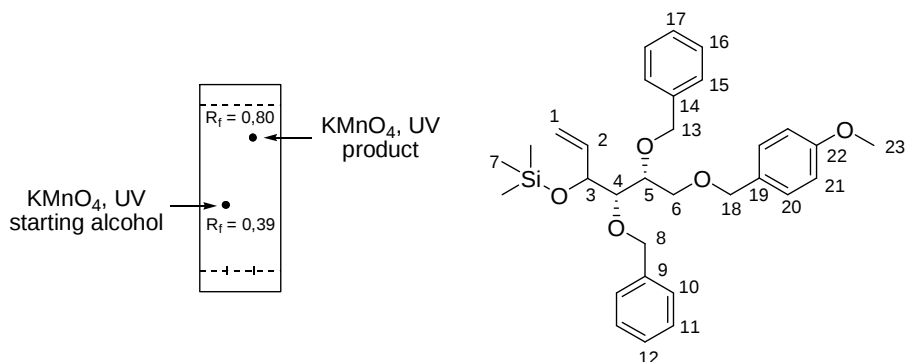
VIII.3.5. Protecting groups' introduction

Typical procedure for TMS protecting group introduction

- ((4*S*,5*R*)-6-(4-Methoxybenzyloxy)-4,5-bis(benzyloxy)hex-1-en-3-yloxy)trimethylsilane (**832**)



A solution of alcohol **831** (6.15 g, 13.7 mmol, 1 eq.) in DCM (140 ml, 0.1 M) was cooled to 0 °C and triethylamine (5.55 g, 7.7 ml, 54.8 mmol, 4.0 eq.) was slowly added. After 5 min, TMSCl (2.23 g, 1.8 ml, 20.6 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at room temperature until the reaction was complete based on the TLC. Saturated NaHCO₃ (100 ml) was added and the layers were separated. Aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 ml) and the combined organic layers were washed with brine (150 ml), dried over MgSO₄ and evaporated under reduce pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 9/1) to give 6.1 g of product **832** (85 %) as a 1/1 mixture of diastereoisomers.



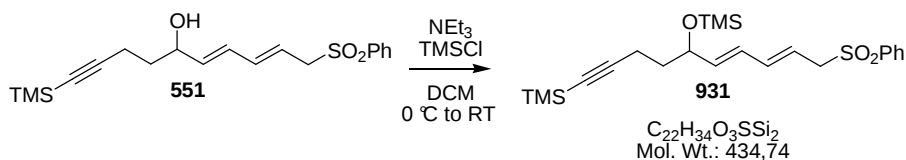
TLC : PE/AcOEt = 4/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.09 (9H, s, H-7a), 0.11 (9H, s, H-7b), 3.47-3.61 (6H, m, H-5 and H-6), 3.82 (6H, s, H-23), 3.71-3.87 (1H, m, H-4a), 4.30 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H-4b), 4.37-4.40 (6H, m, H-3 and H-18), 4.53-4.80 (8H, m, H-8 and H-13), 5.06-5.32 (4H, m, H-1), 5.86 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.3$ Hz, H-2a), 6.01 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, H-2b), 6.88 (4H, d, $J = 8.6$ Hz, H-21), 7.21-7.34 (24H, m, H-10, H-11, H-12, H-15, H-16, H-17 and H-20).

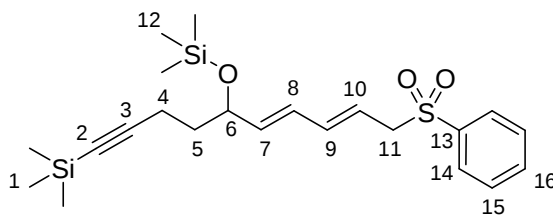
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.3 and 0.5 (C-7), 55.2 (C-23), 69.8 and 69.9 (C-6), 73.9 and 74.4 (C-3), 72.8, 72.9, 73.2, 74.5 and 74.8 (C-8, C-13 and C-18), 78.1 and 78.2 (C-5), 82.2 and 82.8 (C-4), 113.7 (C-21), 115.7 and 116.6 (C-1), 127.3, 127.4, 127.5, 127.7, 127.9, 128.1, 128.3, 129.2, 129.4, 130.2 and 130.3 (C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17 and C-20), 138.2, 138.7, 138.9 and 139.0 (C-2, C-9 and C-14), 159.1 (C-22).

Chapter VIII. Experimental part

- (6*E*,8*E*)-1-(Trimethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)deca-6,8-dien-1-yn-5-oxytrimethylsilane (**931**)



931 was prepared following the typical procedure described for **832** starting from 150 mg (0.41 mmol) of alcohol **551**. There was obtained 164 mg (92 %) of almost pure yellow oil.

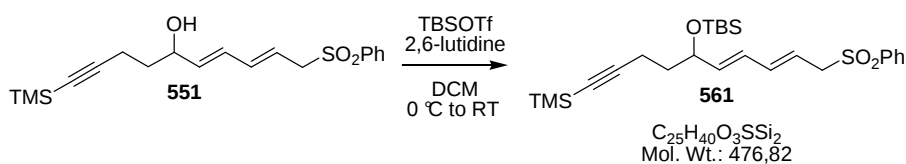


^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.09 (9H, s, H-12), 0.13 (9H, s, H-1), 1.57-1.64 (2H, m, H-5), 2.16-2.30 (2H, m, H-4), 3.80 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, H-11), 4.26 (1H, q, $J = 6.2$ Hz, H-6), 5.49-5.63 (2H, m, H-7 and H-10), 5.98 (1H, dd, $J = 14.9, 10.6$ Hz, H-8 or H-9), 6.10 (1H, dd, $J = 15.2, 10.9$ Hz, H-8 or H-9), 7.52 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-15), 7.62 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-16), 7.83 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, H-14).

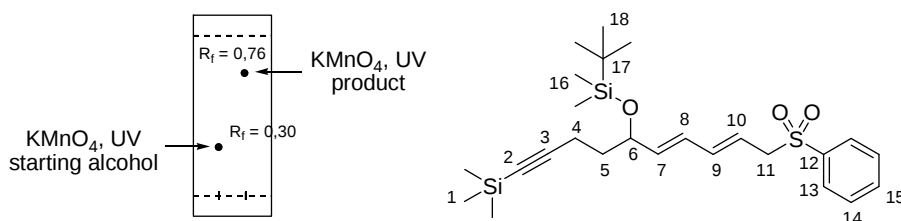
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.0 and 0.1 (C-1 and C-12), 15.9 (C-4), 36.3 (C-5), 60.2 (C-11), 70.8 (C-6), 85.0 (C-3), 106.6 (C-2), 117.7 (C-10), 128.4 (C-14), 129.0 (C-15), 127.8 (C-8), 133.7 (C-16), 137.4 (C-13), 138.7 and 138.8 (C-7 and C-9).

Protection of alcohols using the TBSOTf / lutidine system

- (6*E*,8*E*)-1-(Trimethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)deca-6,8-dien-1-yn-5-oxy-(*tert*-butyl)dimethylsilane (**561**)



To a solution of alcohol **551** (300 mg, 0.83 mmol, 1 eq.) in DCM (8.3 ml, 0.1 M) at 0 °C was slowly added 2,6-Lutidine (0.11 ml, 0.91 mmol, 1.1 eq.). TBSOTf (0.21 ml, 0.91 mmol, 1.1 eq.) was then added and the resulting mixture was stirred for 20 min at 0 °C then 1 h at ambient temperature before the solution was directly concentrated under reduce pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 3/1) to give 394 mg of product **561** (quantitative).



TLC : PE/Et₂O = 1/2.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.01 (3H, s, H-16), 0.06 (3H, s, H-16'), 0.15 (9H, s, H-1), 0.89 (9H, s, H-18), 1.60-1.68 (2H, m, H-5), 2.15-2.34 (2H, m, H-4), 3.82 (2H, d, J = 7.6 Hz, H-11), 4.27 (1H, q, J = 6.2 Hz, H-6), 5.50-5.63 (2H, m, H-7 and H-10), 5.97 (1H, dd, J = 15.0, 10.6 Hz, H-8 or H-9), 6.11 (1H, dd, J = 14.9, 10.5 Hz, H-8 or H-9), 7.54

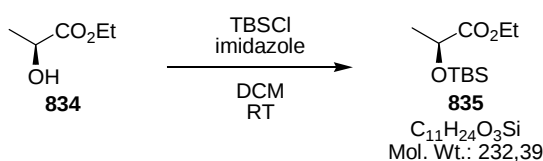
Chapter VIII. Experimental part

(2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-14), 7.63 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-15), 7.85 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, H-13).

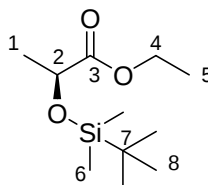
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : -4.9 and -4.4 (C-16 and C-16'), 0.1 (C-1), 15.8 (C-4), 18.2 (C-17), 25.8 (C-18), 36.6 (C-5), 60.3 (C-11), 71.1 (C-6), 85.0 (C-3), 106.8 (C-2), 117.8 (C-10), 128.0 (C-8), 128.5 (C-13), 129.0 (C-14), 133.7 (C-15), 138.3 (C-12), 138.7 and 138.8 (C-7 and C-9).

Protection of alcohols using the TBSCl / imidazole system

- (S)-Ethyl -2-[1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyl]oxypropanoate (**835**)



Ethyl lactate **834** (9.6 ml, 84.6 mmol, 1 eq.) and imidazole (11.53 g, 170 mmol, 2 eq.) were dissolved in DCM (424 ml, 0.2 M) and TBSCl (12.76 g, 84.6 mmol, 1 eq.) was quickly added at ambient temperature. The resulting mixture was stirred for 24 h before the reaction was quenched by addition of saturated NH_4Cl (250 ml). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 250 ml) and the combined organic layers were washed with brine (250 ml) and dried over MgSO_4 . The residue was purified by flash chromatography (PE then PE/AcOEt : 5/1) to give 18 g (92 %) of product **835**.

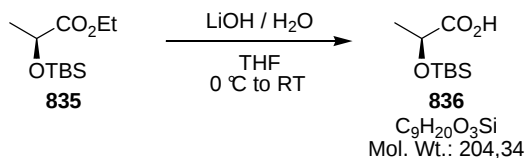


CAS number : [106513-42-2].

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.08 (3H, s, H-6), 0.11 (3H, s, H-6'), 0.91 (9H, s, H-8), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-5), 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-1), 4.12-4.24 (2H, m, H-4), 4.32 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H-2).

Ester hydrolysis

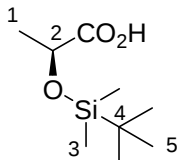
- (S)-2-Oxy((*tert*-butyl)dimethylsilane) propanoic acid (**836**)



To a solution of ester **835** (11.62 g, 50 mmol, 1 eq.) in THF (500 ml, 0.1 M) at 0 °C was slowly added LiOH (0.2 M in water, 500 ml). At the end of the addition, the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and the reaction was vigorously stirred overnight. The THF was removed under reduce pressure and the resulting aqueous phase was washed with Et_2O (300 ml). This organic layer was extracted with saturated NaHCO_3 (2 x 300 ml). The combined aqueous layers were then brought to pH 4 by addition of 1 M solution KHSO_4 . After extraction with Et_2O (3 x 500 ml), the combined organic layers were dried over MgSO_4 . The resulting solution

Chapter VIII. Experimental part

was concentrated *in vacuo* to provide 9.7 g (95 %) of acid **836** which did not require any further purification.



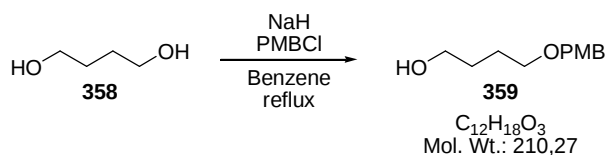
CAS number : [129919-88-6].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.15 (6H, s, H-3), 0.94 (9H, s, H-5), 1.46 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-1), 4.37 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-2).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : -5.3 and -4.7 (C-3 and C-3'), 15.2 (C-4), 21.1 (C-1), 25.6 (C-5), 68.6 (C-2).

Protection of alcohol as PMB-ether

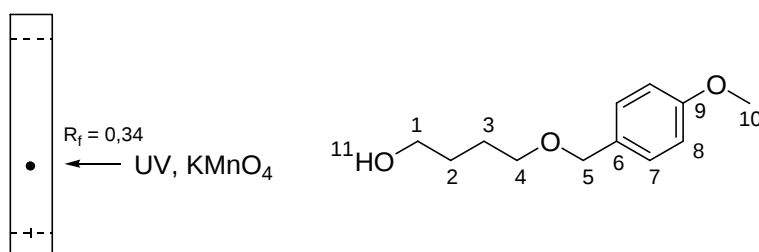
- 4-(4-Methoxybenzyloxy)butan-1-ol (**359**)



In a two-necked flask equipped with a cooler, NaH 60 % in mineral oil (1.28 g, 31.9 mmol, 1 eq.) was vigorously stirred in benzene (32 ml, 1 M) and butan-1,4-diol **358** (5.75 g, 5.66 ml, 63.8 mmol, 2 eq.) was added dropwise at the beginning then faster for the second equivalent. The suspension was heated to reflux for 3 h before the slow addition of PMBCl (5 g, 4.33 ml, 31.9 mmol, 1 eq.) at room temperature. The resulting mixture

Chapter VIII. Experimental part

was heated to reflux overnight. At room temperature, water (25 ml) was added and the aqueous phase was extracted 3 times with DCM (30 ml). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting opalescent oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 1/1) to give 5.15 g (77 %) of slightly yellow oil.



CAS number : [119649-45-5].

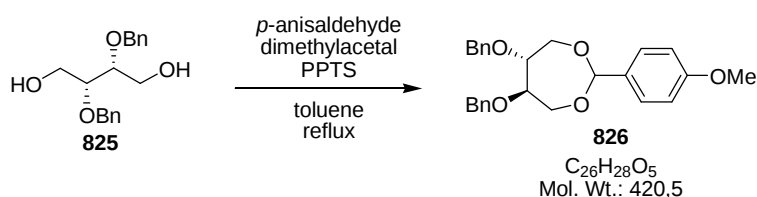
TLC : PE/AcOEt = 1/1.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.64-1.73 (4H, m, H-2 and H-3), 2.35 (1H, bs, H-11), 3.49 (2H, t, $J = 5.7$ Hz, H-4), 3.63 (2H, t, $J = 5.1$ Hz, H-1), 3.80 (3H, s, H-10), 4.45 (2H, s, H-5), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-8), 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-7).

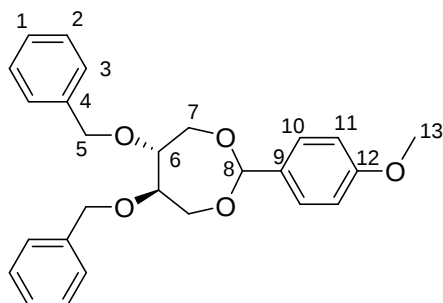
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 26.8 (C-3), 30.2 (C-2), 55.2 (C-10), 62.7 (C-1), 70.0 (C-4), 72.7 (C-5), 113.8 (C-8), 129.3 (C-7), 130.1 (C-6), 159.2 (C-9).

7-Membered cyclic acetal preparation from 1,4-diol

- (5*R*,6*R*)-5,6-bis(benzyloxy)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxepane (**826**)



From a stirred solution of diol **825** (17.21 g, 57 mmol, 1 eq.), *p*-anisaldehyde dimethylacetal (11.4 g, 62.6 mmol, 1.1 eq.) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS, 124 mg, 5.7 mmol, 0.01 eq.) in toluene (120 ml, 0.5 M) was azeotropically distilled toluene/methanol (64 °C). The solution was further heated until the temperature of the distillate had risen to 110 °C. After 4 h at this temperature, the brown mixture was cooled to ambient temperature and saturated NaHCO₃ (100 ml) was added. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 100 ml), the combined organic layers were washed with brine (100 ml) and dried over MgSO₄. The resulting solution was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash chromatography (PE/DCM : 1/1 then PE/AcOEt : 2/1) to give 23.5 g (98 %) of product **826**.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.79 (3H, s, H-13), 3.58-3.72 and 3.85-4.00 (6H, m, H-6 and H-7), 4.64-4.66 (4H, m, H-5), 5.71 (1H, s, H-8), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-11), 7.32-7.42 (12H, m, H-1, H-2, H-3 and H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 55.2 (C-13), 62.0 and 62.1 (C-7 and C-7'), 71.7 and 72.1 (C-5 and C-5'), 79.5 and 79.6 (C-6 and C-6'), 100.3 (C-8), 113.4 (C-11), 127.6, 127.7, 127.8 and 128.4 (C-1, C-2, C-3 and C-10), 131.2 (C-9), 138.2 and 138.3 (C-4 and C-4'), 159.6 (C-12).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 2932, 2878, 1612, 1512, 1454, 1302, 1246, 1171, 1097.

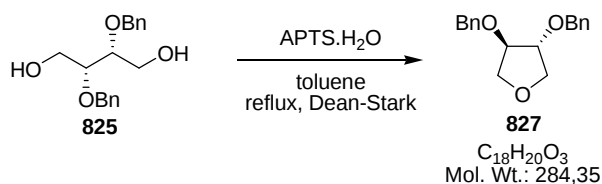
MS (ESI), m/z (%) : 444.1 (35), 443.1 (100) [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$: 443.1834 ; found 443.1851.

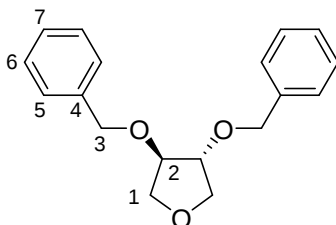
Chapter VIII. Experimental part

Tetrahydrofuran preparation from 1,4-diol

- (3*R*,4*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-tetrahydrofuran (**827**)



Diol **825** (500 mg, 1.65 mmol, 1 eq.) and monohydrated APTS (63 mg, 0.33 mmol, 0.2 eq.) were dissolved in toluene (16.5 ml, 0.1 M) and heated to reflux in a Dean-Stark apparatus overnight. After the mixture has cooled down, saturated NaHCO_3 (15 ml) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 15 ml). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solution was concentrated under reduce pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/DCM : 1/1) to give 470 mg of product **827** (quantitative).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.85 (2H, dd, $J = 9.8, 2.3$ Hz, H-2), 4.00 (2H, dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz, H-1), 4.10 (2H, dd, $J = 3.8, 2.0$ Hz, H-1'), 4.53 (4H, s, H-3), 7.28-7.38 (10H, m, H-5, H-6 and H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 71.4 and 71.6 (C-1 and C-3), 82.7 (C-2), 127.9 (C-7), 127.7 and 128.5 (C-5 and C-6), 137.5 (C-4).

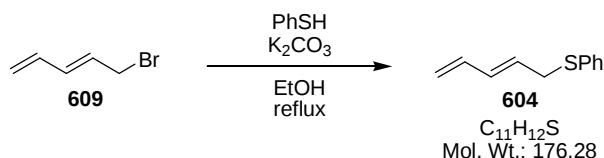
IR (film), ν (cm^{-1}) : 2897, 1453, 1077.

MS (ESI), m/z (%) : 351.1 (18), 339.1 (70), 307.1 (100) [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

VIII.3.6. Allylic sulfides preparation

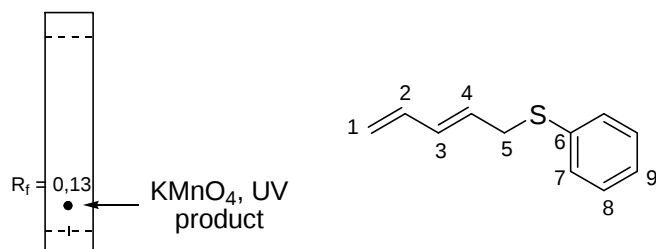
Allylic phenylsulfides synthesis from allylic halides

- ((*E*)-Penta-2,4-dienyl)(phenyl)sulfide (**604**)



A solution of thiophenol (9.83 g, 9.12 ml, 89.3 mmol, 1.5 eq.), allylic bromide **609** (8.75 g, 59.5 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (24.7 g, 178.5 mmol, 3 eq.) in EtOH (120 ml, 0.5 M) was heated to reflux for 3 h before it was cooled to ambient temperature. The resulting solution was concentrated under reduce pressure and the residual white solid was dissolved in water (100 ml). This aqueous solution was extracted with DCM (3 x 100 ml) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography (pure hexane) to give 9.23 g (88 %) of product **604**.

Chapter VIII. Experimental part



CAS number : [83333-89-5].

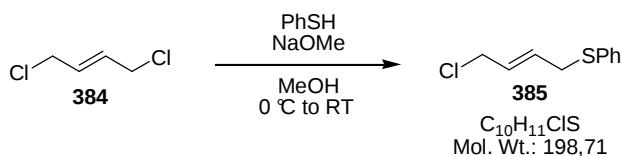
TLC : hexane.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.59 (2H, d, J = 6.6 Hz, H-5), 5.04 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-1), 5.13 (1H, d, J = 16.6 Hz, H-1'), 5.75 (1H, dt, J = 14.8, 7.4 Hz, H-4), 6.10 (1H, dd, J = 15.0, 10.4 Hz, H-3), 6.29 (1H, dt, J = 16.8, 10.2 Hz, H-2), 7.17-7.36 (5H, m, H-7, H-8 and H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 36.5 (C-5), 117.2 (C-1), 126.3 (C-9), 128.8 (C-7), 128.9 (C-4), 130.0 (C-8), 133.7 (C-3), 135.9 (C-6), 136.1 (C-2).

MS (CI), m/z (%) : 177.2 (60) [M+H]⁺, 141.3 (35), 67.1 (100).

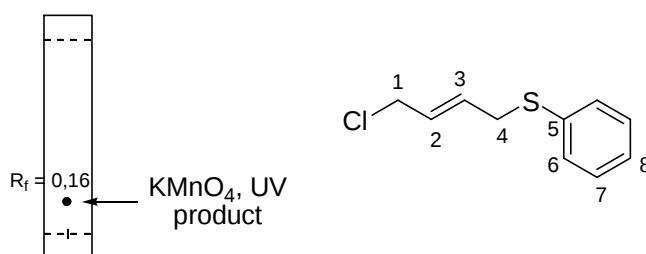
- ((E)-4-Chlorobut-2-enyl)(phenyl)sulfide (**385**)



To a solution of sodium methanolate (2.6 g, 48 mmol, 1.2 eq.) in MeOH (80 ml, 0.5 M) at 0 °C was slowly added thiophenol (5.29 g, 4.9 ml, 48 mmol, 1.2 eq.) and the resulting mixture was stirred for 20 min.

Chapter VIII. Experimental part

Dichlorobutene **384** (5 g, 4.24 ml, 40 mmol, 1 eq.) was then added dropwise and the solution was stirred for 30 min at 0 °C and 1.5 h at room temperature. At the end of the reaction, water (80 ml) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 80 ml). The combined organic layers were washed with brine (80 ml), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting slightly yellow oil was purified by flash chromatography (pure hexane) to give 4.5 g (57 %) of product **385**.



TLC : hexane.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.52 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, H-4), 3.97 (2H, d, *J* = 6.7 Hz, H-1), 5.66 (1H, dt, *J* = 15.0, 6.8 Hz, H-3), 5.83 (1H, dt, *J* = 15.0, 6.7 Hz, H-2), 7.20 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-8), 7.28 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-7), 7.33 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, H-6).

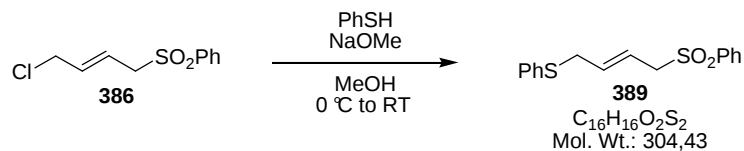
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 35.7 (C-4), 44.2 (C-1), 126.5 (C-8), 128.8 (C-2), 128.9 (C-7), 130.2 (C-6), 130.3 (C-3), 136.0 (C-5).

IR (film), ν (cm⁻¹) : 3057, 2920, 2849, 1666, 1582, 1479, 1438, 1265, 1088, 1024, 962.

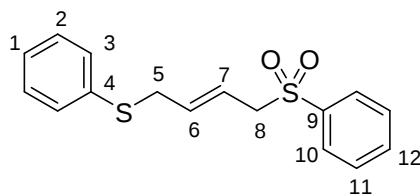
MS (APCI), *m/z* (%) : 163 (100) [M-(Cl)]⁺, 135 (65), 109 (66), 91 (24).

Chapter VIII. Experimental part

- 1-((*E*)-4-(Phenylsulfonyl)but-2-enylthio)benzene (**389**)



389 was prepared following the typical procedure described for **385** starting from 600 mg (2.6 mmol) of sulfone **386**. The resulting colorless oil was purified by flash chromatography (EP/Et₂O : 3/1) to give 412 mg (52 %) of product **389** as a white powder.

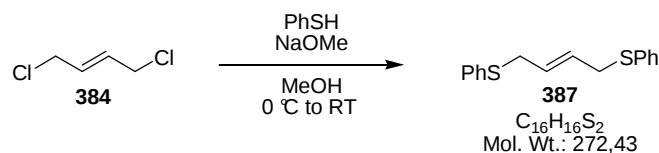


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.48 (2H, d, J = 6.0 Hz, H-5), 3.73 (2H, d, J = 6.5 Hz, H-8), 5.48-5.66 (2H, m, H-6 and H-7), 7.26-7.28 (5H, m, H-1, H-2 and H-3), 7.49 (2H, t, J = 7.6 Hz, H-11), 7.62 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-12), 7.76 (2H, d, J = 7.1 Hz, H-10).

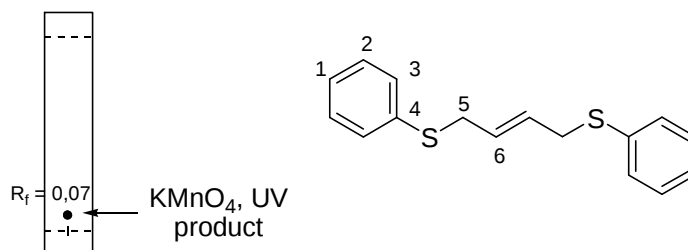
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 35.7 (C-5), 59.5 (C-8), 119.1 (C-7), 126.5 (C-6), 128.3, 128.9, 129.0 and 129.8 (C-2, C-3, C-10 and C-11), 133.6 (C-1), 135.2 (C-4), 135.8 (C-12), 138.2 (C-9).

MS (APCI), m/z (%) : 304.9 (20) [M+H]⁺, 282.2 (55), 163.1 (100), 135.1 (30), 130.1 (25).

- 1-((*E*)-4-(Phenylthio)but-2-enylthio)benzene (**387**)



387 was prepared following the typical procedure described for **385** but starting from 5 g (40 mmol) of **384** and using 2.4 eq. of sodium methanolate and of thiophenol. The resulting slightly yellow oil was purified by flash chromatography (pure hexane) to give 8.5 g (78 %) of product **387**.



CAS number : [6728-08-1].

TLC : hexane.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.48 (4H, dd, $J = 3.9, 1.8$ Hz, H-5), 5.62 (2H, ddd, $J = 5.7, 3.9, 1.8$ Hz, H-6), 7.15-7.30 (10H, m, H-1, H-2 and H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 36.0 (C-5), 126.2 (C-6), 128.7 (C-1), 128.8 (C-2), 129.9 (C-3), 135.8 (C-4).

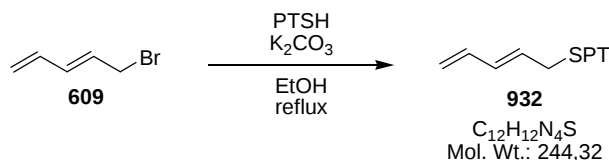
IR (film), ν (cm^{-1}) : 3045, 2916, 1570, 1479, 1437, 1223, 1070, 962.

MS (APCI), m/z (%) : 273 (19) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 163 (90), 135 (60), 109 (100).

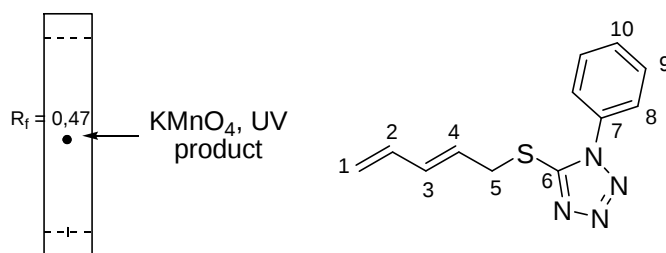
Chapter VIII. Experimental part

Allylic phenyltetrazolsulfides preparation from allylic halides

- 5-((*E*)-Penta-2,4-dienylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (**932**)



932 was prepared following the typical procedure described for **385**, starting from 27.2 mmole of allylic bromide **609** and using PTSH. The residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 6/1) to give 6.5 g (65 %) of product **932** as a colorless oil which crystallize below 0 °C.

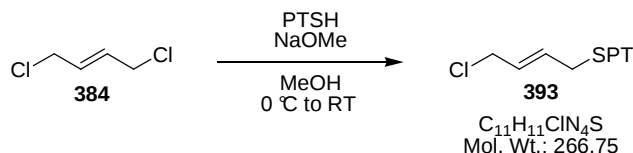


TLC : hexane/AcOEt = 3/1.

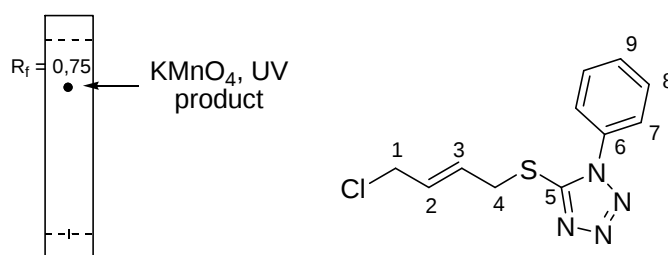
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 4.09 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 5.13 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-1), 5.25 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, H-1'), 5.85 (1H, dt, $J = 14.3, 7.4$ Hz, H-4), 6.23-6.41 (2H, m, H-2 and H-3), 7.54-7.58 (5H, m, H-8, H-9 and H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 35.3 (C-5), 118.9 (C-1), 123.8 (C-9), 126.3 (C-4), 129.8 (C-8), 130.1 (C-10), 133.2 (C-6), 135.6 (C-3), 135.9 (C-2), 153.4 (C-7).

- 5-((*E*)-4-Chlorobut-2-enylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (**393**)



To a solution of 1-Phenyltetrazole-5-thiol (PTSH, 7.84 g, 44 mmol, 1.1 eq.) in MeOH (40 ml, 1 M) at 0 °C was slowly added sodium methanolate (2.38 g, 44 mmol, 1.1 eq.) and the resulting mixture was stirred for 30 min. Dichlorobutene **384** (5 g, 4.24 ml, 40 mmol, 1 eq.) in MeOH (40 ml, 1 M) was then added dropwise over 1 h and the solution was stirred for 2 h at room temperature. At the end of the reaction, saturated NH_4Cl (80 ml) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 80 ml). The combined organic layers were washed with brine (80 ml), dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The resulting white solid was purified by flash chromatography (pure hexane then PE/AcOEt : 5/1) to give 5.26 g (50 %) of product **393**.



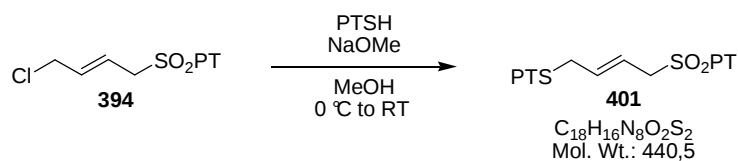
TLC : PE/AcOEt = 1/1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.98 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, H-4), 4.07 (2H, d, $J = 5.4$ Hz, H-1), 5.91-6.04 (2H, m, H-2 and H-3), 7.49-7.56 (5H, m, H-7, H-8 and H-9).

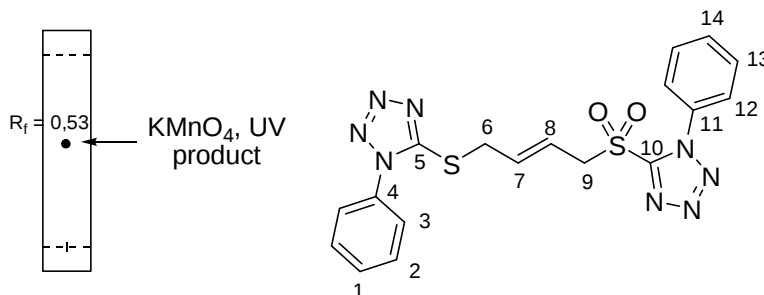
Chapter VIII. Experimental part

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 34.1 (C-4), 43.6 (C-1), 123.6 (C-7), 127.6 (C-2), 129.6 (C-8), 130.1 (C-3), 131.0 (C-9), 133.2 (C-6), 153.4 (C-5).

- 5-((*E*)-4-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfonyl)but-2-enylthio)-1-phenyl-1H-tetrazole (**401**)



401 was prepared following the typical procedure described for **393** and starting from 800 mg (2.68 mmol) of sulfone **394**. The crude brown solid was purified by flash chromatography (EP/AcOEt : 4/1) to give 1.1 g (87 %) of product **401**.



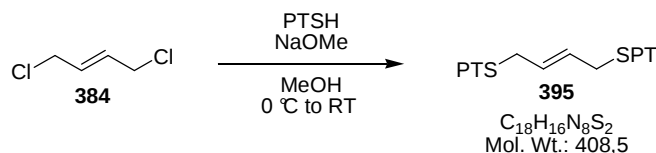
TLC : PE/AcOEt = 1/1.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.99 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-6), 4.39 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H-9), 5.93 (1H, dt, $J = 15.3, 7.3$ Hz, H-8), 6.16 (1H, dt, $J = 15.2, 7.0$ Hz, H-7), 7.51-7.70 (10H, m, H-1, H-2, H-3, H-12, H-13 and H-14).

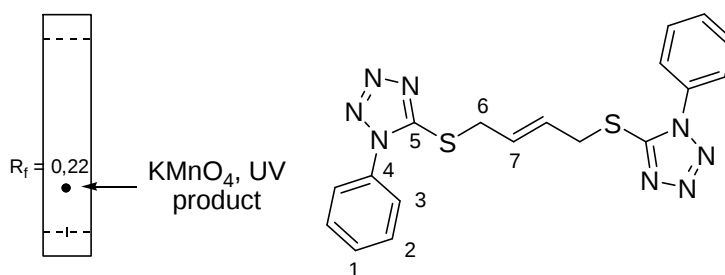
Chapter VIII. Experimental part

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 34.1 (C-6), 59.0 (C-9), 119.0 (C-8), 123.9 (C-2), 125.1 (C-13), 129.6 and 129.8 (C-3 and C-12), 130.2 (C-7), 131.4 (C-1), 132.8 and 133.3 (C-4 and C-11), 136.5 (C-14), 152.7 and 152.8 (C-5 and C-10).

- 5-((*E*)-4-(1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylthio)but-2-enylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (**395**)



395 was prepared following the typical procedure described for **393** but starting from 5 g (40 mmol) of **384** and using 2.4 eq. of sodium methanolate and of 1-phenyltetrazole-5-thiol. The resulting white solid was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 1/1) to give 11.8 g (72 %) of product **395**.



CAS number : [749250-47-3].

TLC : PE/AcOEt = 1/1.

Chapter VIII. Experimental part

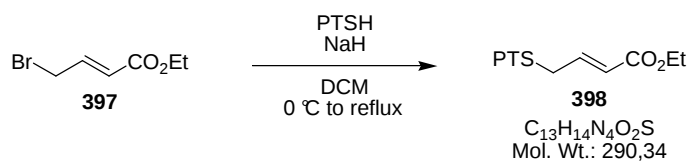
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.98 (4H, dd, $J = 4.1, 1.8$ Hz, H-6), 6.01 (2H, ddd, $J = 5.8, 4.0, 1.8$ Hz, H-7), 7.56-7.59 (10H, m, H-1, H-2 and H-3).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 34.3 (C-6), 124.0 (C-3), 129.9 (C-2), 130.3 (C-7), 131.3 (C-1), 133.6 (C-4), 153.5 (C-5).

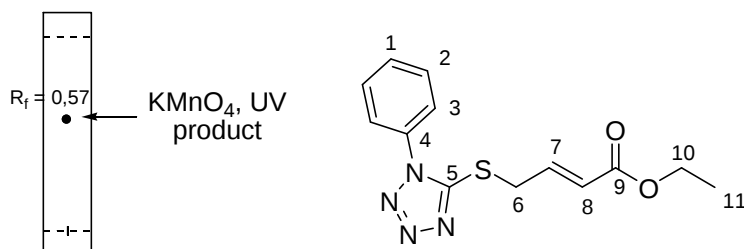
IR (film), ν (cm^{-1}) : 3070, 2991, 2933, 1595, 1497, 1383, 1236, 1090, 1014, 964.

MS (APCI), m/z (%) : 409 (50) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 262 (18), 231 (26), 150 (100).

- (*E*)-Ehyl 4-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-ylthio)but-2-enoate (**398**)



Sodium hydride (60 % in mineral oil, 1.87 g, 47 mmol, 1.2 eq.) was added in a few portions at 0 °C to a solution of 1-phenyltetrazole-5-thiol (PTSH, 7.65 g, 43 mmol, 1.1 eq.) in DCM (195 ml, 0.2 M). This mixture was stirred for 30 min at 0 °C and ester **397** (75 % purity, 10 g, 39.1 mmol, 1 eq.) was then added in one portion. The solution was heated at reflux for 3.5 h before it was cooled to room temperature and saturated NH_4Cl (150 ml) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2 x 150 ml). The combined organic layers were washed with brine (200 ml), dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography (hexane/ Et_2O = 2/1) to give 11 g (97 %) of product **398**.



TLC : hexane/Et₂O = 1/2

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz, H-11), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz, H-10), 4.58 (2H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz, H-6), 5.94 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-8), 6.65 (1H, dt, J = 11.2, 7.8 Hz, H-7), 7.53-7.58 (5H, m, H-1, H-2 and H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 14.1 (C-11), 33.4 (C-6), 60.5 (C-10), 123.7 (C-3), 125.3 (C-8), 129.8 (C-2), 130.2 (C-1), 133.3 (C-4), 140.1 (C-7), 153.1 (C-5), 165.4 (C-9).

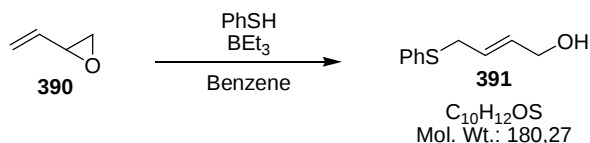
IR (film), ν (cm⁻¹) : 3055, 2983, 2931, 1717, 1655, 1597, 1499, 1387, 1265, 1151, 976.

MS (APCI), m/z (%) : 291 (71) [M+H]⁺, 245 (31), 113 (93), 85 (100).

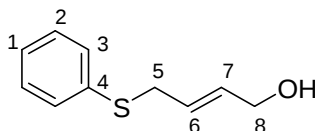
Chapter VIII. Experimental part

Allylic sulfide synthesis by conjugated addition

- (E)-4-(Phenylthio)but-2-en-1-ol (**391**)



To a solution of 1,3-diene monoxide **390** (1.4 g, 1.61 ml, 20 mmol, 1 eq.) and thiophenol (8.8 g, 8.2 ml, 80 mmol, 4 eq.) in benzene (100 ml, 0.2 M) at room temperature was added triethylborane (1 M in hexane, 40 ml, 2 eq.). This solution was stirred for 12 h at ambient temperature before water (80 ml) was added. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 80 ml) and the combined organic layers were washed with brine (80 ml), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography (hexane/Et₂O : 2/1) to give 3.12 g (87 %) of product **391**.



CAS number : [121666-84-0].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.54 (2H, d, *J* = 5.6 Hz, H-5), 4.04 (2H, d, *J* = 4.2 Hz, H-8), 5.65-5.80 (2H, m, H-6 and H-7), 7.15-7.41 (5H, m, H-1, H-2 and H-3).

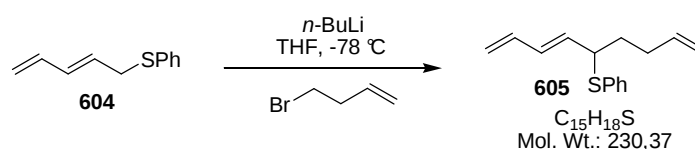
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 35.9 (C-5), 63.0 (C-8), 126.4 and 127.1 (C-1 and C-6), 128.8 (C-3), 130.0 (C-2), 132.4 (C-7), 135.7 (C-4).

MS (APCI), m/z (%) : 181 (10) $[M+H]^+$, 163 (100), 135 (65), 130 (60), 109 (55), 91 (24).

VIII.3.7. Alkylation reactions of allylic sulfides

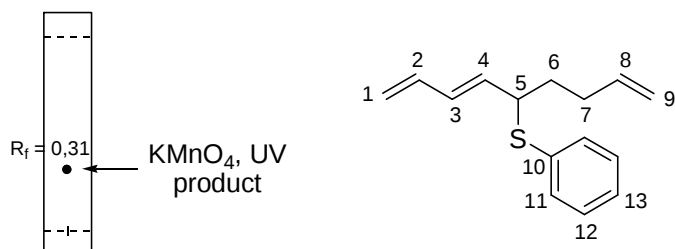
Typical procedure for the preparation of branched sulfide by alkylation of the allylic position

- ((*E*)-Nona-1,3,8-trien-5-yl)(phenyl)sulfane (**605**)



To a solution of sulfide **604** (1.32 g, 7.49 mmol, 1 eq.) in dry THF (50 ml, 0.15 M) at -78 °C was added dropwise *n*-buthyllithium (1.6 M in hexane, 5.15 ml, 8.24 mmol, 1.1 eq.). After 30 min, a solution of 4-bromobutene (1.21 g, 8.98 mmol, 1.2 eq.) in THF (25 ml) was added over 10 min. After 1 h at -78 °C, the mixture was allowed to warm to room temperature over 2 h. Saturated NH₄Cl (50 ml) was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 ml). The combined organic layers were washed with brine (50 ml) and dried over MgSO₄. The crude product was purified by flash chromatography (pure PE) to afford 1.52 g (88 %) of yellow oil.

Chapter VIII. Experimental part



TLC : pure hexane.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.64-1.87 (2H, m, H-6), 2.12-2.27 (2H, m, H-7), 3.61 (1H, dt, $J = 8.7, 6.2$ Hz, H-5), 4.97-5.08 (4H, m, H-1 and H-9), 5.55 (1H, dd, $J = 15.2, 9.1$ Hz, H-4), 5.71-5.82 (1H, m, H-8), 5.84 (1H, dd, $J = 14.9, 10.2$ Hz, H-3), 6.26 (1H, dt, $J = 17.0, 10.2$ Hz, H-2), 7.23-7.30 (3H, m, H-12 and H-13), 7.37 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-11).

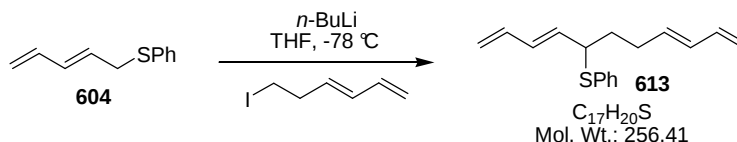
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 31.3 (C-7), 33.5 (C-6), 51.0 (C-5), 115.3 and 116.8 (C-1 and C-9), 127.2 (C-13), 128.6 (C-11), 132.1 (C-3), 133.2 (C-12), 134.2 (C-4), 136.4 (C-10), 136.2 and 137.5 (C-2 and C-8).

IR (film), ν (cm⁻¹) : 3074, 2916, 1689, 1639, 1583, 1479, 1439, 1088, 1000, 912, 738, 690.

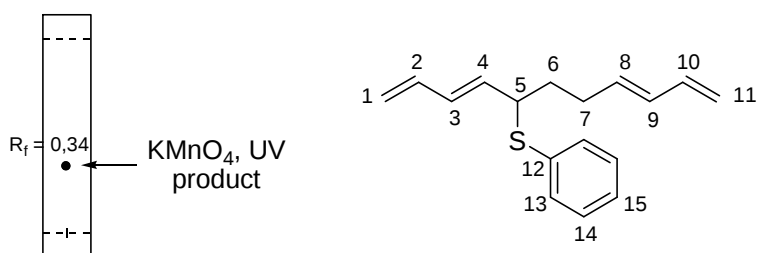
MS (CI), m/z (%) : 231.6 (25) [M+H]⁺, 230.4 (40) [M⁺], 121.3 (100), 93.2 (40), 79.1 (35).

HRMS (CI) : m/z : calcd. for C₁₅H₁₉S : 231.12075 ; found 231.12094.

- Phenyl((3*E*,8*E*)-undeca-1,3,8,10-tetraen-5-yl)sulfane (**613**)



613 was prepared following the typical procedure described for **605** using (*E*)-6-iodohexa-1,3-diene as electrophile and starting from 2.31 g (13.1 mmol) of sulfide **613**. The resulting oil was purified by flash chromatography (pure PE) to afford 2.62 g (78 %) of colorless oil.



TLC : pure PE.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.67-1.88 (2H, m, H-6), 2.15-2.28 (2H, m, H-7), 3.59 (1H, dt, $J = 8.6, 6.2$ Hz, H-5), 4.96-5.12 (4H, m, H-1 and H-11), 5.55 (1H, dd, $J = 15.2, 9.1$ Hz, H-4), 5.65 (1H, dt, $J = 15.2, 7.3$ Hz, H-8), 5.84 (1H, dd, $J = 15.0, 10.4$ Hz, H-3 or H-9), 6.06 (1H, dd, $J = 15.1, 10.4$ Hz, H-3 or H-9), 6.20-6.37 (2H, m, H-2 and H-10), 7.23-7.29 (3H, m, H-14 and H-15), 7.36 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H-13).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 30.1 (C-7), 33.8 (C-6), 51.0 (C-5), 115.3 and 116.9 (C-1 and C-11), 127.3 (C-15), 128.6 (C-13), 131.8 and

Chapter VIII. Experimental part

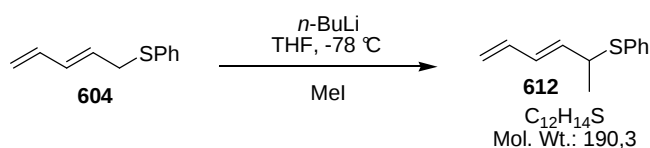
132.1 (C-3 and C-9), 133.2 (C-14), 133.6 and 134.1 (C-4 and C-8), 136.4 (C-12), 136.2 and 137.0 (C-2 and C-10).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3009, 2920, 1651, 1601, 1583, 1479, 1439, 1090, 1001, 899, 737, 690.

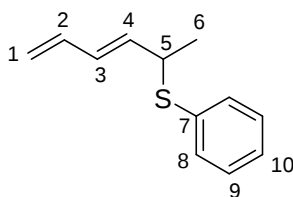
MS (CI), m/z (%) : 256.8 (50) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 191.0 (20), 147.1 (100), 67.0 (40).

HRMS (EI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{S}$: 256.12802 ; found 256.12789.

- ((*E*)-Hexa-3,5-dien-2-yl)(phenyl)sulfane (**612**)



612 was prepared following the typical procedure described for **605** using methyl iodide as electrophile and starting from 100 mg (0.57 mmol) of sulfide **612**. The resulting oil was purified by flash chromatography (pure PE) to afford 91 mg (84 %) of colorless oil.



CAS number : [129196-84-5].

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-6), 3.72-3.83 (1H, m, H-5), 5.00 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-1), 5.08 (1H, dd, J = 17.0, 1.5 Hz, H-1'), 5.67 (1H, dd, J = 15.1, 8.1 Hz, H-4), 5.90 (1H, dd,

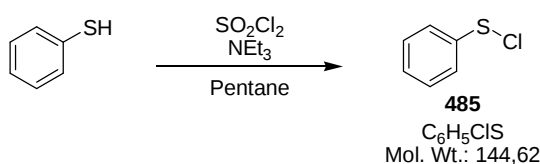
$J = 15.2, 10.3$ Hz, H-3), 6.26 (1H, dt, $J = 17.0, 10.2$ Hz, H-2), 7.20-7.40 (5H, m, H-8, H-9 and H-10).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 20.4 (C-6), 45.8 (C-5), 116.9 (C-1), 127.2 (C-10), 128.6 (C-8), 130.9 (C-3), 133.0 (C-9), 135.4 (C-4), 136.3 (C-2), 136.6 (C-7).

VIII.3.8. Allylic sulfoxides preparation

Preparation of benzensulfonyl chloride used in the synthesis of allylic sulfoxides

- Benzensulfonyl chloride (**485**)

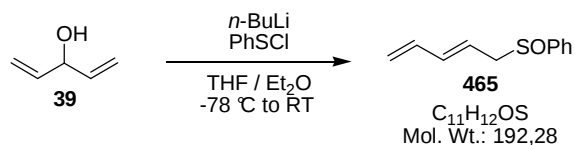


In a one-necked flask equipped with an addition funnel with a dry CaCl_2 tube was placed a solution of thiophenol **485** (4.72 g, 4.38 ml, 42.8 mmol, 1 eq.) in pentane (22 ml, 2 M) containing a catalytic amount of triethylamine (2-3 drops). At 0 °C sulfuryl chloride (6.3 g, 3.75 ml, 1.1 eq.) was carefully added. During the addition, a white crust appeared then dissolved to generate a red solution. At the end of the addition, the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and was stirred for 1 h. The pentane was then removed *in vacuo* and the product was isolated as dark red oil which did not require any further purification. PhSO_2Cl may be stored for a few days if kept protected from light and humidity.

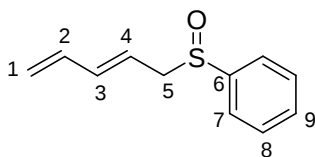
Chapter VIII. Experimental part

Typical procedure for allylic sulfoxides synthesis from allylic alcohols

- 1-((*E*)-Penta-2,4-dienylsulfinyl)benzene (**465**)



To a solution of divinylcarbinol **39** (2.5 g, 2.9 ml, 29.72 mmol, 1 eq.) in dry THF (125 ml, 0.2 M) at -10 °C was added dropwise *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 22.3 ml, 35.66 mmol, 1.2 eq.). After cooling to -78 °C, a solution of benzenesulfonyl chloride (4.3 g, 29.72 mmol, 1 eq.) in Et₂O (125 ml, 0.2 M) was slowly added over a period of 45 min. The mixture was stirred for 1.5 h at -78 °C before being allowed to warm to room temperature and was stirred for an additional 12 h period. Water (250 ml) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 100 ml). After washing the combined organic layers with brine (80 ml), the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 4/1) to afford 5.4 g (94 %) of sulfoxide **465** as a yellowish oil.



CAS number : [84230-76-2].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.54 (1H, dd, *J* = 12.6, 7.8 Hz, H-5), 3.61 (1H, dd, *J* = 12.6, 7.8 Hz, H-5'), 5.12 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-1), 5.18

Chapter VIII. Experimental part

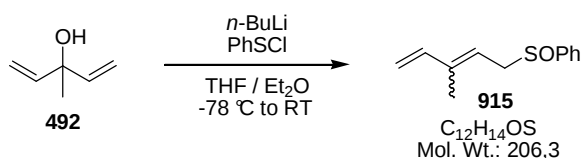
(1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-1'), 5.49 (1H, dt, $J = 15.3, 7.6$ Hz, H-4), 6.09 (1H, dd, $J = 15.3, 10.5$ Hz, H-3), 6.28 (1H, dt, $J = 16.8, 10.0$ Hz, H-2), 7.49-7.61 (5H, m, H-7, H-8 and H-9).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 60.5 (C-5), 118.9 (C-1), 120.0 (C-4), 124.4 (C-7), 129.0 (C-8), 131.1 (C-9), 135.7 (C-3), 139.2 (C-2), 143.1 (C-6).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3084, 2912, 1599, 1582, 1443, 1085, 1042, 1004, 909, 749.

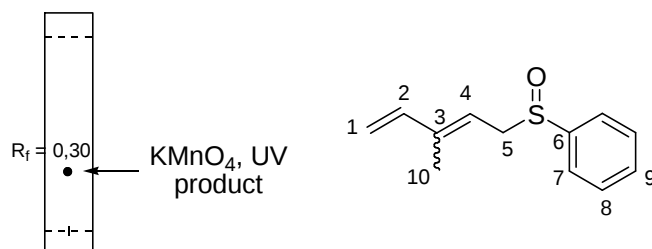
MS (EI), m/z (%) : 192 (8) [M^+], 126 (25), 125 (12), 97 (11), 77 (17), 67 (100).

- 1-(3-Methylpenta-2,4-dienylsulfinyl)benzene (**915**)



915 was prepared following the typical procedure described for **465** and starting from 20.4 mmole of alcohol **492**. The residue was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 4/1 then 1/1) to give 2.1 g (50 %) of **915** as a 3/1 mixture of the *E/Z* isomers.

Chapter VIII. Experimental part



TLC : hexane/AcOEt = 2/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) :

E isomer : 1.53 (3H, s, H-10), 3.70 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-5), 5.13 (1H, d, J = 10.5 Hz, H-1), 5.25 (1H, d, J = 16.8 Hz, H-1'), 5.36 (1H, t, J = 8.3 Hz, H-4), 6.34 (1H, dd, J = 17.0, 10.6 Hz, H-2), 7.49-7.61 (5H, m, H-7, H-8 and H-9).

Z isomer : 1.85 (3H, s, H-10), 3.70 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-5), 5.12 (1H, d, J = 10.9 Hz, H-1), 5.20 (1H, d, J = 17.0 Hz, H-1'), 5.37 (1H, t, J = 8.3 Hz, H-4), 6.45 (1H, dd, J = 17.2, 10.8 Hz, H-2), 7.49-7.61 (5H, m, H-7, H-8 and H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) :

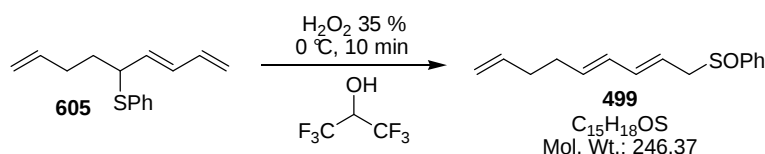
E isomer : 11.9 (C-10), 56.8 (C-5), 114.1 (C-1), 117.6 (C-4), 124.3 (C-7), 128.9 (C-8), 131.1 (C-9), 132.1 (C-3), 139.9 (C-2), 143.0 (C-6).

Z isomer : 19.9 (C-10), 55.6 (C-5), 115.7 (C-4), 116.6 (C-1), 124.3 (C-7), 128.9 (C-8), 131.1 (C-9), 132.1 (C-3), 143.6 (C-2), 143.0 (C-6).

Typical procedures for linear allylic sulfoxides synthesis from branched sulfides

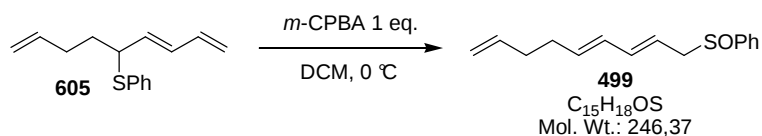
- 1-((2*E*,4*E*)-Nona-2,4,8-trienylsulfinyl)benzene (**499**)

Method A :



To a solution of sulfide **605** (100 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) in hexafluoropropan-2-ol (0.36 ml, 1.2 M) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ was added oxygenated water (35 % in water, 50 μl , 0.87 mmol, 2 eq.) in one portion and the reaction mixture was stirred for 10 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$. Saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.5 ml) was then added and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 0.5 ml) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure to provide 105 mg (quantitative) of yellow oil which did not require any further purification.

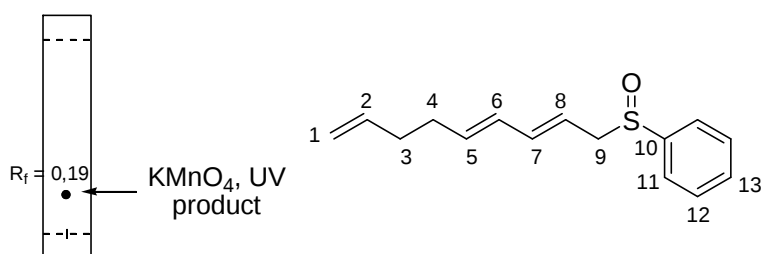
Method B :



To a solution of sulfide **605** (100 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) in dry DCM (1.8 ml, 0.24 M) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise a solution of *m*-CPBA (75 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) in dry DCM (2.7 ml, 0.16 M) and the milky solution was

Chapter VIII. Experimental part

stirred for 50 min at 0 °C. Saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 ml) was then added and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 3 ml) and the combined organic layers were washed with saturated NaHCO_3 (5 ml), brine (5 ml) and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude material was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O : 1/1) to provide 77 mg (73 %) of slightly yellow oil.



TLC : hexane/ Et_2O = 1/2.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 2.08-2.14 (4H, m, H-3 and H-4), 3.51 (2H, dd, J = 7.9, 3.6 Hz, H-9), 4.93 (1H, dd, J = 9.3, 1.2 Hz, H-1), 4.98 (1H, dd, J = 17.0, 1.4 Hz, H-1'), 5.31 (1H, ddd, J = 14.9, 9.2, 5.0 Hz, H-8), 5.58-5.81 (2H, m, H-2 and H-5), 5.92-6.07 (2H, m, H-6 and H-7), 7.44-7.48 (3H, m, H-12 and H-13), 7.53-7.57 (2H, m, H-11).

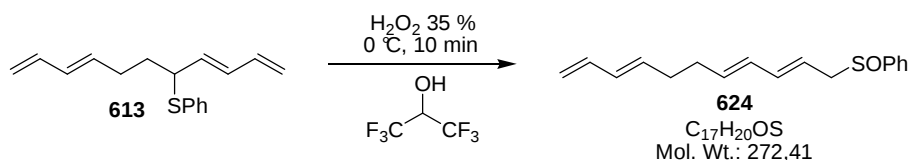
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 31.8 and 33.0 (C-3 and C-4), 60.6 (C-9), 114.8 (C-1), 116.8 (C-8), 124.2 (C-11), 128.8 (C-12), 129.3 (C-6), 130.9 (C-13), 135.8 (C-5), 137.7 (C-2), 138.8 (C-7), 142.9 (C-10).

MS (CI, CH_4), m/z (%) : 247.4 (45) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 205.3 (30), 126.2 (50), 121.2 (100).

HRMS (CI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{OS}$: 247.11566 ; found 247.11548.

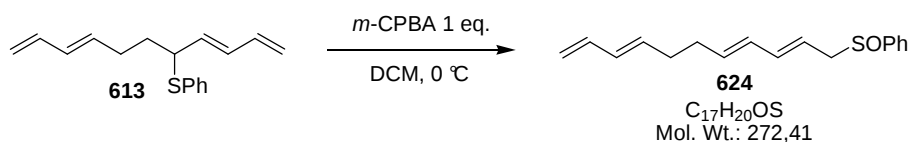
- 1-((2*E*,4*E*,8*E*)-Undeca-2,4,8,10-tetraenylsulfenyl)benzene (**624**)

Method A :



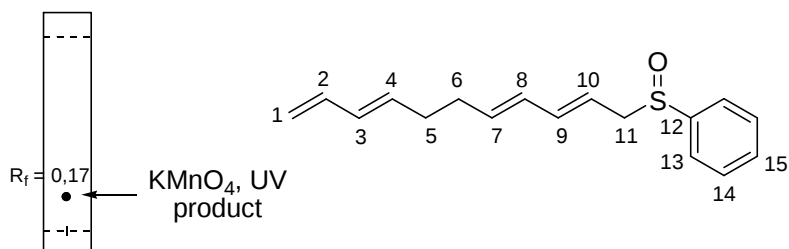
624 was prepared following the typical procedure described for **499** (Method A) but starting from 500 mg (1.95 mmol) of sulfide **613**. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 3/1) to afford 530 mg (quantitative) of colorless oil.

Method B :



624 was prepared following the typical procedure described for **499** (Method B) but starting from 100 mg (0.39 mmol) of sulfide **613**. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 1/1) to afford 72 mg (68 %) of colorless oil.

Chapter VIII. Experimental part



TLC : PE/AcOEt = 3/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 2.14-2.18 (4H, m, H-5 and H-6), 3.54 (2H, dd, $J = 7.6, 3.5$ Hz, H-11), 4.97 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-1), 5.10 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, H-1'), 5.34 (1H, dt, $J = 14.2, 7.7$ Hz, H-10), 5.63-5.68 (2H, m, H-4 and H-7), 5.95-6.10 (3H, m, H-3, H-8 and H-9), 6.30 (1H, dt, $J = 17.2, 9.9$ Hz, H-2), 7.49-7.51 (3H, m, H-14 and H-15), 7.57-7.59 (2H, m, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 31.9 and 32.1 (C-5 and C-6), 60.6 (C-11), 115.1 (C-1), 116.9 (C-10), 124.2 (C-13), 128.8 (C-14), 129.4 (C-8), 130.9 (C-15), 131.3 (C-3), 133.9 (C-4), 135.7 (C-7), 136.9 (C-2), 138.8 (C-9), 142.9 (C-12).

IR (film), ν (cm⁻¹) : 3008, 2918, 1651, 1443, 1085, 1043, 989, 899, 746.

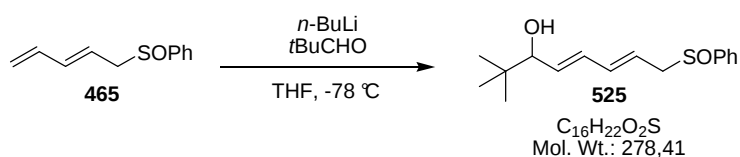
MS (CI), m/z (%) : 273.2 (60) [M+H]⁺, 147.2 (100), 119.1 (30), 67.0 (45).

HRMS (CI) : m/z : calcd. for C₁₇H₂₁OS : 273.13131 ; found 273.13180.

VIII.3.9. Condensation reactions of allylic sulfoxides

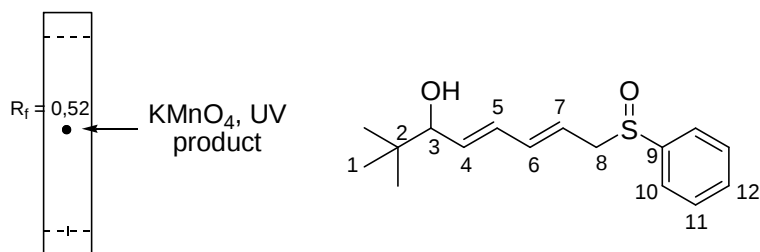
Typical procedure for the condensation of allylic sulfoxides with aldehydes and sigmatropic rearrangement

- (4*E*,6*E*)-2,2-Dimethyl-8-(phenylsulfinyl)octa-4,6-dien-3-ol (**525**)



n-BuLi (1.6 M in hexane, 1.8 ml, 2.9 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise to a solution of sulfoxide **465** (500 mg, 2.6 mmol, 1 eq.) in dry THF (10.5 ml, 0.25 M) at -78 °C. After stirring 20 min at -78 °C, a solution of pivalaldehyde (269 mg, 0.34 ml, 3.12 mmol, 1.2 eq.) in THF (2 ml) was slowly added over a period of 10 min. The mixture was stirred for 2.5 h at -78 °C, was allowed to warm to ambient temperature and the solution was poured onto saturated NH_4Cl (10 ml). The aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 10 ml), the combined organic layers were washed with brine (20 ml), the organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (DCM/AcOEt : 2/1) to afford 630 mg (87 %) of sulfoxide **525** as a 1/1 mixture of diastereoisomers.

Chapter VIII. Experimental part



CAS number : [1169782-61-9].

TLC : pure AcOEt.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.89 (18H, s, H-1a and H-1b), 1.77 (2H, bs, OHa and OHb), 3.49 (1H, dd, $J = 12.5, 7.5$ Hz, H-8a or H-8b), 3.51 (1H, dd, $J = 12.5, 7.5$ Hz, H-8a or H-8b), 3.56 (1H, dd, $J = 12.5, 7.5$ Hz, H-8a' or H-8b'), 3.58 (1H, dd, $J = 12.5, 7.5$ Hz, H-8a' or H-8b'), 3.74 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-3a and H-3b), 5.44 (1H, dt, $J = 14.6, 7.5$ Hz, H-7a or H-7b), 5.45 (1H, dt, $J = 14.6, 7.5$ Hz, H-7a or H-7b), 5.71 (1H, dd, $J = 14.7, 6.9$ Hz, H-4a or H-4b), 5.72 (1H, dd, $J = 14.7, 6.9$ Hz, H-4a or H-4b), 6.13 (1H, dd, $J = 14.4, 10.3$ Hz, H-6a or H-6b), 6.14 (1H, dd, $J = 14.4, 10.3$ Hz, H-6a or H-6b), 6.17 (2H, dd, $J = 14.4, 10.3$ Hz, H-5a and H-5b), 7.49-7.53 (6H, m, H-11a, H-12a, H-11b and H-12b), 7.57-7.61 (4H, m, H-10a and H-10b).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 25.6 (C-1), 35.2 (C-2), 60.6 (C-8), 80.1 (C-3), 119.2 (C-7), 124.3 (C-10), 129.0 (C-11), 130.3 and 130.4 (C-5a and C-5b), 131.1 (C-12), 135.2 (C-4), 138.2 (C-6), 142.9 (C-9).

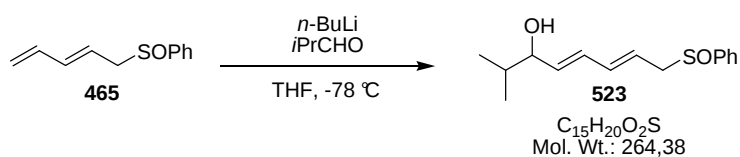
IR (film), ν (cm⁻¹) : 3405, 3056, 2866, 1654, 1582, 1477, 1444, 1085, 993, 747, 691.

Chapter VIII. Experimental part

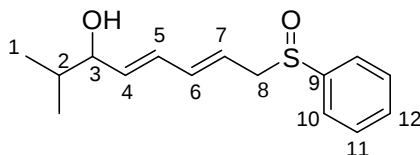
MS (EI), m/z (%) : 192 (4), 162 (32), 145 (59), 125 (44), 106 (58), 89 (92), 84 (100), 67 (61).

HRMS (CI) : m/z : calcd. for $C_{16}H_{23}O_2S$: 279.1419 ; found 279.1420.

- (4*E*,6*E*)-2-Methyl-8-(phenylsulfinyl)octa-4,6-dien-3-ol (**523**)



523 was prepared following the typical procedure described for **525** using *i*PrCHO as aldehyde and starting from 1 g (5.2 mmol) of sulfoxide **465**. The resulting oil was purified by flash chromatography (DCM/AcOEt : 2/1) to afford 1.28 g (93 %) of sulfoxide **523**.



CAS number : [1169782-63-1].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.87 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-1), 0.91 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-1'), 1.63-1.79 (1H, m, H-2), 1.77 (1H, bs, OH), 3.44-3.64 (2H, m, H-8), 3.79-3.91 (1H, m, H-3), 5.37-5.52 (1H, m, H-7), 5.66 (1H, dd, J = 14.4, 5.7 Hz, H-4), 6.11-6.22 (2H, m, H-5 and H-6), 7.44-7.62 (5H, m, H-10, H-11 and H-12).

Chapter VIII. Experimental part

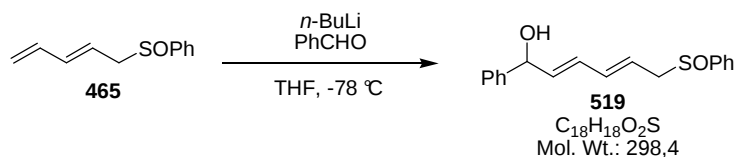
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 17.8 and 18.2 (C-1 and C-1'), 34.1 (C-2), 60.8 (C-8), 77.3 (C-3), 119.4 (C-7), 124.4 (C-10), 129.0 (C-11), 129.8 (C-5), 131.1 (C-12), 136.5 (C-4), 138.1 (C-6), 143.4 (C-9).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3511, 2960, 2866, 1654, 1585, 1477, 1306, 1147, 1085, 992, 73, 68.

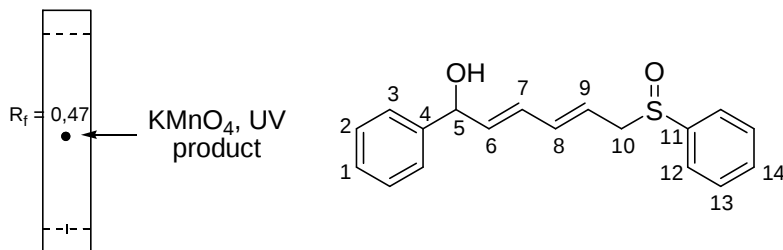
MS (EI), m/z (%) : 264 [M^+] (2), 165 (4), 145 (59), 126 (24), 106 (58), 89 (100), 77 (8), 61 (80), 57 (95).

HRMS (CI): No molecular peak.

- (2*E*,4*E*)-1-Phenyl-6-(phenylsulfinyl)hexa-2,4-dien-1-ol (**519**)



519 was prepared following the typical procedure described for **525** using benzaldehyde and starting from 2 g (10.4 mmol) of sulfoxide **465**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 2/1) to afford after evaporation 2.98 g (96 %) of sulfoxide **519**.



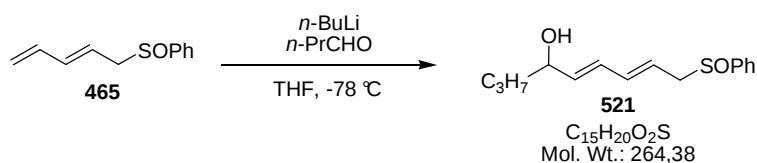
TLC : pure AcOEt.

Chapter VIII. Experimental part

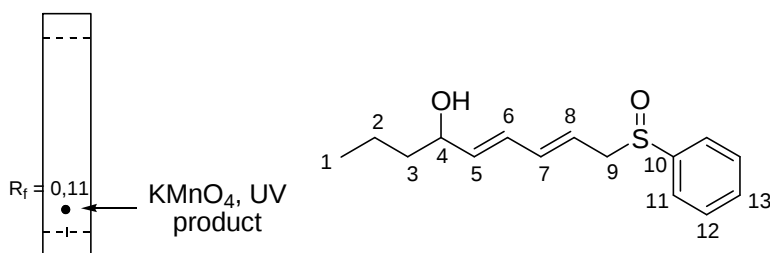
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.45-3.58 (2H, m, H-10), 5.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-5), 5.44 (1H, dt, $J = 15.3, 7.8$ Hz, H-9), 5.82 (1H, dd, $J = 15.0, 6.2$ Hz, H-6), 6.07 (1H, dd, $J = 15.1, 10.6$ Hz, H-8), 6.24 (1H, dd, $J = 15.1, 10.6$ Hz, H-7), 7.24-7.33 (5H, m, H-1, H-2 and H-3), 7.46-7.56 (5H, m, H-12, H-13 and H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 60.4 (C-10), 74.1 (C-5), 119.7 (C-9), 124.2 (C-12), 126.2 (C-3), 127.6 (C-1), 128.4 (C-2), 128.7 (C-7), 128.9 (C-13), 131.0 (C-14), 137.2 (C-6), 137.9 (C-8), 142.6 and 142.7 (C-4 and C-11).

- (5*E*,7*E*)-9-(Phenylsulfinyl)nona-5,7-dien-4-ol (**521**)



521 was prepared following the typical procedure described for **525** using butyraldehyde and starting from 1.64 g (8.5 mmol) of sulfoxide **465**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O : 1/1) to afford 2 g (89 %) of sulfoxide **521**.



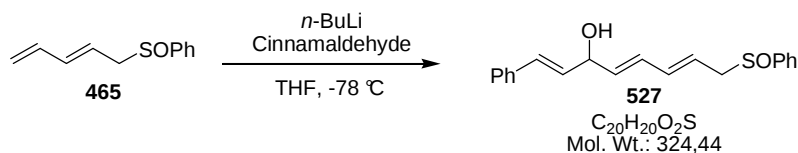
TLC : PE/ Et_2O = 1/1.

Chapter VIII. Experimental part

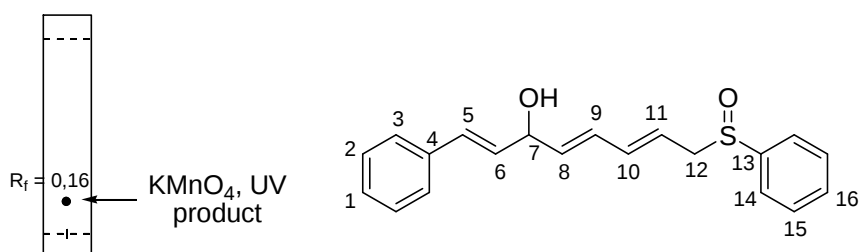
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-1), 1.31-1.60 (4H, m, H-2 and H-3), 3.49-3.63 (2H, m, H-9), 4.08-4.15 (1H, m, H-4), 5.43 (1H, dt, $J = 15.2, 7.7$ Hz, H-8), 5.68 (1H, dd, $J = 14.6, 6.4$ Hz, H-5), 6.03-6.20 (2H, m, H-6 and H-7), 7.49-7.51 (3H, m, H-12 and H-13), 7.56-7.59 (2H, m, H-11).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 13.9 (C-1), 18.3 (C-2), 39.1 (C-3), 60.3 (C-9), 71.4 (C-4), 118.6 (C-8), 124.1 (C-11), 128.1 (C-6), 128.8 (C-12), 130.9 (C-13), 138.2 (C-7), 138.5 (C-5), 142.5 (C-10).

- (1*E*,4*E*,6*E*)-1-Phenyl-8-(phenylsulfinyl)octa-1,4,6-trien-3-ol (**527**)



527 was prepared following the typical procedure described for **525** using cinnamaldehyde and starting from 250 mg (1.3 mmol) of sulfoxide **465**. The resulting oil was purified by flash chromatography (DCM/AcOEt : 2/1) to afford 190 mg (45 %) of sulfoxide **527**.



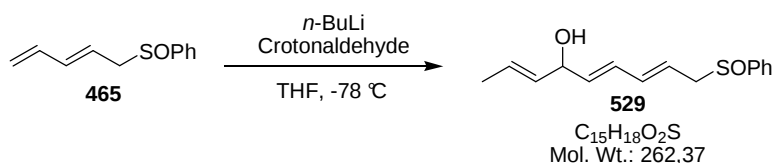
TLC : DCM/AcOEt = 2/1.

Chapter VIII. Experimental part

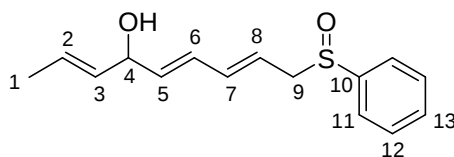
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.50-3.64 (2H, m, H-12), 4.82-4.86 (1H, m, H-7), 5.48 (1H, dt, $J = 15.3, 7.8$ Hz, H-11), 5.78 (1H, dd, $J = 14.9, 6.2$ Hz, H-8), 6.09-6.30 (3H, m, H-6, H-9 and H-10), 6.59 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-5), 7.25-7.39 (5H, m, H-1, H-2 and H-3), 7.49-7.52 (3H, m, H-15 and H-16), 7.57-7.60 (2H, m, H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 60.5 (C-12), 73.0 (C-7), 120.1 (C-11), 124.3 (C-14), 126.5 (C-3), 127.8 (C-1), 128.6 (C-2), 129.0 (C-15), 129.4 (C-6), 130.0 and 131.0 (C-9 and C-16), 131.1 (C-5), 135.8 (C-8), 136.4 (C-4), 137.9 (C-10), 142.9 (C-13).

- (2*E*,5*E*,7*E*)-9-(Phenylsulfinyl)nona-2,5,7-trien-4-ol (**529**)



529 was prepared following the typical procedure described for **525** using crotonaldehyde and starting from 400 mg (2.08 mmol) of sulfoxide **465**. The resulting oil was purified by flash chromatography (DCM/AcOEt : 2/1) to afford 135 mg (30 %) of sulfoxide **529**.



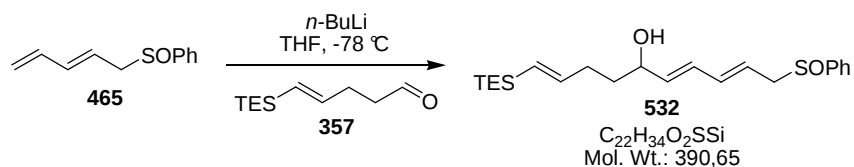
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.70 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-1), 3.50-3.63 (2H, m, H-9), 4.56-4.62 (1H, m, H-4), 5.41-5.53 and 5.63-5.82

Chapter VIII. Experimental part

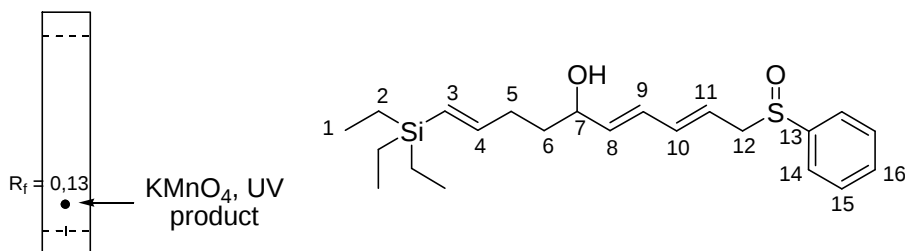
(4H, m, H-2, H-3, H-5 and H-8), 6.07-6.23 (2H, m, H-6 and H-7), 7.50-7.53 (3H, m, H-12 and H-13), 7.57-7.60 (2H, m, H-11).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 17.6 (C-1), 60.4 (C-9), 72.7 (C-4), 119.3 (C-8), 124.2 (C-11), 127.4 and 128.5 (C-2 and C-6), 128.9 (C-12), 131.0 (C-13), 132.1 (C-3), 136.7 (C-5), 138.1 (C-7), 142.7 (C-10).

- (1*E*,6*E*,8*E*)-1-(Triethylsilyl)-10-(phenylsulfinyl)deca-1,6,8-trien-5-ol (**532**)



532 was prepared following the typical procedure described for **525** using aldehyde **357** and starting from 5 g (26 mmol) of sulfoxide **465**. The resulting oil was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 2/1) to afford 7 g (70 %) of sulfoxide **532**.



TLC : hexane/AcOEt = 2/1.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.54 (6H, q, $J = 7.9$ Hz, H-2), 0.92 (9H, t, $J = 7.9$ Hz, H-1), 1.57-1.73 (2H, m, H-6), 2.16-2.23 (3H, m, H-5

Chapter VIII. Experimental part

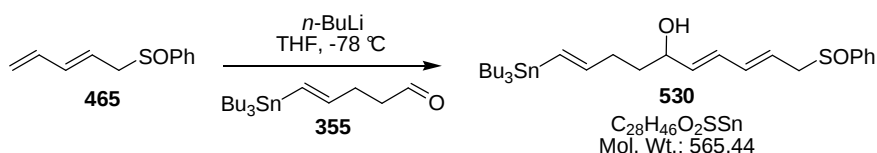
and OH), 3.49-3.63 (2H, m, H-12), 4.12-4.18 (1H, m, H-7), 5.39-5.50 (1H, m, H-11), 5.59 (1H, d, $J = 18.7$ Hz, H-3), 5.68 (1H, dd, $J = 13.4$, 6.3 Hz, H-8), 5.99-6.20 (3H, m, H-4, H-9 and H-10), 7.48-7.52 (3H, m, H-15 and H-16), 7.55-7.60 (2H, m, H-14).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.4 (C-2), 7.3 (C-1), 32.7 (C-5), 36.1 (C-6), 60.5 (C-12), 71.5 (C-7), 119.2 (C-11), 124.2 (C-14), 126.5 (C-3), 128.9 (C-15), 131.0 and 131.1 (C-9 and C-16), 138.0 and 138.1 (C-8 and C-10), 142.9 (C-13), 147.5 (C-4).

MS (APCI), m/z (%) : 391.0 (35) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 373.1 (80), 265.1 (75), 241.1 (80), 147.0 (100), 133.0 (75).

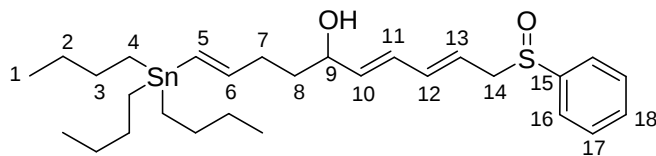
HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{NaSSi}$: 413.1946 ; found 413.1950.

- (1*E*,6*E*,8*E*)-1-(Tributylstannyl)-10-(phenylsulfinyl)deca-1,6,8-trien-5-ol (**530**)



530 was prepared following the typical procedure described for **525** using aldehyde **355** and starting from 540 mg (2.81 mmol) of sulfoxide **465**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 2/1) to afford 1.14 g (72 %) of sulfoxide **530**.

Chapter VIII. Experimental part

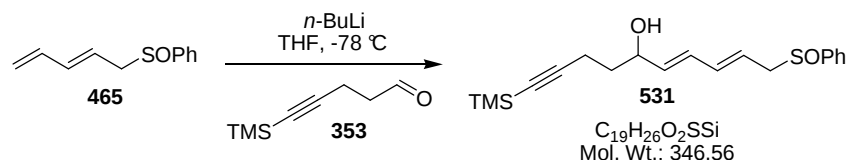


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.81-0.95 (15H, m, H-1 and H-4), 1.23-1.36 (6H, m, H-2 or H-3), 1.44-1.54 (6H, m, H-2 or H-3), 1.58-1.68 (2H, m, H-8), 2.18-2.21 (2H, m, H-7), 3.54-3.59 (2H, m, H-14), 4.10-4.17 (1H, m, H-9), 5.38-5.48 (1H, m, H-13), 5.68 (1H, dd, $J = 14.4$, 6.6 Hz, H-10), 5.89-6.01 (2H, m, H-5 and H-6), 6.05-6.20 (2H, m, H-11 and H-12), 7.48-7.52 (3H, m, H-17 and H-18), 7.55-7.59 (2H, m, H-16).

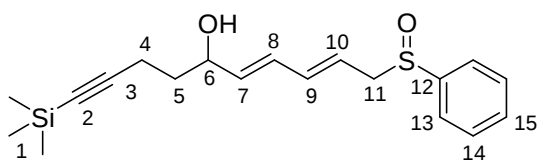
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 9.4 (C-4), 13.7 (C-1), 27.2 and 29.1 (C-2 and C-3), 33.6 (C-7), 36.2 (C-8), 60.3 (C-14), 71.6 (C-9), 119.1 (C-13), 124.2 (C-16), 128.1 and 128.6 (C-11 and C-12), 128.9 (C-17), 129.0 (C-5), 131.0 (C-18), 137.9 and 138.1 (C-10 and C-12), 142.7 (C-15), 148.3 (C-6).

MS (APCI), m/z (%) : 571.2 (18) $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{124}Sn), 569.2 (19) $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{122}Sn), 568.2 (32) $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{121}Sn), 567.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{120}Sn), 566.2 (49) $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{119}Sn), 565.2 (74) $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{118}Sn), 564.2 (23) $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{117}Sn), 563.2 (43) $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{116}Sn), 322.9 (70), 279.0 (95), 132.3 (65).

- (6*E*,8*E*)-1-(Trimethylsilyl)-10-(phenylsulfinyl)deca-6,8-dien-1-yn-5-ol (**531**)



531 was prepared following the typical procedure described for **525** using aldehyde **353** and starting from 4.35 g (22.6 mmol) of sulfoxide **465**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 1/1) to afford 6.51 g (83 %) of sulfoxide **531**.



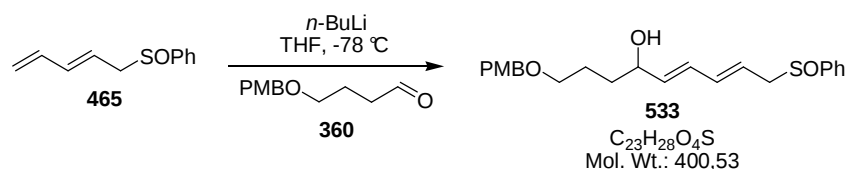
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.13 (9H, s, H-1), 1.67-1.75 (2H, m, H-5), 2.25-2.37 (2H, m, H-4), 2.51 (1H, bs, OH), 3.50-3.61 (2H, m, H-11), 4.20-4.28 (1H, m, H-6), 5.38-5.48 (1H, m, H-10), 5.66 (1H, dd, *J* = 14.6, 6.2 Hz, H-7), 6.07 (1H, dd, *J* = 14.8, 10.6 Hz, H-8 or H-9), 6.18 (1H, dd, *J* = 14.7, 10.6 Hz, H-8 or H-9), 7.48-7.51 (3H, m, H-14 and H-15), 7.53-7.58 (2H, m, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.0 (C-1), 16.0 (C-4), 35.5 (C-5), 60.3 (C-11), 70.7 (C-6), 85.0 (C-3), 106.6 (C-2), 119.2 (C-10), 124.2 (C-13), 128.7 (C-8), 128.9 (C-14), 131.0 (C-15), 137.4 (C-9), 138.0 (C-7), 142.5 (C-12).

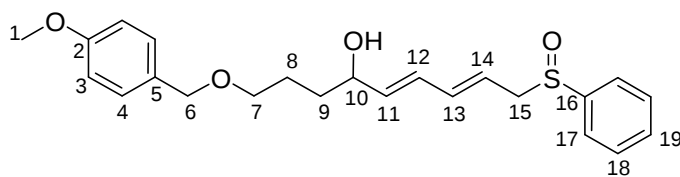
MS (APCI), *m/z* (%) : 354.4 (10), 338.3 (15), 282.3 (100), 163.2 (20).

Chapter VIII. Experimental part

- (5*E*,7*E*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-9-(phenylsulfinyl)nona-5,7-dien-4-ol (**533**)



533 was prepared following the typical procedure described for **525** using aldehyde **360** and starting from 2 g (10.4 mmol) of sulfoxide **465**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 2/1) to afford 2.83 g (68 %) of sulfoxide **533**.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.57-1.76 (4H, m, H-8 and H-9), 2.70 (1H, bs, OH), 3.48 (2H, t, $J = 5.6$ Hz, H-7), 3.56 (2H, dd, $J = 7.8$, 4.2 Hz, H-15), 3.80 (3H, s, H-1), 4.11-4.18 (1H, m, H-10), 4.45 (2H, s, H-6), 5.37-5.48 (1H, m, H-14), 5.67 (1H, dd, $J = 14.5$, 6.0 Hz, H-11), 6.05-6.21 (2H, m, H-12 and H-13), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-4), 7.49-7.53 (3H, m, H-18 and H-19), 7.57-7.60 (2H, m, H-17).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 25.9 (C-8), 34.7 (C-9), 55.2 (C-1), 60.6 (C-15), 70.0 (C-7), 71.7 (C-10), 72.7 (C-6), 113.8 (C-3), 119.1 (C-14), 124.3 (C-17), 128.5 (C-12), 129.0 and 129.3 (C-4 and C-18),

Chapter VIII. Experimental part

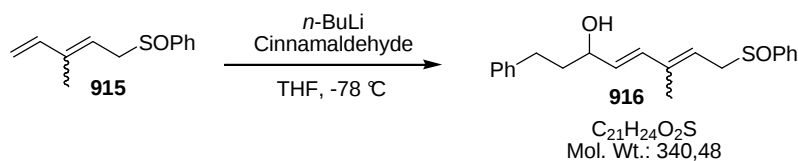
130.1 (C-5), 131.1 (C-19), 138.0 and 138.2 (C-11 and C-13), 142.9 (C-16), 159.2 (C-2).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3392, 2933, 2856, 1612, 1512, 1442, 1301, 1246, 1173, 1086, 1032, 991, 820, 748, 690.

MS (APCI), m/z (%) : 445.1 (15), 396.1 (20), 395.2 (100), 371.1 (25), 241.3 (35).

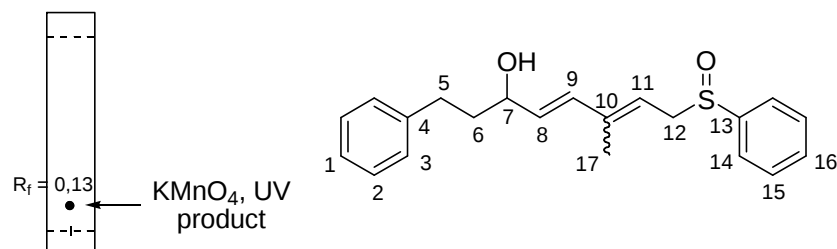
HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SNa}$: 423.16062 ; found : 423.16065.

- (4E)-6-Methyl-1-phenyl-8-(phenylsulfinyl)octa-4,6-dien-3-ol (**916**)



$n\text{-BuLi}$ (1.6 M in hexane, 0.36 ml, 0.58 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to a solution of sulfoxide **915** (3/1 *E/Z* mixture, 100 mg, 0.48 mmol, 1 eq.) in THF (1 ml, 0.5 M) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring 20 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of cinnamaldehyde (91 mg, 0.09 ml, 0.68 mmol, 1.4 eq.) in THF (0.1 ml) was slowly added over a period of 10 min. The mixture was stirred for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ then was allowed to warm at ambient temperature and the mixture was poured onto saturated NH_4Cl (2 ml). The aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 2 ml). The combined organic layers were washed with brine (5 ml), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 2/1) to afford 93 mg (60 %) of sulfoxide **916** as a 2.2/1 mixture of *E* and *Z* isomers.

Chapter VIII. Experimental part



TLC : hexane/AcOEt = 1/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) :

E isomer : 1.71-1.96 (5H, m, H-6 and H-17), 2.60-2.75 (2H, m, H-5), 3.69 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-12), 4.17 (1H, dt, $J = 12.7, 6.2$ Hz, H-7), 5.32 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, H-11), 5.68 (1H, dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, H-8), 6.20 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-9), 7.16-7.30 (5H, m, H-1, H-2 and H-3), 7.44-7.50 (3H, m, H-15 and H-16), 7.57-7.60 (2H, m, H-14).

Z isomer : 1.71-1.96 (5H, m, H-6 and H-17), 2.60-2.75 (2H, m, H-5), 3.71 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-12), 4.11 (1H, dt, $J = 12.5, 6.1$ Hz, H-7), 5.21 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, H-11), 5.76 (1H, dd, $J = 15.5, 6.3$ Hz, H-8), 6.28 (1H, d, $J = 15.4$ Hz, H-9), 7.16-7.30 (5H, m, H-1, H-2 and H-3), 7.44-7.50 (3H, m, H-15 and H-16), 7.57-7.60 (2H, m, H-14).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) :

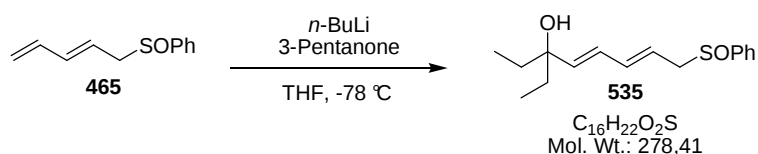
E isomer : 12.6 (C-17), 31.6 (C-5), 38.8 (C-6), 56.7 (C-12), 71.8 (C-7), 117.3 (C-11), 124.3 (C-14), 125.4-128.9 (C-1, C-2, C-3, C-15 and C-16), 131.0-135.4 (C-8, C-9 and C-10), 140.2-142.9 (C-4 and C-13).

Z isomer : 20.6 (C-17), 31.6 (C-5), 38.6 (C-6), 55.5 (C-12), 71.7 (C-7), 115.3 (C-11), 124.4 (C-14), 125.4-128.9 (C-1, C-2, C-3, C-15 and C-16), 131.0-135.4 (C-8, C-9 and C-10), 140.2-142.9 (C-4 and C-13).

MS (CI, CH₄), *m/z* (%) : 313.6 (35), 297.5 (30), 282.6 (25), 251.3 (20), 73.2 (40), 61.1 (100).

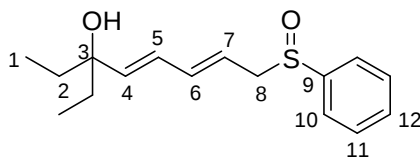
Alkylation of allylic sulfoxide by ketone and sigmatropic rearrangements

- (4*E*,6*E*)-3-Ethyl-8-(phenylsulfinyl)octa-4,6-dien-3-ol (**535**)



n-BuLi (1.6 M in hexane, 0.39 ml, 0.62 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to a solution of sulfoxide **465** (100 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) in THF (1 ml, 0.5 M) at -78 °C. After stirring 20 min at -78 °C, a solution of 3-pentanone (63 mg, 0.08 ml, 0.73 mmol, 1.4 eq.) in THF (0.3 ml) was slowly added over a period of 10 min. The mixture was stirred for 1.5 h at -78 °C then allowed to warm at ambient temperature and the mixture was poured onto saturated NH₄Cl (2 ml). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 2 ml). The combined organic layers were washed with brine (5 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 2/1) to afford 70 mg (50 %) of sulfoxide **535** as yellow oil.

Chapter VIII. Experimental part



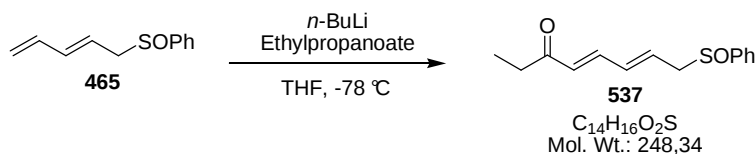
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.84 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, H-1), 1.54 (4H, q, $J = 7.6$ Hz, H-2), 3.57 (2H, dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz, H-8), 5.43 (1H, dt, $J = 15.3, 7.8$ Hz, H-7), 5.61 (1H, d, $J = 14.8$ Hz, H-4), 6.11 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz, H-5 or H-6), 6.18 (1H, dd, $J = 14.8, 10.5$ Hz, H-5 or H-6), 7.48-7.52 (3H, m, H-11 and H-12), 7.56-7.60 (2H, m, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 7.7 (C-1), 33.0 (C-2), 60.7 (C-8), 75.4 (C-3), 118.2 (C-7), 124.3 (C-10), 127.2 (C-5), 128.9 (C-11), 131.0 (C-12), 138.4 (C-6), 141.0 (C-4), 142.9 (C-9).

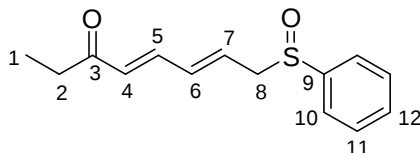
MS (CI), m/z (%) : 279.5 (10) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 252.8 (20), 251.2 (100), 249.7 (30), 57.1 (90).

Alkylation of allylic sulfoxide by ester and sigmatropic rearrangements

- (4E,6E)-8-(Phenylsulfinyl)octa-4,6-dien-3-one (**537**)



537 was prepared following the typical procedure described for **535** using ethylpropanoate. The resulting oil was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 3/1) to afford 87 mg (67 %) of sulfoxide **537**.



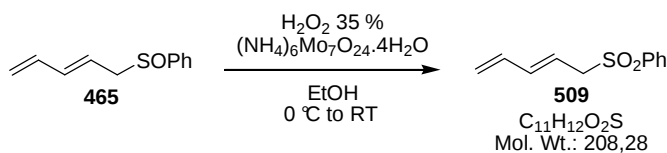
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.10 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H-1), 2.57 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, H-2), 3.53-3.63 (2H, m, H-8), 5.88 (1H, dt, $J = 15.4$, 7.8 Hz, H-7), 6.12 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-4), 6.21-6.33 (1H, m, H-6), 7.05 (1H, dd, $J = 15.6$, 10.8 Hz, H-5), 7.48-7.54 (3H, m, H-11 and H-12), 7.56-7.60 (2H, m, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 8.0 (C-1), 33.9 (C-2), 59.9 (C-8), 124.1 (C-10), 128.6 (C-7), 129.0 (C-11), 130.4 (C-4), 131.2 (C-12), 136.5 (C-6), 139.9 (C-5), 142.4 (C-9), 200.8 (C-3).

VIII.3.10. Allylic sulfones preparation

Typical procedure for the oxidation of allylic sulfoxides to allylic sulfones

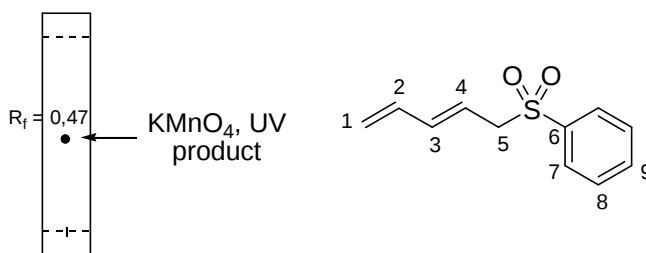
- 1-((*E*)-Penta-2,4-dienylsulfonyl)benzene (**509**)



Sulfoxide **465** (500 mg, 2.6 mmol, 1 eq.) was dissolved in EtOH (13 ml, 0.2 M) and cooled to 0 °C. In a separate flask, the molybdenum catalyst

Chapter VIII. Experimental part

(643 mg, 0.52 mmol, 0.2 eq.) was dissolved in oxygenated water (35 % in water, 1.04 ml, 4 eq.) at ambient temperature before it was cooled to 0 °C. This cold solution was added in one portion to the solution containing the sulfoxide and the resulting reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and 1.5 h at room temperature until the reaction was complete according to TLC. A 1/1 mixture of water and AcOEt (15 ml) was then added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 10 ml). The combined organic layers were washed with water (20 ml) and brine (20 ml), the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 5/1) to afford 477 mg (88 %) of sulfone **509** as a colorless oil which crystallize below 0 °C.



CAS number : [66761-84-0].

TLC : hexane/AcOEt = 2/1.

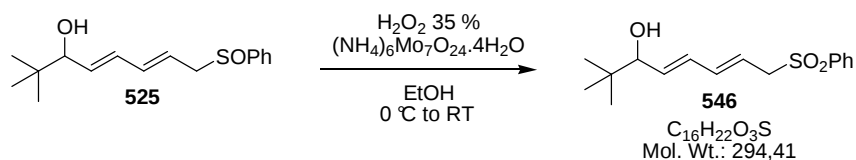
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.83 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, H-5), 5.16 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H-1), 5.17 (1H, d, *J* = 17.3 Hz, H-1'), 5.60 (1H, dt, *J* = 15.2, 7.6 Hz, H-4), 6.03 (1H, dd, *J* = 15.2, 10.5 Hz, H-3), 6.29 (1H, dt, *J* = 16.8, 10.3 Hz, H-2), 7.56 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-8), 7.66 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-9), 7.86 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-7).

Chapter VIII. Experimental part

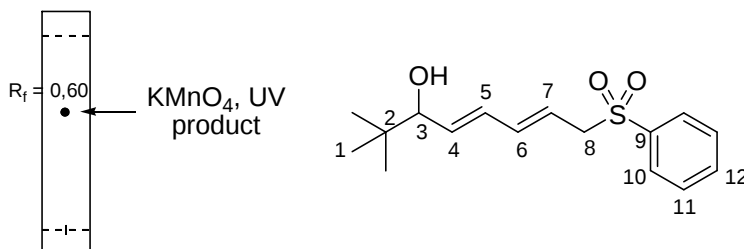
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 60.1 (C-5), 118.6 (C-4), 119.8 (C-1), 128.4 (C-7), 129.1 (C-8), 133.7 (C-9), 135.3 (C-3), 139.9 (C-2), 140.1 (C-6).

MS (APCI), m/z (%) : 209.1 (50) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 207.2 (25), 143.0 (100), 140.9 (25), 125.0 (20), 66.9 (40).

- (4*E*,6*E*)-2,2-Dimethyl-8-(phenylsulfonyl)octa-4,6-dien-3-ol (**546**)



546 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 3.19 g (11.46 mmol) of sulfoxide **525**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 5/1) to afford 2.57 g (76 %) of colorless oil.



CAS number : [1169782-65-3].

TLC : PE/AcOEt = 1/1.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.84 (9H, s, H-1), 1.77 (1H, bs, OH), 3.72 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H-3), 3.78 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H-8), 5.52 (1H, dt,

Chapter VIII. Experimental part

$J = 14.6, 7.7$ Hz, H-7), 5.68 (1H, dd, $J = 14.9, 6.9$ Hz, H-4), 5.99 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz, H-6), 6.16 (1H, dd, $J = 14.7, 10.5$ Hz, H-5), 7.51 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-11), 7.60 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-12), 7.81 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-10).

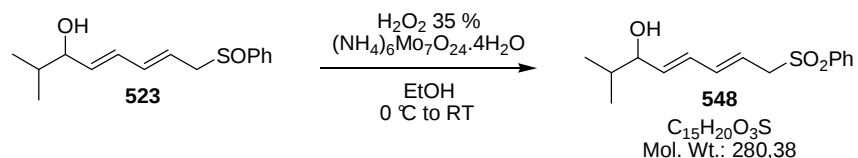
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 25.6 (C-1), 35.1 (C-2), 60.2 (C-8), 79.9 (C-3), 117.8 (C-7), 128.4 (C-11), 129.0 (C-10), 129.9 (C-5), 133.6 (C-12), 136.1 (C-4), 138.4 (C-9), 138.8 (C-6).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3524, 3064, 2868, 1654, 1585, 1477, 1447, 1317, 1147, 1085, 993, 732.

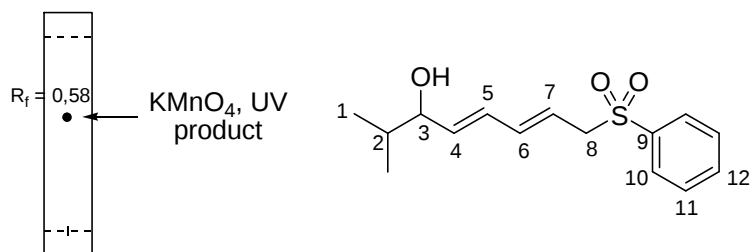
MS (CI, CH_4), m/z (%) : 295 (8) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 153 (40), 141 (36), 135 (21), 87 (30), 75 (100).

HRMS (CI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}$: 295.1366 ; found 295.1368.

- (4*E*,6*E*)-2-Methyl-8-(phenylsulfonyl)octa-4,6-dien-3-ol (**548**)



548 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 830 mg (3.14 mmol) of sulfoxide **523**. The resulting oil was purified by flash chromatography (DCM/AcOEt : 9/1) to afford 722 mg (82 %) of colorless oil.



CAS number : [1169782-67-5].

TLC : PE/AcOEt = 1/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.86 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-1), 0.90 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-1'), 1.61 (1H, bs, OH), 1.73 (1H, hept, J = 6.3 Hz, H-2), 3.61 (2H, d, J = 7.8 Hz, H-8), 3.89 (1H, t, J = 5.7 Hz, H-3), 5.55 (1H, dt, J = 15.0, 7.5 Hz, H-7), 5.65 (1H, dd, J = 15.3, 6.9 Hz, H-4), 6.02 (1H, dd, J = 14.7, 10.5 Hz, H-6), 6.18 (1H, dd, J = 14.7, 10.5 Hz, H-5), 7.55 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-11), 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz, H-12), 7.85 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-10).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 17.7 (C-1), 18.1 (C-1'), 33.9 (C-2), 60.2 (C-8), 77.0 (C-3), 117.8 (C-7), 128.4 (C-11), 128.9 (C-10), 129.2 (C-5), 133.6 (C-12), 137.3 (C-4), 138.5 (C-9), 138.8 (C-6).

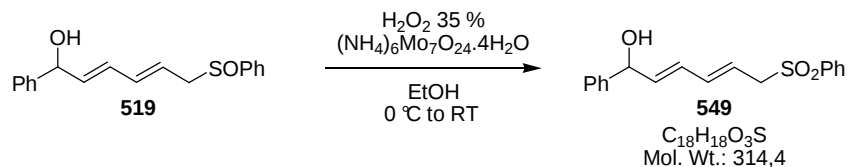
IR (film), ν (cm⁻¹) : 3515, 3064, 2873, 1734, 1585, 1447, 1307, 1148, 1085, 994, 734.

MS (CI, CH₄), m/z (%) : 279 (2) [M-H]⁺, 263 (4), 183 (44), 179 (18), 141 (6), 139 (40), 135 (21), 89 (100), 83 (18).

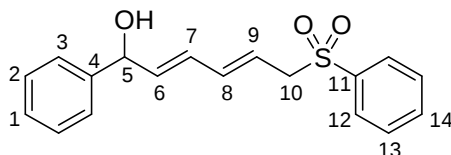
HRMS (CI) : m/z : calcd. for C₁₅H₂₁O₃S : 281.1200 ; found 281.1211.

Chapter VIII. Experimental part

- (2*E*,4*E*)-1-Phenyl-6-(phenylsulfonyl)hexa-2,4-dien-1-ol (**549**)



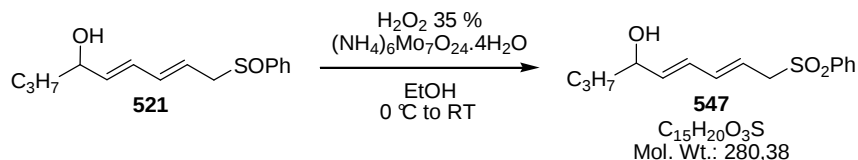
549 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 2.69 g (9 mmol) of sulfoxide **519**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 4/1 then 2/1) to afford after evaporation 2.5 g (88 %) of colorless oil.



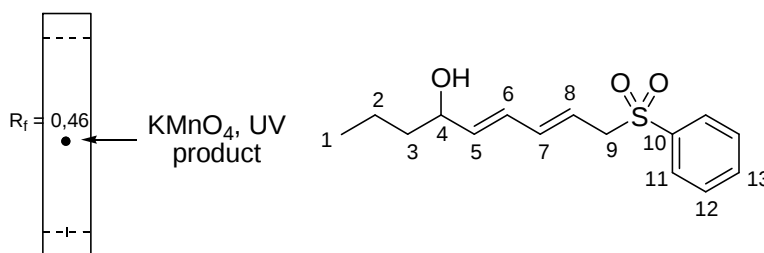
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.78 (2H, d, J = 7.6 Hz, H-10), 5.18 (1H, d, J = 6.1 Hz, H-5), 5.53 (1H, dt, J = 15.2, 7.6 Hz, H-9), 5.78 (1H, dd, J = 15.1, 6.1 Hz, H-6), 6.01 (1H, dd, J = 15.0, 10.6 Hz, H-8), 6.23 (1H, dd, J = 15.0, 10.6 Hz, H-7), 7.24-7.33 (5H, m, H-1, H-2 and H-3), 7.49 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-13), 7.59 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-14), 7.81 (2H, d, J = 7.3 Hz, H-12).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 59.9 (C-10), 73.9 (C-5), 118.2 (C-9), 126.1 (C-3), 127.5 (C-1), 128.1 (C-2), 128.2 (C-7), 128.3 (C-13), 128.9 (C-12), 133.6 (C-14), 137.7 (C-6), 138.1 (C-8), 138.4 (C-11), 142.3 (C-4).

- (5*E*,7*E*)-9-(Phenylsulfonyl)nona-5,7-dien-4-ol (**547**)



547 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 720 mg (2.75 mmol) of sulfoxide **521**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 4/1 then 2/1) to afford 600 mg (78 %) of colorless oil.



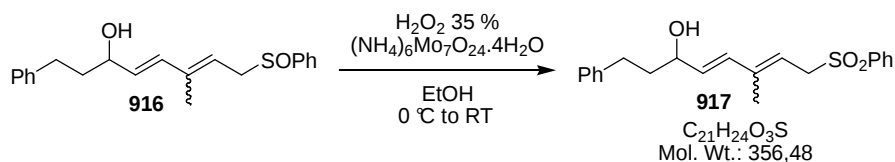
TLC : PE/Et₂O = 1/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.91 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H-1), 1.20-1.54 (4H, m, H-2 and H-3), 3.82 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, H-9), 4.13 (1H, dt, *J* = 12.2, 6.0 Hz, H-4), 5.55 (1H, dt, *J* = 15.1, 7.7 Hz, H-8), 5.66 (1H, dd, *J* = 14.9, 6.4 Hz, H-5), 6.04 (1H, dd, *J* = 14.8, 10.6 Hz, H-7), 6.17 (1H, dd, *J* = 14.9, 10.5 Hz, H-6), 7.54 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-12), 7.64 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-13), 7.85 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-11).

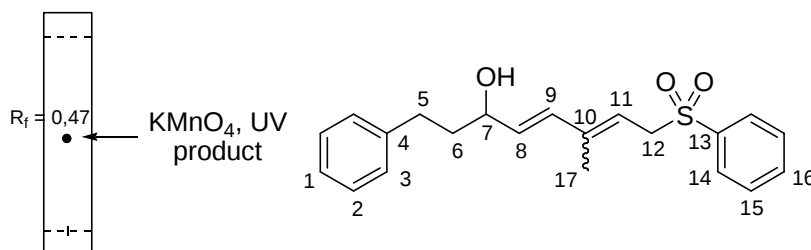
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 13.9 (C-1), 18.5 (C-2), 39.2 (C-3), 60.1 (C-9), 71.8 (C-4), 117.9 (C-8), 128.2 (C-6), 128.4 (C-12), 129.0 (C-11), 133.7 (C-13), 138.4 (C-10), 138.8 and 138.9 (C-5 and C-7).

Chapter VIII. Experimental part

- (4*E*)-6-Methyl-1-phenyl-8-(phenylsulfonyl)octa-4,6-dien-3-ol (**917**)



917 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 90 mg (0.26 mmol) of sulfoxide **916**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 3/1) to give 82 mg (88 %) of **917**, as a 2.2/1 mixture of the *E/Z* isomers.



TLC : hexane/AcOEt = 1/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) :

E isomer : 1.44 (3H, s, H-17), 1.63-1.93 (2H, m, H-6), 2.61-2.86 (2H, m, H-5), 3.93 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, H-12), 4.02-4.22 (1H, m, H-7), 5.44 (1H, t, $J = 8.3$ Hz, H-11), 5.68 (1H, dd, $J = 15.6, 6.6$ Hz, H-8), 6.22 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-9), 7.18-7.32 (5H, m, H-1, H-2 and H-3), 7.47-7.67 (3H, m, H-15 and H-16), 7.84-7.87 (2H, m, H-14).

Z isomer : 1.83 (3H, s, H-17), 1.63-1.93 (2H, m, H-6), 2.61-2.86 (2H, m, H-5), 3.95 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-12), 4.02-4.22 (1H, m, H-7), 5.35 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, H-11), 5.73 (1H, dd, $J = 15.4, 6.3$ Hz, H-8), 6.12 (1H, d, $J =$

Chapter VIII. Experimental part

15.5 Hz, H-9), 7.18-7.32 (5H, m, H-1, H-2 and H-3), 7.47-7.67 (3H, m, H-15 and H-16), 7.84-7.87 (2H, m, H-14).

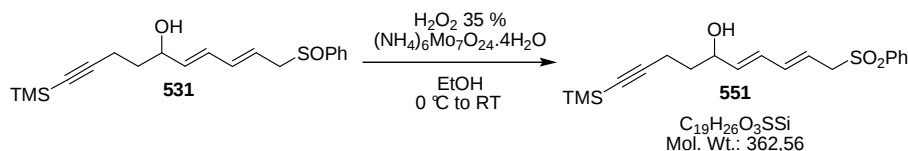
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) :

E isomer : 12.4 (C-17), 31.6 (C-5), 38.8 (C-6), 56.4 (C-12), 71.9 (C-7), 116.4 (C-11), 125.9 (C-1), 128.4-129.2 (C-2, C-3, C-14, C-15 and C-16), 133.3-135.9 (C-8, C-9 and C-10), 140.4-141.7 (C-4 and C-13).

Z isomer : 20.7 (C-17), 31.4 (C-5), 38.6 (C-6), 55.3 (C-12), 71.7 (C-7), 114.4 (C-11), 124.9 (C-1), 128.4-129.2 (C-2, C-3, C-14, C-15 and C-16), 133.3-135.9 (C-8, C-9 and C-10), 140.4-141.7 (C-4 and C-13).

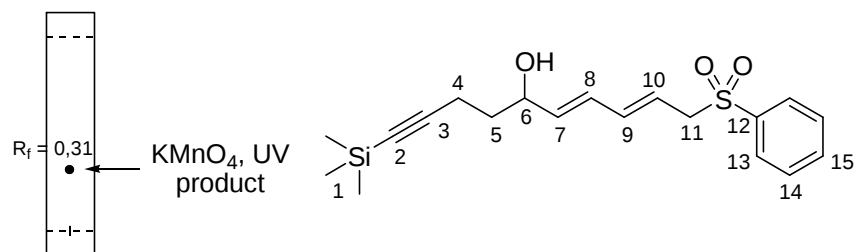
MS (CI, CH_4), m/z (%) : 356.1 (6) [M^+], 339.6 (20), 279.6 (20), 249.5 (65), 66.1 (40), 60.9 (100).

- (6*E*,8*E*)-1-(Trimethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)deca-6,8-dien-1-yn-5-ol (**551**)



551 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 7.84 g (22.63 mmol) of sulfoxide **531**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 2/1) to afford 6.3 g (77 %) of colorless oil.

Chapter VIII. Experimental part



TLC : PE/Et₂O = 1/2.

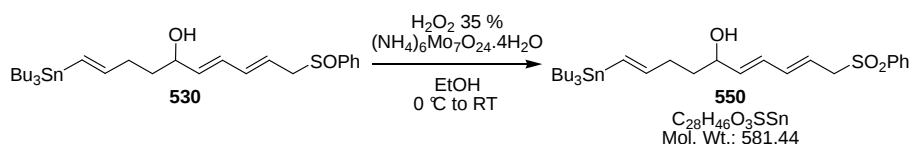
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.15 (9H, s, H-1), 1.72 (2H, q, J = 6.9 Hz, H-5), 2.04 (1H, bs, OH), 2.33 (2H, t, J = 6.9 Hz, H-4), 3.83 (2H, d, J = 7.7 Hz, H-11), 4.31 (1H, q, J = 6.2 Hz, H-6), 5.57 (1H, dt, J = 15.1, 7.7 Hz, H-10), 5.67 (1H, dd, J = 15.2, 6.1 Hz, H-7), 6.06 (1H, dd, J = 15.1, 10.6 Hz, H-8 or H-9), 6.22 (1H, dd, J = 15.2, 10.5 Hz, H-8 or H-9), 7.56 (2H, t, J = 7.4 Hz, H-14), 7.66 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-15), 7.86 (2H, d, J = 7.2 Hz, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.0 (C-1), 16.1 (C-4), 35.4 (C-5), 60.1 (C-11), 71.1 (C-6), 85.6 (C-3), 106.4 (C-2), 118.3 (C-10), 128.4 (C-13), 128.6 (C-8), 129.1 (C-14), 133.7 (C-15), 137.9 (C-9), 138.3 (C-12), 138.6 (C-7).

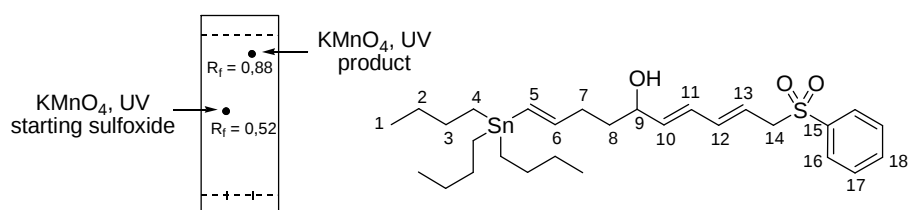
MS (APCI), m/z (%) : 417.1 (30), 363.1 (10) [M+H]⁺, 345.2 (100), 282.4 (20), 131.2 (25), 91.1 (20).

Chapter VIII. Experimental part

- (1*E*,6*E*,8*E*)-1-(Tributylstannyl)-10-(phenylsulfonyl)deca-1,6,8-trien-5-ol (**550**)



550 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 1.14 g (2 mmol) of sulfoxide **530**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 5/1) to afford 1.08 g (93 %) of slightly yellow oil.



TLC : PE/AcOEt = 1/1.

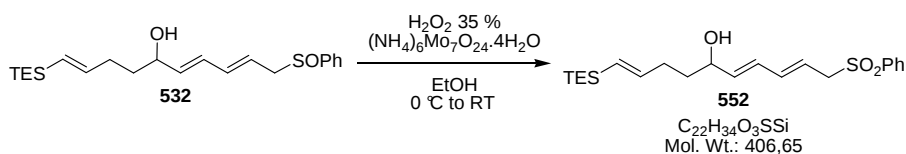
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.89 (9H, t, $J = 6.6$ Hz, H-1), 1.23-1.34 (6H, m, H-4), 1.44-1.52 (6H, m, H-2), 1.58-1.68 (8H, m, H-3 and H-8), 1.91 (1H, bs, OH), 2.17-2.20 (2H, m, H-7), 3.83 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-14), 4.11-4.19 (1H, m, H-9), 5.56 (1H, dt, $J = 15.3, 7.5$ Hz, H-13), 5.67 (1H, dd, $J = 14.4, 6.6$ Hz, H-10), 5.18-6.22 (4H, m, H-5, H-6, H-11 and H-12), 7.55 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-17), 7.65 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-18), 7.86 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, H-16).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 9.4 (C-4), 13.8 (C-1), 27.3 (C-2), 29.1 (C-3), 33.6 (C-7), 36.1 (C-8), 60.2 (C-14), 71.6 (C-9), 117.9 (C-13),

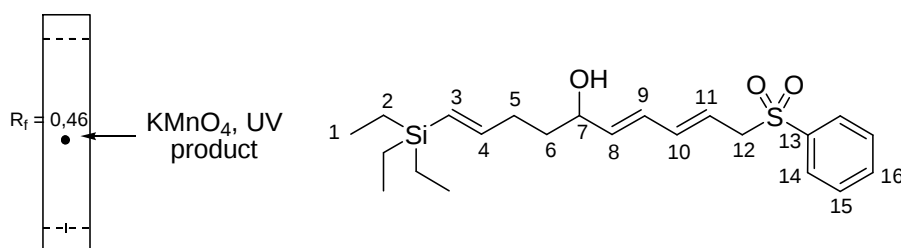
Chapter VIII. Experimental part

128.3 (C-16), 129.0 (C-17), 133.6 (C-18), 138.3 (C-15), 138.5 and 138.7 (C-11 and C-12), 148.2 (C-6).

- (1*E*,6*E*,8*E*)-1-(Triethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)deca-1,6,8-trien-5-ol (**552**)



552 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 6.4 g (16.4 mmol) of sulfoxide **532**. The resulting oil was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 5/1 to 2/1) to afford 6 g (89 %) of yellow oil.



TLC : PE/AcOEt = 2/1.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.55 (6H, q, $J = 8.0$ Hz, H-2), 0.92 (9H, t, $J = 7.9$ Hz, H-1), 1.64 (2H, m, H-6), 2.19 (2H, dt, $J = 14.6, 7.0$ Hz, H-5), 3.83 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H-12), 4.13-4.20 (1H, m, H-7), 5.52-5.63 (2H, m, H-3 and H-8), 5.67 (1H, dd, $J = 15.1, 7.2$ Hz, H-11), 5.98-6.10 (2H, m, H-4 and H-10), 6.18 (1H, dd, $J = 15.0, 10.4$ Hz, H-9), 7.55 (2H,

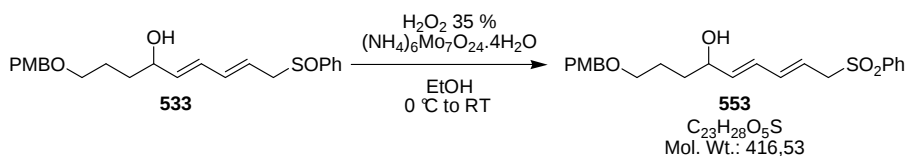
Chapter VIII. Experimental part

t, $J = 7.5$ Hz, H-15), 7.65 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-16), 7.86 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-14).

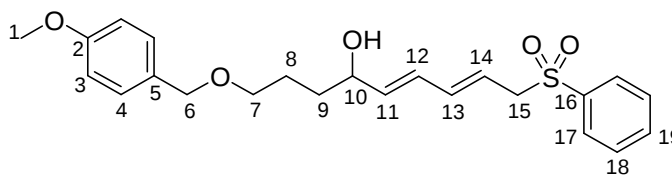
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.5 (C-2), 7.4 (C-1), 32.8 (C-5), 36.1 (C-6), 60.2 (C-12), 71.7 (C-7), 118.2 (C-11), 126.9 (C-3), 128.4 (C-14), 128.5 (C-9), 129.1 (C-15), 133.7 (C-16), 138.5 (C-13), 138.6 (C-8 and C-10), 147.3 (C-4).

MS (APCI), m/z (%) : 503.2 (40), 423.9 (15), 407.1 (20) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 405.1 (25), 396.4 (30), 257.1 (100), 125.0 (35).

- (5*E*,7*E*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-9-(phenylsulfonyl)nona-5,7-dien-4-ol (**553**)



553 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 2 g (5 mmol) of sulfoxide **533**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 3/1) to afford 1.2 g (58 %) of slightly yellow oil.



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.56-1.71 (4H, m, H-8 and H-9), 2.74 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, OH), 3.48 (2H, t, $J = 5.5$ Hz, H-7), 3.80 (3H, s,

Chapter VIII. Experimental part

H-1), 3.82 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, H-15), 4.11-4.18 (1H, m, H-10), 4.45 (2H, s, H-6), 5.53 (1H, dt, $J = 15.1, 7.6$ Hz, H-14), 5.66 (1H, dd, $J = 15.0, 5.9$ Hz, H-11), 6.04 (1H, dd, $J = 14.9, 10.6$ Hz, H-13), 6.18 (1H, dd, $J = 14.9, 10.6$ Hz, H-12), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-4), 7.54 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18), 7.64 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-19), 7.85 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-17).

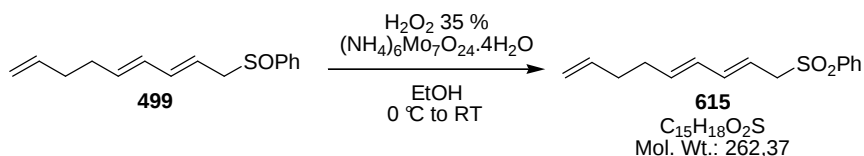
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 25.9 (C-8), 34.8 (C-9), 55.3 (C-1), 60.2 (C-15), 70.0 (C-7), 71.6 (C-10), 72.8 (C-6), 113.8 (C-3), 117.8 (C-14), 128.1 (C-12), 128.4 (C-17), 129.1 (C-18), 129.4 (C-4), 130.0 (C-5), 133.7 (C-19), 138.4 (C-16), 138.8 (C-11 and C-13), 159.2 (C-2).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3470, 2930, 2858, 1612, 1512, 1446, 1304, 1246, 1173, 1146, 1084, 1032, 991, 912, 818, 731.

MS (APCI), m/z (%) : 443.1 (25), 431.2 (15), 414.2 (30), 413.2 (100), 141.0 (65).

Elementary analysis for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$: calculated : C 66.32, H 6.78, S 7.70, found : C 63.78, H 6.54, S 7.30.

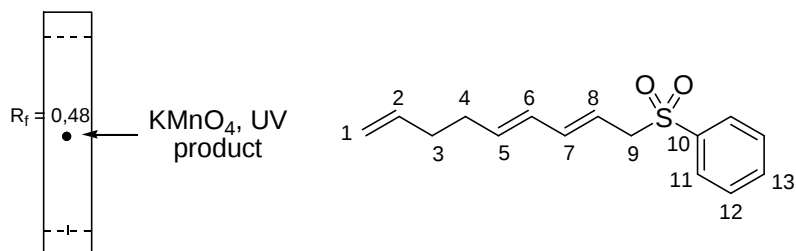
- 1-((2*E*,4*E*)-Nona-2,4,8-trienylsulfonyl)benzene (**615**)



615 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 122 mg (0.49 mmol) of sulfoxide **499**. The resulting oil was

Chapter VIII. Experimental part

purified by flash chromatography (hexane/Et₂O : 2/1) to afford 123 mg (95 %) of slightly yellow oil.



TLC : hexane/Et₂O = 1/2.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 2.12-2.18 (4H, m, H-3 and H-4), 3.80 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, H-9), 4.97 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-1), 5.01 (1H, d, *J* = 15.1 Hz, H-1'), 5.45 (1H, dt, *J* = 14.7, 7.7 Hz, H-8), 5.61-5.84 (2H, m, H-2 and H-5), 5.96-6.06 (2H, m, H-6 and H-7), 7.55 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H-12), 7.65 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-13), 7.86 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-11).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 31.9 and 33.0 (C-3 and C-4), 60.3 (C-9), 115.0 (C-1), 115.6 (C-8), 128.4 and 129.0 (C-11 and C-12), 133.6 (C-13), 129.1, 136.8, 137.7 and 139.6 (C-2, C-5, C-6 and C-7), 138.4 (C-10).

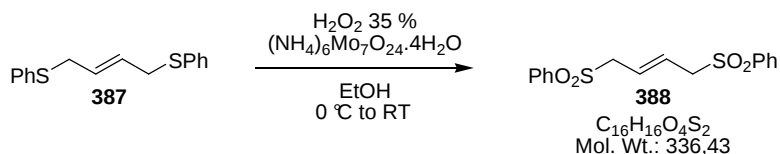
MS (CI), *m/z* (%) : 262.9 (75) [M+H]⁺, 124.9 (15), 121.0 (100), 93.0 (15).

HRMS (CI) : *m/z* : calcd. for C₁₅H₁₉O₂S : 263.11058 ; found 263.11087.

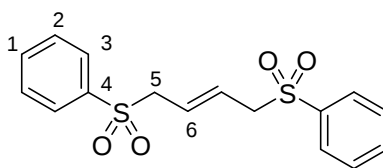
Chapter VIII. Experimental part

Allylic sulfones preparation by oxidation of allylic sulfides

- 1-((*E*)-4-(Phenylsulfonyl)but-2-enylsulfonyl)benzene (**388**)



388 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 700 mg (2.57 mmol) of sulfide **387** and using 6 eq. of oxygenated water. The crude slightly yellow solid did not require further purification and 830 mg (96 %) were obtained.



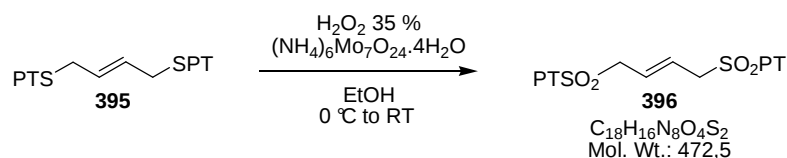
CAS number : [62384-73-0].

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.78 (4H, dd, $J = 4.3, 1.9$ Hz, H-5), 5.61 (2H, tt, $J = 4.3, 1.9$ Hz, H-6), 7.57 (4H, t, $J = 7.5$ Hz, H-2), 7.68 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-1), 7.84 (4H, d, $J = 7.2$ Hz, H-3).

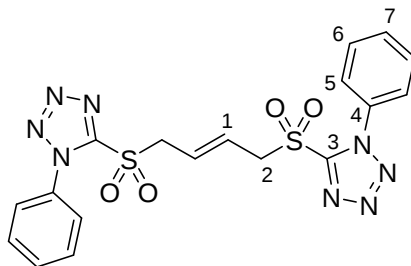
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 59.6 (C-5), 126.3 (C-6), 128.4 (C-3), 129.3 (C-2), 134.0 (C-1), 138.5 (C-4).

MS (APCI), m/z (%) : 368.9 (40), 337.6 (80) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 195.1 (100), 125.1 (45).

- 5-((*E*)-4-(1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfonyl)but-2-enylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (**396**)



396 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 1 g (2.45 mmol) of sulfide **395** and using 6 eq. of oxygenated water. The crude solid was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 2/1) to afford 520 mg (45 %) of a slightly yellow solid.



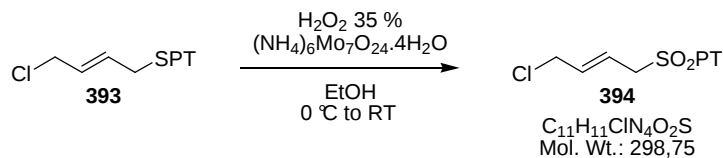
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 4.98 (4H, d, J = 6.0 Hz, H-2), 6.01 (2H, m, H-1), 6.61-7.63 (10H, m, H-5, H-6 and H-7).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 59.0 (C-2), 125.1 (C-5), 129.2 (C-1), 129.8 (C-6), 131.7 (C-7), 133.3 (C-4), 154.6 (C-3).

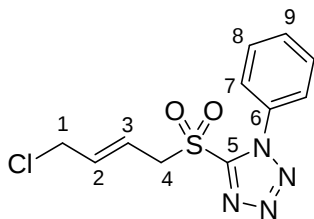
IR (film), ν (cm^{-1}) : 3061, 2924, 2853, 1626, 1595, 1578, 1497, 1344, 1146, 1013, 970, 762.

Chapter VIII. Experimental part

- 5-((*E*)-4-Chlorobut-2-enylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (**394**)



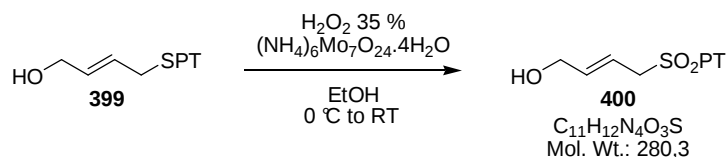
394 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 5.26 g (19.7 mmol) of sulfide **393** and using 5 eq. of oxygenated water. The resulting solid was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 4/1) to afford 3.24 g (55 %) of a slightly yellow solid.



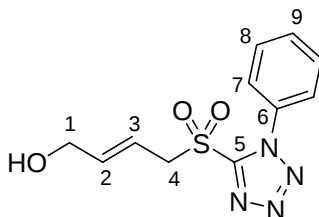
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 4.05 (2H, d, J = 6.3 Hz, H-4), 4.46 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-1), 5.88 (1H, dt, J = 15.2, 7.4 Hz, H-2), 6.14 (1H, dt, J = 15.2, 6.4 Hz, H-3), 7.59-7.69 (5H, m, H-7, H-8 and H-9).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 43.0 (C-1), 58.9 (C-4), 117.7 (C-3), 125.1 (C-8), 129.7 (C-7), 131.5 (C-9), 133.3 (C-6), 138.6 (C-2), 153.4 (C-5).

- (E)-4-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfonyl)but-2-en-1-ol (**400**)



400 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 5.4 g (21.7 mmol) of sulfide **399**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 1/1) to afford 5.5 g (91 %) of slightly yellow powder.



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 4.21 (2H, d, J = 4.5 Hz, H-4), 4.45 (2H, d, J = 7.4 Hz, H-1), 5.83 (1H, dt, J = 15.5, 7.4 Hz, H-2), 6.15 (1H, dt, J = 15.5, 4.6 Hz, H-3), 7.55-7.73 (5H, m, H-7, H-8 and H-9).

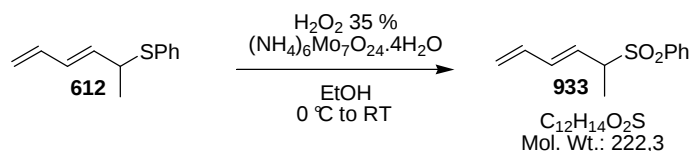
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 59.3 (C-4), 62.1 (C-1), 113.3 (C-3), 125.3 (C-8), 129.7 (C-7), 131.6 (C-9), 133.1 (C-6), 142.9 (C-2), 153.1 (C-5).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3400, 3065, 2916, 1670, 1595, 1497, 1339, 1148, 1090, 1014, 968, 762.

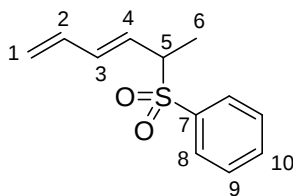
MS (APCI), m/z (%) : 281 (78) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 263 (30), 235 (100), 143 (32), 117 (35).

Chapter VIII. Experimental part

- 1-((*E*)-Hexa-3,5-dien-2-ylsulfonyl)benzene (**933**)



933 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 108 mg (0.57 mmol) of sulfide **612**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 2/1) to afford 118 mg (93 %) of colorless oil.



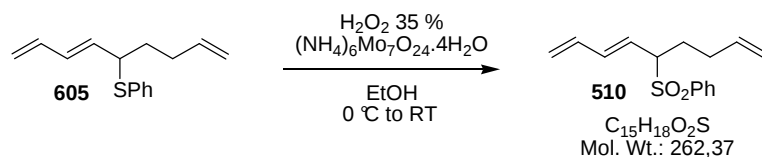
CAS number : [137905-62-5].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-6), 3.62-3.74 (1H, m, H-5), 5.04-5.09 (2H, m, H-1), 5.51 (1H, dd, J = 15.1, 8.0 Hz, H-4), 5.90 (1H, dd, J = 14.6, 10.7 Hz, H-3), 6.13-6.26 (1H, m, H-2), 7.46-7.58 (3H, m, H-9 and H-10), 7.73-7.88 (2H, m, H-8).

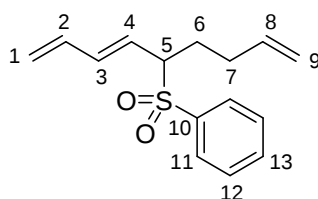
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 13.3 (C-6), 63.5 (C-5), 119.5 (C-1), 125.5 (C-4), 128.8 and 129.1 (C-8 and C-9), 133.6 (C-10), 135.4 (C-2), 137.1 (C-3), 137.3 (C-7).

MS (CI), m/z (%) : 223.3 (25) [M+H]⁺, 157.2 (90), 141.3 (100), 81.1 (90), 75.1 (85).

- 1-((*E*)-Nona-1,3,8-trien-5-ylsulfonyl)benzene (**510**)



510 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 200 mg (0.87 mmol) of sulfide **605**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 2/1) to afford 185 mg (81 %) of colorless oil.



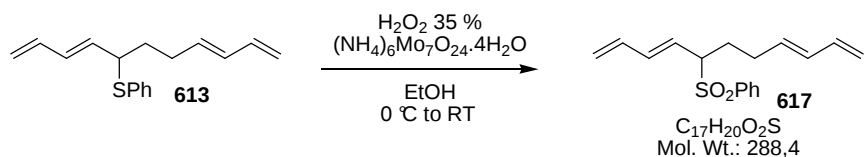
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.77 (1H, ddd, J = 11.1, 10.2, 4.3 Hz, H-6), 1.92-2.05 (1H, m, H-6'), 2.15-2.29 (2H, m, H-7), 3.52-3.60 (1H, m, H-5), 4.97-5.14 (4H, m, H-1 and H-9), 5.40 (1H, dd, J = 15.3, 9.5 Hz, H-4), 5.65-5.78 (1H, m, H-8), 5.91 (1H, dd, J = 15.2, 10.5 Hz, H-3), 6.21-6.34 (1H, m, H-2), 7.53 (2H, dd, J = 8.1, 6.7 Hz, H-12), 7.63 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-13), 7.81 (2H, d, J = 7.1 Hz, H-11).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 26.2 (C-6), 30.3 (C-7), 68.3 (C-5), 116.2 (C-9), 119.5 (C-1), 124.4 (C-3), 128.8 and 129.1 (C-11 and C-12), 133.6 and 135.3 (C-2 and C-13), 136.4 (C-4), 137.3 (C-10), 139.0 (C-8).

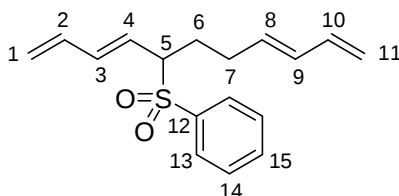
MS (CI), m/z (%) : 263.0 (20) [M+H]⁺, 143.1 (15), 121.3 (100), 93.1 (20), 79.0 (25).

Chapter VIII. Experimental part

- 1-((3*E*,8*E*)-undeca-1,3,8,10-tetraen-5-ylsulfonyl)benzene (**617**)



617 was prepared following the typical procedure described for **509** starting from 150 mg (0.59 mmol) of sulfide **613**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 3/1) to afford 130 mg (78 %) of colorless oil.



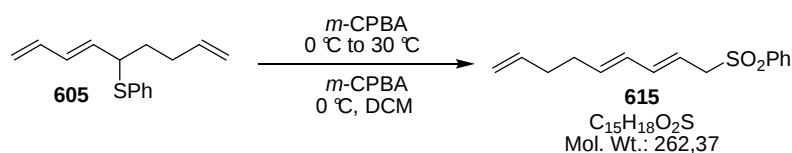
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.72-1.82 (1H, m, H-6), 1.97-2.07 (1H, m, H-6'), 2.18-2.29 (2H, m, H-7), 3.54 (1H, ddd, J = 10.1, 9.5, 2.7 Hz, H-5), 4.98-5.15 (4H, m, H-1 and H-11), 5.40 (1H, dd, J = 15.3, 9.5 Hz, H-4), 5.53-5.63 (1H, m, H-8), 5.92 (1H, dd, J = 15.4, 10.5 Hz, H-3), 6.01 (1H, dd, J = 15.0, 10.6 Hz, H-9), 6.22-6.34 (2H, m, H-2 and H-10), 7.53 (2H, t, J = 7.4 Hz, H-14), 7.63 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-15), 7.80 (2H, d, J = 7.1 Hz, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 26.6 (C-6), 29.2 (C-7), 68.4 (C-5), 115.9 (C-11), 119.6 (C-1), 124.4 (C-3), 128.8 and 129.1 (C-13 and C-14), 132.2, 132.5, 133.6, 135.3, 136.7, 139.1 (C-2, C-4, C-8, C-9, C-10 and C-15), 137.3 (C-12).

IR (film), ν (cm⁻¹) : 2923, 1689, 1446, 1304, 1146, 1084, 1005, 689.

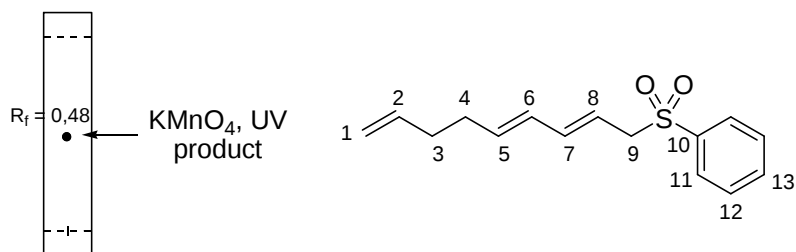
Typical procedure for the tandem oxidation/rearrangement/oxidation of branched sulfides to linear allylic sulfones

- 1-((2*E*,4*E*)-Nona-2,4,8-trienylsulfonyl)benzene (**615**)



To a solution of sulfide **605** (100 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) in DCM (1.8 ml, 0.25 M) at 0 °C was added a solution of freshly recrystallized *m*-CPBA (75 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) in DCM (2.7 ml, 0.16 M) over a period of 30 min. The resulting reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature over 1 h before it was heated to 30 °C for 1 h. The mixture was then cooled to 0 °C and a solution of freshly recrystallized *m*-CPBA (75 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) in DCM (2.7 ml, 0.16 M) was again added over a period of 30 min. The solution was stirred at 0 °C for 1 h before saturated Na₂S₂O₃ (5 ml) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 ml). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ (10 ml) and brine (10 ml), the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (PE/DCM/Et₂O : 7/1/1) to afford 105 mg (93 %) of sulfone **615** as a colorless oil.

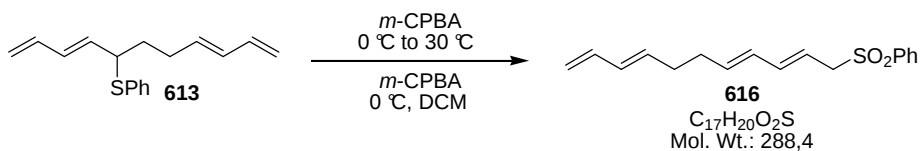
Chapter VIII. Experimental part



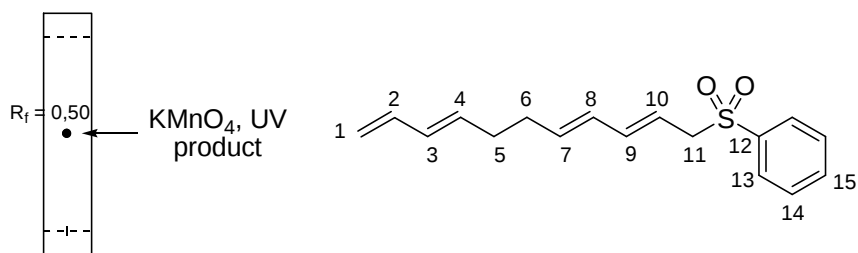
TLC : hexane/AcOEt = 2/1.

Analysis : cfr p. 542.

- 1-((2E,4E,8E)-Undeca-2,4,8,10-tetraenylsulfonyl)benzene (**616**)



616 was prepared following the typical procedure described for **615** starting from 300 mg (1.17 mmol) of sulfoxide **613**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/DCM/Et₂O : 7/1/1) to afford 320 mg (95 %) of colorless oil.



TLC : hexane/Et₂O = 1/2.

Chapter VIII. Experimental part

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 2.10-2.24 (4H, m, H-5 and H-6), 3.80 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, H-11), 4.99 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-1), 5.10 (1H, dd, $J = 16.9, 1.3$ Hz, H-1'), 5.46 (1H, dt, $J = 14.3, 7.5$ Hz, H-10), 5.60-5.70 (2H, m, H-4 and H-7), 5.95-6.09 (3H, m, H-3, H-8 and H-9), 6.30 (1H, dt, $J = 16.9, 10.2$ Hz, H-2), 7.55 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-14), 7.65 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-15), 7.86 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-13).

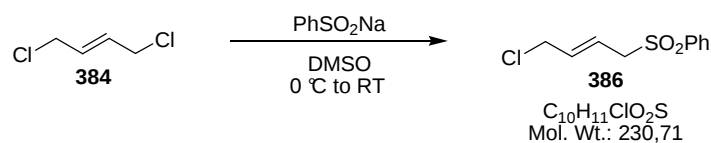
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 31.9 and 32.1 (C-5 and C-6), 60.3 (C-11), 115.2 (C-1), 115.7 (C-10), 128.4 and 129.0 (C-13 and C-14), 129.2 and 131.5 (C-3 and C-8), 133.6 and 133.9 (C-9 and C-15), 136.7, 137.0 and 139.6 (C-2, C-4 and C-7), 138.5 (C-12).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3462, 2922, 2852, 1718, 1689, 1446, 1306, 1146, 1084, 974, 735.

MS (APCI), m/z (%) : 336.8 (100), 321.0 (55), 305.0 (70), 287.1 (30), 145.1 (20).

Direct preparation of allylic sulfones from allylic halides

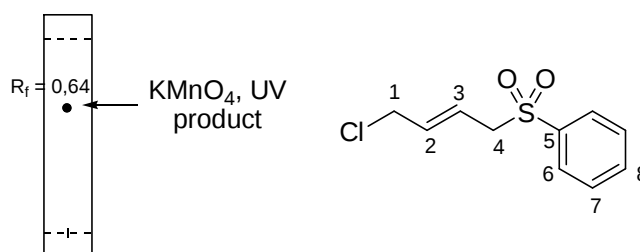
- 1-((*E*)-4-Chlorobut-2-enylsulfonyl)benzene (**386**)



To a solution of **384** (1.18 g, 1 ml, 9.44 mmol, 1 eq.) in DMSO (30 ml, 0.3 M) at 0 °C was added dropwise a solution of benzenesulfinic acid sodium salt (1.55 g, 9.44 mmol, 1 eq.) in DMSO (20 ml, 0.5 M). The reaction

Chapter VIII. Experimental part

mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 5 h. Water (50 ml) and Et₂O (50 ml) were added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 50 ml) and the combined organic layers were washed with brine (75 ml) and dried over MgSO₄. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 3/1) to afford 1.23 g (60 %) of colorless oil.



CAS number : [167971-65-5].

TLC : EP/AcOEt = 1/1

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.81 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-4), 3.98 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, H-1), 5.67 (1H, dt, *J* = 15.2, 6.2 Hz, H-2), 5.78 (1H, dt, *J* = 15.2, 7.0 Hz, H-3), 7.57 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H-7), 7.67 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-8), 7.87 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-6).

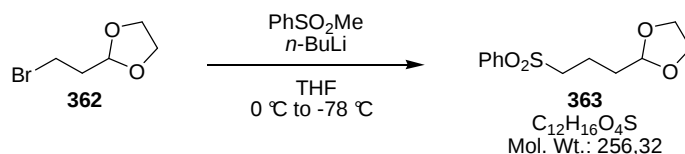
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 43.3 (C-1), 59.1 (C-4), 120.7 (C-3), 128.4 (C-6), 129.1 (C-7), 133.8 (C-8), 135.5 (C-2), 138.0 (C-5).

IR (film), ν (cm⁻¹) : 3061, 2922, 1585, 1447, 1306, 1149, 1086, 968, 731.

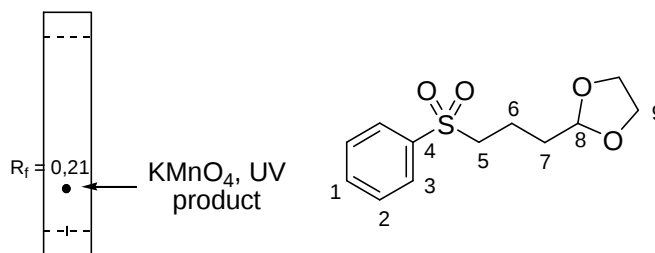
MS (APCI), *m/z* (%) : 233 (16) [M(³⁷Cl)+H]⁺, 231 (48) [M(³⁵Cl)+H]⁺, 195 (100), 143 (85), 125 (27).

Preparation of sulfones by nucleophilic addition of phenylmethanesulfone

- 2-(3-(Phenylsulfonyl)propyl)-1,3-dioxolane (**363**)



To a solution of phenylmethanesulfone **362** (6.24 g, 40 mmol, 1 eq.) in dry THF (100 ml, 0.4 M) at 0 °C was added dropwise *n*-buthyllithium (1.6 M in hexane, 26 ml, 40 mmol, 1 eq.). After 20 min, the temperature was lowered to -78 °C and a solution of 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane (7.48 g, 40 mmol, 1 eq.) in THF (10 ml, 4 M) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature over 3 h and was into cold, saturated NH_4Cl (100 ml). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 100 ml). The combined organic layers were washed with brine (150 ml) and dried over MgSO_4 . The crude product was purified by distillation (bp 59 °C at 0.04 mmHg) to afford 9 g (88 %) of colorless oil.



CAS number : [120447-87-2].

TLC : EP/AcOEt = 2/1

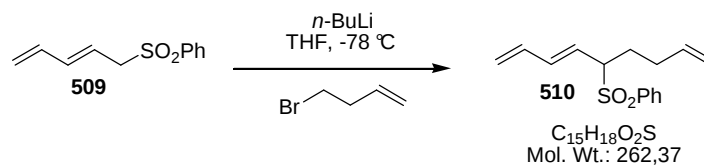
Chapter VIII. Experimental part

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.71-1.81 (2H, m, H-7), 1.81-1.91 (2H, m, H-6), 3.18 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, H-5), 3.79-3.93 (4H, m, H-9), 4.83 (1H, t, $J = 4.2$ Hz, H-8), 7.57 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-2), 7.66 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-1), 7.92 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H-3).

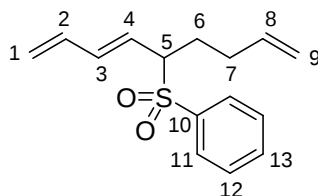
VIII.3.11. Alkylation reactions of allylic sulfones

Alkylation reactions of allylic sulfones

- 1-((*E*)-Nona-1,3,8-trien-5-ylsulfonyl)benzene (**510**)

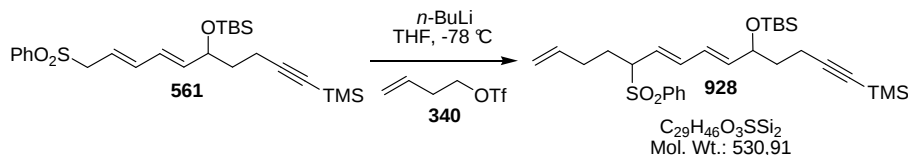


$n\text{-BuLi}$ (1.6 M in hexane, 0.39 ml, 0.62 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to a solution of sulfone **509** (108 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) in THF (1 ml, 0.5 M) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring 20 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a solution of bromobutene (100 mg, 0.73 mmol, 1.4 eq.) in THF (0.3 ml) was slowly added over a period of 10 min. The mixture was stirred for 1.5 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ then allowed to warm at ambient temperature and the mixture was poured onto saturated NH_4Cl (2 ml). The aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 2 ml). The combined organic layers were washed with brine (5 ml), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ Et_2O : 4/1) to afford 117 mg (86 %) of sulfone **510** as yellow oil.



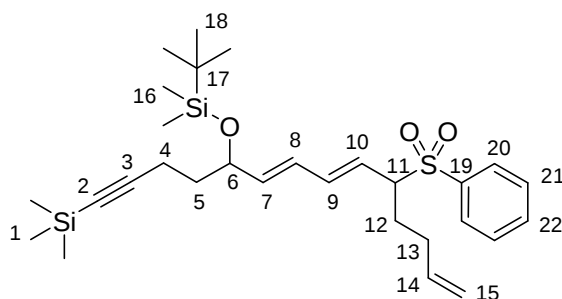
Analysis : cfr p. 549.

- (6*E*,8*E*)-1-(Trimethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)tetradeca-6,8,13-trien-1-yn-5-oxy-(*tert*-butyl) (**928**)



n-BuLi (1.6 M in hexane, 0.144 ml, 0.23 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise to a solution of sulfone **561** (100 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) in THF (1 ml, 0.2 M) at -78 °C. After stirring 20 min at -78 °C, a solution of triflate **340** (51 mg, 0.25 mmol, 1.2 eq.) in THF (0.1 ml) was slowly added over a period of 10 min. The mixture was stirred for 1 h at -78 °C then allowed to warm at ambient temperature and the mixture was poured onto saturated NH_4Cl (2 ml). The aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 2 ml). The combined organic layers were washed with brine (3 ml), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O : 5/1) to afford 52 mg (47 %) of sulfone **928** as a 1/1 mixture of diastereoisomers.

Chapter VIII. Experimental part

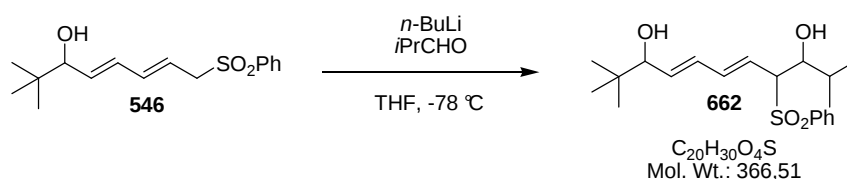


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.01-0.07 (6H, m, H-16), 0.15 and 0.16 (9H, s, H-1), 0.90 and 0.91 (9H, s, H-18), 1.62-2.36 (8H, m, H-4, H-5, H-12 and H-13), 3.50-3.59 (1H, m, H-11), 4.22-4.30 (1H, m, H-6), 5.01 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-15), 5.07 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, H-15'), 5.30-5.40 (1H, m, H-10), 5.54 (1H, ddd, $J = 15.2, 11.8, 6.3$ Hz, H-14), 5.65-5.91 (2H, m, H-7 and H-9), 6.09 (1H, dd, $J = 15.1, 10.7$ Hz, H-8), 7.52 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-21), 7.59-7.65 (1H, m, H-22), 7.79-7.82 (2H, m, H-20).

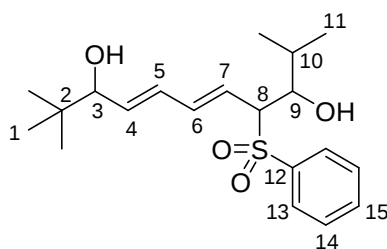
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : -4.8 (C-16), 0.1 (C-1), 15.8 (C-4), 18.2 (C-17), 26.1 (C-18), 26.3 (C-12), 30.4 (C-13), 36.7 (C-5), 68.6 (C-11), 71.0 and 71.3 (C-6a and C-6b), 85.1 (C-3), 106.8 (C-2), 116.2 (C-15), 123.6 and 123.8 (C-10a and C-10b), 128.0-129.2 (C-8, C-20, C-21), 128.5 133.5 (C-22), 136.5 (C-14), 138.0 and 138.7 (C-7 and C-9).

Condensation of 1,6-hydroxysulfones with aldehydes

- (4*E*,6*E*)-2,2,10-Trimethyl-8-(phenylsulfonyl)undeca-4,6-diene-3,9-diol (**662**)



n-BuLi (1.6 M in hexane, 1.56 ml, 2.5 mmol, 2.1 eq.) was added dropwise to a solution of sulfone **546** (350 mg, 1.19 mmol, 1 eq.) in THF (10 ml, 0.25 M) at -78 °C. After stirring 5 min at -78 °C, a solution of *i*PrCHO (90 mg, 1.25 mmol, 1.05 eq.) in THF (5 ml) was slowly added. The mixture was stirred for 6 h at -78 °C then allowed to warm at room temperature and the mixture was poured onto saturated NH₄Cl (15 ml). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 15 ml). The combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (DCM/AcOEt : 11/1) to afford 384 mg (87 %) of sulfone **662** as a mixture of four diastereoisomers.



CAS number : [1170158-76-5].

Chapter VIII. Experimental part

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) **Diastereoisomers a and b** : 0.73 (6H, d, J = 6.8 Hz, H-11), 0.81 (18H, s, H-1), 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz, H-11'), 1.56-1.72 (2H, m, H-10), 2.10 (2H, bs, OH), 3.56 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-8a or H-8b), 3.62 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-8a or H-8b), 3.65 (1H, d, J = 8.2 Hz, H-3a or H-3b), 3.70 (1H, d, J = 8.2 Hz, H-3a or H-3b), 3.96 (2H, bs, OH'), 4.06-4.13 (2H, m, H-9), 5.15 (1H, dd, J = 15.0, 10.0 Hz, H-7a or H-7b), 5.17 (1H, dd, J = 15.0, 10.2 Hz, H-7a or H-7b), 5.53 (1H, dd, J = 15.3, 7.2 Hz, H-4a or H-4b), 5.59 (1H, dd, J = 15.0, 6.1 Hz, H-4a or H-4b), 5.70 (1H, dd, J = 15.1, 10.5 Hz, H-6a or H-6b), 5.74 (1H, dd, J = 15.0, 10.4 Hz, H-6a or H-6b), 6.00 (1H, dd, J = 15.2, 10.1 Hz, H-5a or H-5b), 6.01 (1H, dd, J = 15.9, 10.3 Hz, H-5a or H-5b), 7.46 (4H, t, J = 7.8 Hz, H-14), 7.58 (2H, t, J = 7.8 Hz, H-15), 7.73 (4H, d, J = 7.8 Hz, H-13).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) **Diastereoisomers c and d** : 0.77 (6H, d, J = 6.3 Hz, H-11), 0.88 (18H, s, H-1), 1.01 (6H, d, J = 6.3 Hz, H-11'), 1.52-1.74 (2H, m, H-10), 1.74 (2H, bs, OH), 3.22 (2H, bs, OH'), 3.63 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-8), 3.73 (1H, d, J = 7.7 Hz, H-3c or H-3d), 3.77 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-3c or H-3d), 4.08 (2H, d, J = 7.3 Hz, H-9), 5.57 (1H, dd, J = 15.4, 7.4 Hz, H-4c or H-4d), 5.63 (1H, dd, J = 15.7, 6.6 Hz, H-4c or H-4d), 5.80-5.87 (4H, m, H-6 and H-7), 6.09-6.25 (2H, m, H-5), 7.54 (4H, t, J = 7.2 Hz, H-14), 7.67 (2H, t, J = 7.2 Hz, H-15), 7.82 (4H, d, J = 7.2 Hz, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) **Diastereoisomers a and b** : 13.1 and 19.9 (C-11), 25.5 (C-1), 30.5 (C-10), 35.0 and 35.1 (C-2), 72.1 (C-9), 73.9 (C-8), 79.9 and 79.4 (C-3), 120.6 and 120.4 (C-7), 128.8 and 128.7

(C-14), 129.1 (C-13), 129.7 (C-5), 133.8 (C-15), 136.3 and 136.2 (C-4), 140.0 (C-12), 137.9 (C-6).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) **Diastereoisomers c and d** : 18.4 and 19.0 (C-11), 25.7 (C-1), 31.9 (C-2), 35.2 and 35.1 (C-10), 71.6 (C-8), 73.4 (C-9), 80.2 and 79.8 (C-3), , 119.4 and 119.2 (C-7), 128.8 and 128.8 (C-14), 129.0 and 129.0 (C-13), 130.5 and 130.0 (C-5), 133.7 and 133.7 (C-15), 135.9 and 135.7 (C-4), 137.3 (C-12), 139.3 (C-6).

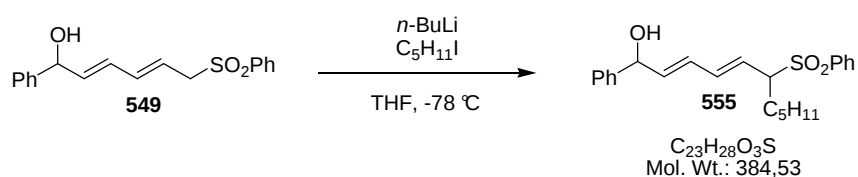
IR (film), ν (cm^{-1}) : 3512, 3064, 2871, 1654, 1585, 1477, 1447, 1303, 1145, 994, 734, 687.

MS (CI), m/z (%) : 253 (5) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 223 (5), 213 (35), 205 (30), 183 (55), 155 (55), 141 (15), 135 (100), 121 (40), 101 (45).

HRMS (CI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{S}$: 367.1918 ; found 367.1943.

Alkylation of 1,6-hydroxysulfones

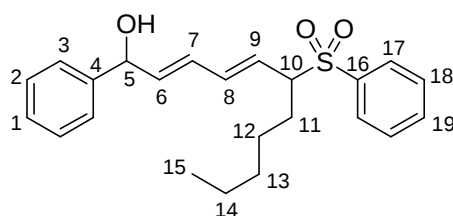
- (2*E*,4*E*)-1-Phenyl-6-(phenylsulfonyl)undeca-2,4-dien-1-ol (**555**)



$n\text{-BuLi}$ (1.6 M in hexane, 1.63 ml, 2.6 mmol, 2 eq.) was added dropwise to a solution of sulfone **549** (410 mg, 1.3 mmol, 1 eq.) in THF (6.5 ml, 0.2 M) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring 30 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a solution of iodopentane (258 mg, 1.3 mmol, 1 eq.) in THF (2 ml) was slowly added. The mixture

Chapter VIII. Experimental part

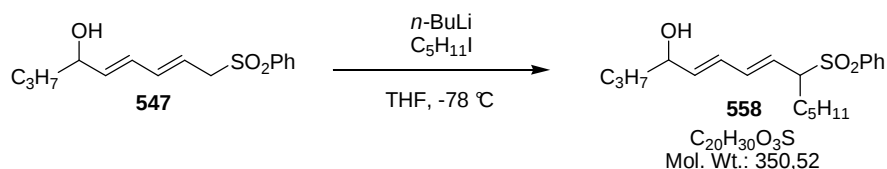
was stirred for 2 h at -78 °C then allowed to warm at room temperature and the mixture was poured onto saturated NH₄Cl (10 ml). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 10 ml). The combined organic layers were washed with brine (8 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 4/1 to 2/1) to afford 350 mg (35 %) of sulfone **555**.



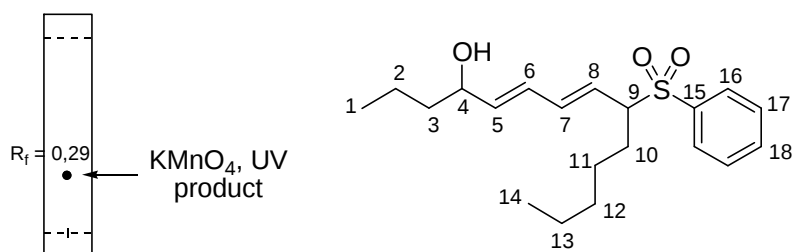
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.83-0.88 (3H, m, H-15), 1.14-1.35 (6H, m, H-12, H-13 and H-14), 1.59-1.66 (2H, m, H-11), 2.07 (1H, bs, OH), 3.49 (1H, dt, J = 11.2, 3.2 Hz, H-10), 5.23 (1H, d, J = 6.2 Hz, H-5), 5.41 (1H, dd, J = 15.2, 9.5 Hz, H-9), 5.77 (1H, ddd, J = 15.3, 6.2, 1.7 Hz, H-7 or H-8), 5.93 (1H, dd, J = 15.2, 10.5 Hz, H-7 or H-8), 6.21-6.30 (1H, m, H-6), 7.26-7.81 (10H, m, H-1, H-2, H-3, H-17, H-18 and H-19).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 13.9 (C-15), 22.3 (C-14), 26.3 (C-12), 29.7 (C-13), 31.2 (C-11), 69.4 (C-10), 74.5 (C-5), 125.0-137.5 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-6, C-7, C-8, C-9, C-16, C-17, C-18 and C-19).

- (5*E*,7*E*)-9-(Phenylsulfonyl)tetradeca-5,7-dien-4-ol (**558**)



558 was prepared following the typical procedure described for **555** starting from 235 mg (0.84 mmol) of sulfone **547**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 2/1) to afford after evaporation 88 mg (30 %) of sulfone **9**.



TLC : PE/Et₂O = 1/1.

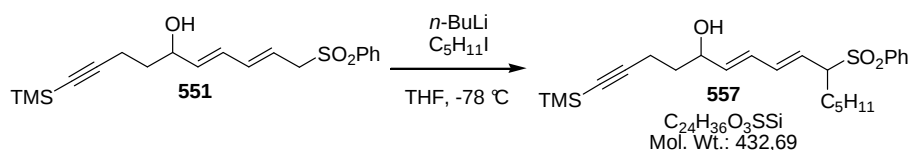
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.83-0.96 (6H, m, H-1 and H-14), 1.21-1.68 (12H, m, H-2, H-3, H-10, H-11, H-12 and H-13), 2.09 (1H, bs, OH), 3.44-3.54 (1H, m, H-9), 4.14 (1H, dd, $J = 12.1, 5.9$ Hz, H-4), 5.37 (1H, dd, $J = 15.2, 9.4$ Hz, H-8), 5.62 (1H, dd, $J = 15.2, 6.4$ Hz, H-5), 5.93 (1H, dd, $J = 15.2, 10.4$ Hz, H-7), 6.16 (1H, dd, $J = 15.3, 10.1$ Hz, H-6), 7.50-7.57 (2H, m, H-17), 7.60-7.65 (1H, m, H-18), 7.79-7.82 (2H, m, H-16).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 13.8 and 13.9 (C-1 and C-14), 18.5 (C-2), 22.3 (C-13), 26.3 (C-11), 28.8 (C-12), 31.3 (C-10), 39.3 (C-3),

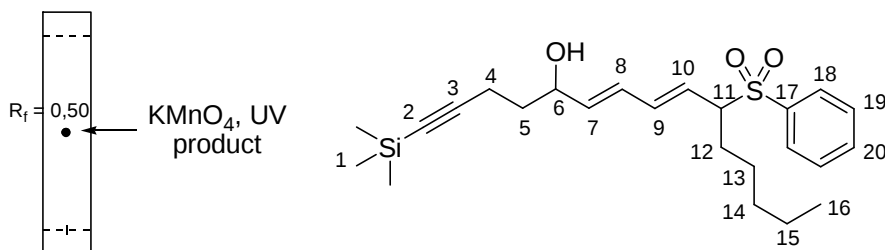
Chapter VIII. Experimental part

69.4 (C-9), 71.9 (C-4), 124.4 and 128.4 (C-6 and C-7), 128.8 and 129.2 (C-16 and C-17), 133.5 (C-18), 137.6 and 138.4 (C-5 and C-8).

- (6*E*,8*E*)-1-(Trimethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)pentadeca-6,8-dien-1-yn-5-ol (**557**)



557 was prepared following the typical procedure described for **555** starting from 123 mg (0.34 mmol) of sulfone **551**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 3/1) to afford after evaporation 40 mg (32 %) of sulfone **557**.



TLC : PE/Et₂O = 1/2.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.15 and 0.16 (9H, s, H-1 and H-1'), 0.86 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-16), 1.22-1.39 (6H, m, H-13, H-14 and H-15), 1.60-1.65 (2H, m, H-5), 1.92 (1H, bs, OH), 2.07-2.12 (2H, m, H-12), 2.26-2.39 (2H, m, H-4), 3.51 (1H, td, J = 10.3, 3.1 Hz, H-11), 4.31 (1H, q, J = 6.0 Hz, H-6), 5.39 (1H, dd, J = 15.2, 9.5 Hz, H-10), 5.61 (1H, dd, J = 15.2, 5.1 Hz, H-7), 5.94 (1H, dd, J = 15.2, 10.6 Hz, H-9), 6.20 (1H,

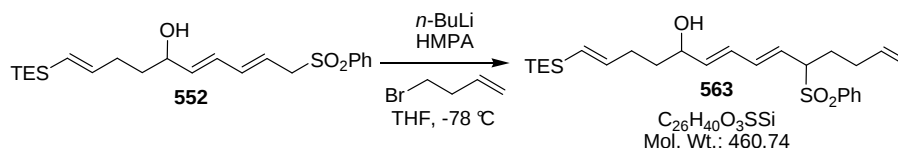
dd, $J = 15.3, 10.6$ Hz, H-8), 7.53 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-19), 7.63 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-20), 7.81 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H-18).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.1 (C-1), 13.9 (C-16), 16.2 (C-4), 22.3 (C-15), 26.3 (C-13), 27.3 (C-14), 31.3 (C-12), 35.4 (C-5), 69.4 (C-11), 71.2 (C-6), 85.1 (C-3), 106.8 (C-2), 124.8 and 129.3 (C-8 and C-9), 128.8 and 129.2 (C-18 and C-19), 133.6 (C-20), 137.3 and 137.5 (C-7 and C-10).

MS (APCI), m/z (%) : 433.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 401.2 (30), 290.1 (90), 215.0 (30).

Alkylation of 1,6-hydroxysulfones with HMPA as additive

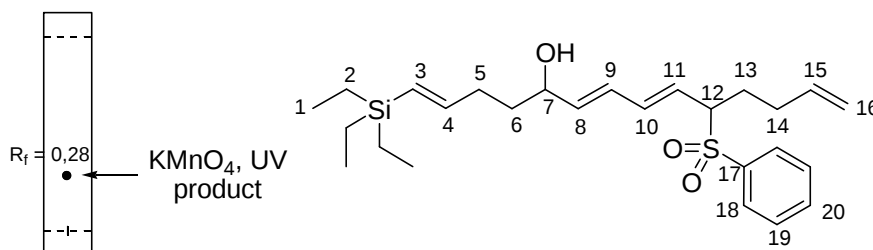
- (1*E*,6*E*,8*E*)-1-(Triethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)tetradeca-1,6,8,13-tetraen-5-ol (**563**)



$n\text{-BuLi}$ (1.6 M in hexane, 0.65 ml, 1 mmol, 2.1 eq.) was added dropwise to a solution of sulfone **552** (200 mg, 0.49 mmol, 1 eq.) and freshly distilled HMPA (88 mg, 86 μl , 0.49 mmol, 1 eq.) in THF (4 ml, 0.12 M) at -78°C . After stirring 20 min at -78°C , a solution of bromobutene (73 mg, 55 μl , 0.54 mmol, 1.1 eq.) in THF (2 ml) was slowly added. The mixture was stirred for 2 h at -78°C then allowed to warm at room temperature over 2 h and the mixture was poured onto saturated NH_4Cl (5 ml). The aqueous phase

Chapter VIII. Experimental part

was extracted with Et₂O (3 x 6 ml). The combined organic layers were washed with brine (8 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 5/1) to afford 160 mg (71 %) of sulfone **563**.



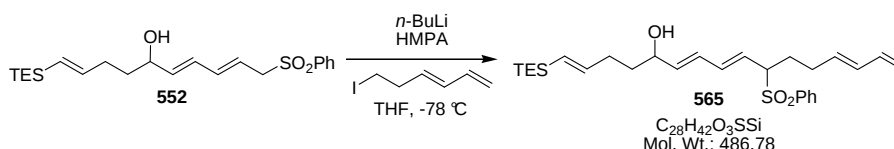
TLC : PE/AcOEt = 2/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.53 (6H, q, $J = 7.8$ Hz, H-2), 0.91 (9H, t, $J = 7.9$ Hz, H-1), 1.56-1.77 (4H, m, H-6 and H-13), 1.90-2.00 (2H, m, H-5), 2.13-2.21 (2H, m, H-14), 3.54 (1H, td, $J = 10.2, 2.3$ Hz, H-12), 4.11-4.14 (1H, m, H-7), 4.94-4.99 (2H, m, H-16), 5.34 (1H, dd, $J = 15.1, 9.4$ Hz, H-11), 5.54-5.75 (3H, m, H-3, H-8 and H-15), 5.92 (1H, dd, $J = 15.2, 10.5$ Hz, H-10), 6.03 (1H, dt, $J = 18.7, 6.2$ Hz, H-4), 6.14 (1H, dd, $J = 15.2, 10.5$ Hz, H-9), 7.50 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-19), 7.60 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-20), 7.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-18).

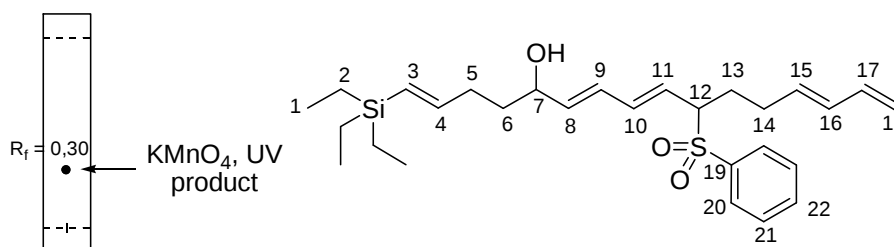
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.4 (C-2), 7.2 (C-1), 26.4 (C-14), 30.2 and 32.7 (C-5 and C-13), 36.0 (C-6), 68.4 (C-12), 71.6 (C-7), 116.1 (C-16), 123.8 (C-11), 126.6 (C-3), 128.4 (C-9), 128.7 and 129.0 (C-18 and C-19), 133.5 (C-20), 136.3 (C-8), 137.4 (C-17), 137.9 (C-10), 138.3 (C-15), 147.3 (C-4).

MS (ESI), m/z (%) : 483.7 (30) [M+Na]⁺, 282.2 (100), 257.1 (30).

- (1*E*,6*E*,8*E*,13*E*)-1-(Triethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)hexadeca-1,6,8,13,15-pentaen-5-ol (**565**)



565 was prepared following the typical procedure described for **563** starting from 430 mg (1 mmol) of sulfone **552**. The resulting oil was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt : 5/1) to afford 282 mg (58 %) of sulfone **565**.



TLC : PE/AcOEt = 2/1.

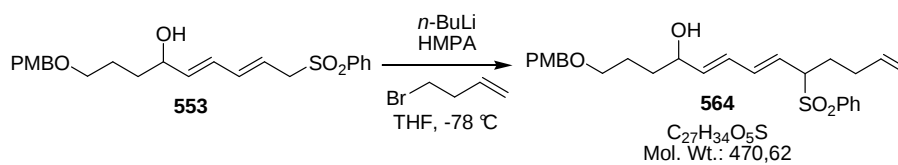
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.55 (6H, q, $J = 7.9$ Hz, H-2), 0.93 (9H, t, $J = 7.9$ Hz, H-1), 1.56-1.79 (4H, m, H-6 and H-13), 2.16-2.25 (4H, m, H-5 and H-14), 3.54 (1H, td, $J = 10.2, 2.4$ Hz, H-12), 4.16 (1H, dt, $J = 12.2, 6.0$ Hz, H-7), 4.99 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-18), 5.09 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, H-18'), 5.36 (1H, dd, $J = 15.1, 9.4$ Hz, H-11), 5.52-5.67 (3H, m, H-3, H-8 and H-15), 5.90-6.10 (3H, m, H-4, H-10 and H-16), 6.17 (1H, dd, $J = 15.5, 10.9$ Hz, H-9), 6.27 (1H, dt, $J = 16.9, 10.3$ Hz, H-17), 7.52 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-21), 7.63 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-22), 7.80 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H-20).

Chapter VIII. Experimental part

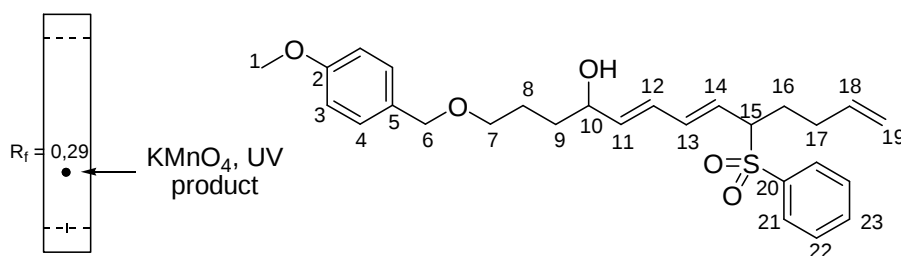
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.4 (C-2), 7.3 (C-1), 26.8 (C-14), 29.2 and 32.7 (C-5 and C-13), 36.1 (C-6), 68.5 (C-12), 71.6 (C-7), 115.8 (C-18), 123.9 (C-11), 126.8 (C-3), 128.4 (C-9), 128.8 and 129.1 (C-20 and C-21), 132.2 and 132.5 (C-10 and C-16), 133.6 (C-22), 136.7 (C-17), 137.4 (C-19), 137.9 and 138.3 (C-8 and C-15), 147.3 (C-4).

MS (ESI), m/z (%) : 530.9 (15), 500.1 (30) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 489.2 (45), 485.1 (100), 409.4 (30), 403.2 (70), 321.3 (25), 157.0 (35), 141.0 (35).

- (5*E*,7*E*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-9-(phenylsulfonyl)trideca-5,7,12-trien-4-ol (**564**)



564 was prepared following the typical procedure described for **563** starting from 325 mg (0.78 mmol) of sulfone **553**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 3/1) to afford 235 mg (64 %) of sulfone **564**.



TLC : PE/AcOEt = 1/1.

Chapter VIII. Experimental part

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.59-1.78 (4H, m, H-8 and H-9), 1.89-2.01 (2H, m, H-16 or H-17), 2.14-2.22 (2H, m, H-16 or H-17), 3.49 (2H, t, $J = 5.3$ Hz, H-7), 3.55-3.65 (1H, m, H-15), 3.80 (3H, s, H-1), 4.13-4.19 (1H, m, H-10), 4.45 (2H, s, H-6), 4.96-5.02 (2H, m, H-19), 5.34 (1H, dd, $J = 15.2, 9.7$ Hz, H-14), 5.61 (1H, dd, $J = 15.2, 6.0$ Hz, H-11), 5.66-5.77 (1H, m, H-18), 5.93 (1H, dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz, H-13), 6.16 (1H, dd, $J = 15.2, 10.3$ Hz, H-12), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3), 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-4), 7.52 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, H-22), 7.62 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-23), 7.80 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-21).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 25.8 (C-8), 26.4 (C-16), 30.3 (C-17), 34.6 (C-9), 55.2 (C-1), 68.5 (C-15), 69.9 (C-7), 71.6 (C-10), 72.7 (C-6), 113.8 (C-3), 116.2 (C-19), 123.6 (C-14), 128.3 (C-12), 128.8 (C-22), 129.1 (C-21), 129.4 (C-4), 129.8 (C-5), 133.6 (C-23), 136.4 (C-18), 137.2 (C-20), 138.1 and 138.3 (C-11 and C-13), 159.2 (C-2).

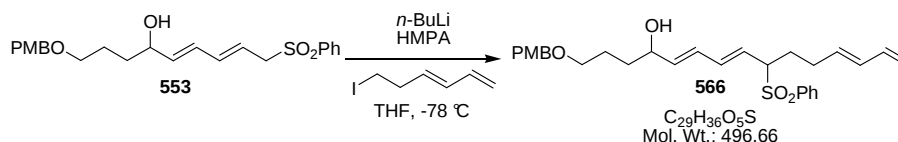
IR (film), ν (cm^{-1}) : 3390, 2920, 2853, 1612, 1512, 1447, 1302, 1246, 1175, 1144, 1082, 1034, 991, 910, 820, 727.

MS (ESI), m/z (%) : 494.3 (25), 493.2 (100) [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

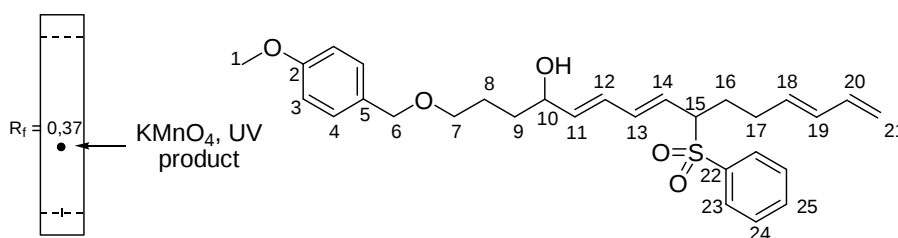
HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SNa}$: 493.20249 ; found : 493.20182.

Chapter VIII. Experimental part

- (5*E*,7*E*,12*E*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-9-phenylsulfonyl)pentadeca-5,7,12,14-tetraen-4-ol (**566**)



566 was prepared following the typical procedure described for **563** starting from 390 mg (0.94 mmol) of sulfone **553**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 2/1) to afford 243 mg (52 %) of sulfone **566**.



TLC : PE/AcOEt = 1/1.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.59-1.76 (4H, m, H-8 and H-9), 1.89-2.02 (2H, m, H-16 or H-17), 2.13-2.27 (2H, m, H-16 or H-17), 3.49 (2H, t, $J = 5.3$ Hz, H-7), 3.54-3.67 (1H, m, H-15), 3.80 (3H, s, H-1), 4.14-4.18 (1H, m, H-10), 4.45 (2H, s, H-6), 4.99 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-21), 5.09 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H-21'), 5.33 (1H, dd, $J = 15.2, 9.4$ Hz, H-14), 5.52-5.65 (2H, m, H-11 and H-18), 5.93 (1H, dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, H-13 or H-19), 5.99 (1H, dd, $J = 15.1, 10.4$ Hz, H-13 or H-19), 6.17 (1H, dd, $J = 15.5, 10.9$ Hz, H-12), 6.27 (1H, dt, $J = 16.9, 10.2$ Hz, H-20), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3), 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-4), 7.51 (2H, t,

Chapter VIII. Experimental part

$J = 7.6$ Hz, H-24), 7.62 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-25), 7.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-23).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 25.8 (C-8), 26.7 (C-16), 29.1 (C-17), 34.6 (C-9), 55.2 (C-1), 68.5 (C-15), 69.9 (C-7), 71.6 (C-10), 72.7 (C-6), 113.7 (C-3), 115.8 (C-21), 123.4 (C-14), 128.2 (C-12), 128.8 (C-24), 129.1 (C-23), 129.3 (C-4), 129.7 (C-5), 132.2 and 132.4 (C-18 and C-19), 133.6 (C-25), 136.6 (C-20), 137.2 (C-22), 138.1 and 138.5 (C-11 and C-13), 159.2 (C-2).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3415, 2932, 2858, 1651, 1612, 1585, 1512, 1447, 1302, 1246, 1175, 1144, 1082, 1034, 991, 908, 820, 727, 689.

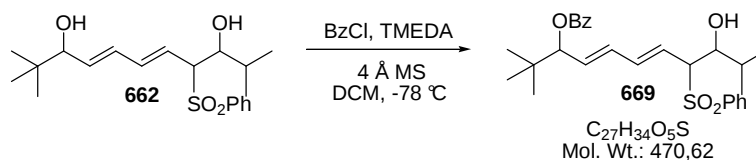
MS (ESI), m/z (%) : 520.3 (35), 519.3 (100) [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

VIII.3.12. Olefination reactions

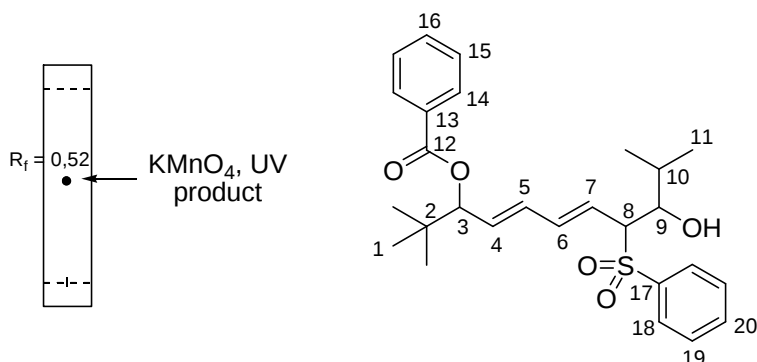
VIII.3.12.1. Benzoylation of hydroxysulfones

Typical procedure for the benzoylation of alcohols using the TMEDA / BzCl system

- (4*E*,6*E*)-9-Hydroxy-2,2,10-trimethyl-8-(phenylsulfonyl)undeca-4,6-dien-3-yl benzoate (**669**)



To a solution of sulfone **662** (230 mg, 0.63 mmol, 1 eq.), TMEDA (44 mg, 57 μ l, 0.38 mmol, 0.6 eq.) and 4 Å molecular sieve (84 mg) in distilled DCM (5.2 ml, 0.12 M) at -78 °C, was added dropwise benzoyl chloride (88 mg, 73 μ l, 0.63 mmol, 1 eq.) and the reaction mixture was stirred for 40 min. When the reaction proved to be complete by TLC, saturated NH₄Cl (5 ml) was added at -78 °C and the mixture was allowed to warm to ambient temperature. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 5 ml). The combined organic layers were washed with brine (8 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 8/1) to afford 261 mg (88 %) of sulfone **669** as a mixture of diastereoisomers.



CAS number : [1170158-82-3].

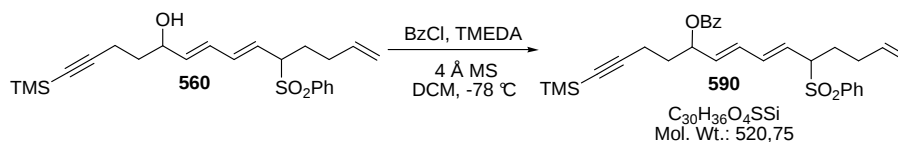
TLC : PE/AcOEt = 2/1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.75 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, H-11), 0.76 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, H-11'), 0.98 (18H, s, H-1), 1.55-1.71 (2H, m, H-10), 3.05 (2H, bs, OH), 3.62-3.66 (2H, m, H-8), 4.08 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-9), 5.21 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, H-3a), 5.24 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-3b), 5.53-5.63 (1H, m, H-4a), 5.71 (1H, dd, $J = 15.3, 7.1$ Hz, H-4b), 5.79-5.83 (3H, m, H-6a and H-7), 6.03 (1H, dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, H-6b), 6.14-6.29 (2H, m, H-5), 7.44-7.64 (12H, m, H-15, H-16, H-19 and H-20), 7.78-7.86 (4H, m, H-18), 8.04-8.10 (4H, m, H-14).

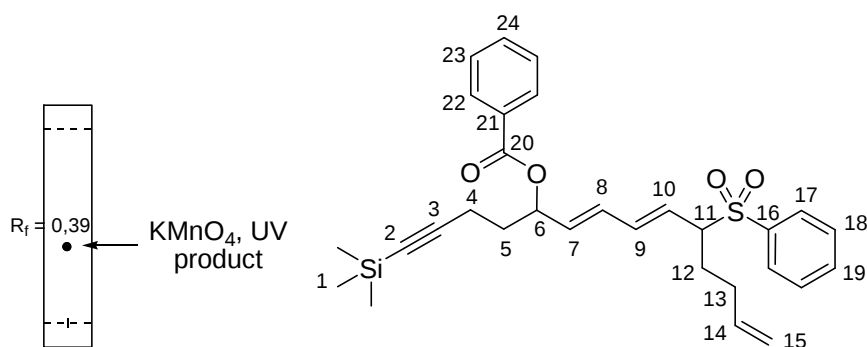
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 18.4 and 19.0 (C-11 and C-11'), 25.9 (C-1), 31.8 (C-10), 35.0 (C-2), 71.5 (C-8), 73.4 (C-9), 80.8 and 81.3 (C-3a and C-3b), 120.0 and 120.3 (C-6a and C-6b), 128.4, 128.8, 129.0 and 129.5 (C-14, C-15, C-18, C-19 and C-20), 130.4 (C-17), 131.0 and 131.3 (C-4a and C-4b), 131.8 and 132.2 (C-5a and C-5b), 133.0 and 133.7 (C-16a and C-16b), 137.0 (C-13), 138.4 and 139.1 (C-7a and C-7b), 165.5 (C-12).

Chapter VIII. Experimental part

- (6*E*,8*E*)-1-(Trimethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)tetradeca-6,8,13-trien-1-yn-5-yl benzoate (**590**)



590 was prepared following the typical procedure described for **669** starting from 31 mg (0.07 mmol) of sulfone **560**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 5/1) to afford 31 mg (81 %) of sulfone **590**.



TLC : PE/Et₂O = 2/1.

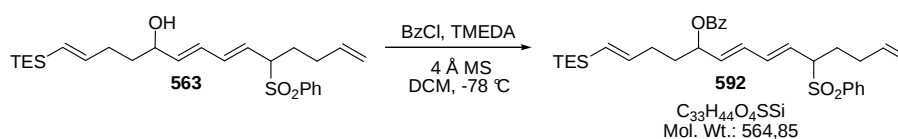
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.14 (9H, s, H-1), 1.68-1.78 (2H, m, H-12), 1.94-2.05 (2H, m, H-13), 2.14-2.22 (2H, m, H-5), 2.34 (2H, t, J = 7.2 Hz, H-4), 3.55 (1H, td, J = 8.9, 2.7 Hz, H-11), 4.98 (1H, d, J = 16.3 Hz, H-15), 4.99 (1H, d, J = 10.9 Hz, H-15'), 5.41 (1H, dd, J = 15.2, 9.5 Hz, H-10), 5.57-5.75 (3H, m, H-6, H-7 and 14), 5.92 (1H, dd, J = 15.2, 10.5 Hz, H-9), 6.26 (1H, dd, J = 14.1, 10.5 Hz, H-8), 7.46-7.65 (4H,

Chapter VIII. Experimental part

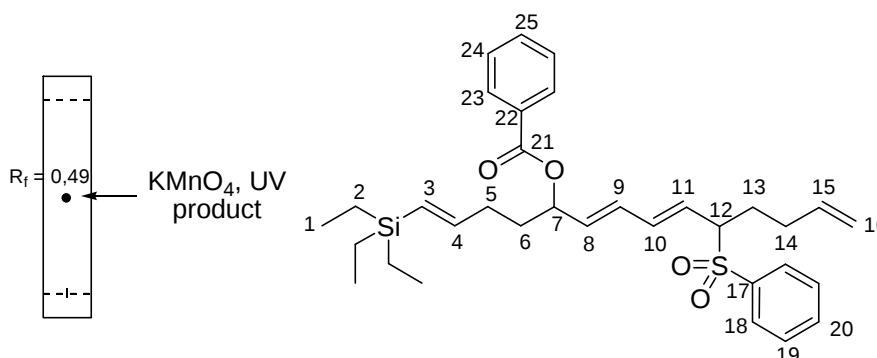
m, H-18, H-19 and H-24), 7.79 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, H-17), 8.05 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, H-23), 8.13 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-22).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.0 (C-1), 16.0 (C-4), 26.4 (C-12), 30.3 (C-13), 33.3 (C-5), 68.5 (C-11), 73.0 and 73.3 (C-6a and C-6b), 85.5 (C-3), 105.6 (C-2), 116.2 (C-15), 125.2 (C-10), 128.5 (C-18), 128.9 (C-17), 129.2 (C-24), 129.3 (C-21), 129.6 (C-23), 130.2 (C-22), 130.7 and 131.0 (C-8a and C-8b), 132.8 and 133.1 (C-7 and C-14), 133.8 (C-19), 136.4 (C-9), 137.3 (C-16), 137.5 (C-14), 171.5 (C-20).

- (1*E*,6*E*,8*E*)-1-(Triethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)tetradeca-1,6,8,13-tetraen-5-yl benzoate (**592**)



592 was prepared following the typical procedure described for **669** starting from 700 mg (1.52 mmol) of sulfone **563**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 10/1) to afford 773 mg (90 %) of sulfone **592**.



Chapter VIII. Experimental part

TLC : PE/AcOEt = 5/1.

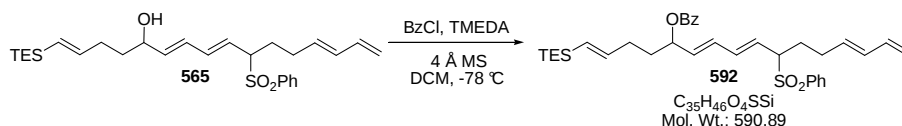
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.53 (6H, q, $J = 7.9$ Hz, H-2), 0.91 (9H, t, $J = 7.9$ Hz, H-1), 1.71-2.00 (4H, m, H-6, H-13 and H-14), 2.14-2.25 (4H, m, H-5, H-13' and H-14'), 3.55 (1H, td, $J = 10.2, 2.6$ Hz, H-12), 4.97 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-16), 4.98 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, H-16'), 5.40 (1H, dd, $J = 15.2, 9.5$ Hz, H-11), 5.48-5.75 (4H, m, H-3, H-7, H-8 and H-15), 5.92 (1H, dd, $J = 15.2, 10.5$ Hz, H-10), 6.04 (1H, dt, $J = 18.7, 6.1$ Hz, H-4), 6.24 (1H, dd, $J = 15.5, 10.5$ Hz, H-9), 7.41-7.60 (6H, m, H-19, H-20, H-24 and H-25), 7.79 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H-18), 8.05 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, H-23).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.4 (C-2), 7.2 (C-1), 26.4 (C-13), 30.2 (C-14), 32.3 (C-5), 33.5 (C-6), 68.4 (C-12), 73.7 and 73.9 (C-7a and C-7b), 116.1 (C-16), 124.9 (C-11), 127.0 (C-3), 128.3 and 128.7 (C-18 and C-19), 129.1 and 129.5 (C-23, C-24 and C-25), 130.3 (C-9), 132.9 (C-15), 133.5 (C-20), 136.3 (C-8), 137.4 (C-17), 137.5 (C-10), 146.5 (C-4), 165.5 (C-21).

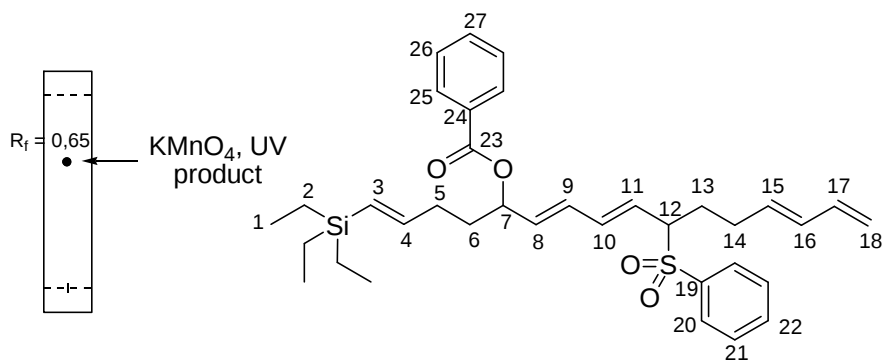
MS (ESI), m/z (%) : 1150.8 (20), 587.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 582.3 (50).

Chapter VIII. Experimental part

- (1*E*,6*E*,8*E*,13*E*)-1-(Triethylsilyl)-10-(phenylsulfonyl)hexadeca-1,6,8,13,15-pentaen-5-yl benzoate (**592**)



592 was prepared following the typical procedure described for **669** starting from 290 mg (0.6 mmol) of sulfone **565**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 15/1) to afford 305 mg (86 %) of sulfone **592**.



TLC : PE/AcOEt = 5/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.55 (6H, q, J = 7.6 Hz, H-2), 0.92 (9H, t, J = 7.9 Hz, H-1), 1.68-2.00 (4H, m, H-6, H-13 and H-14), 2.14-2.28 (4H, m, H-5, H-13' and H-14'), 3.53 (1H, td, J = 10.2, 2.5 Hz, H-12), 4.98 (1H, d, J = 10.1 Hz, H-18), 5.08 (1H, d, J = 17.0 Hz, H-18'), 5.40 (1H, dd, J = 15.2, 9.4 Hz, H-11), 5.48-5.70 (4H, m, H-3, H-7, H-8 and H-15), 5.89-6.09 (3H, m, H-4, H-10 and H-16), 6.20-6.32 (2H, m,

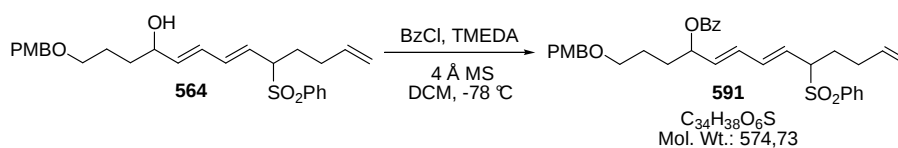
Chapter VIII. Experimental part

H-9 and H-17), 7.43-7.62 (6H, m, H-21, H-22, H-26 and H-27), 7.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-20), 8.06 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-25).

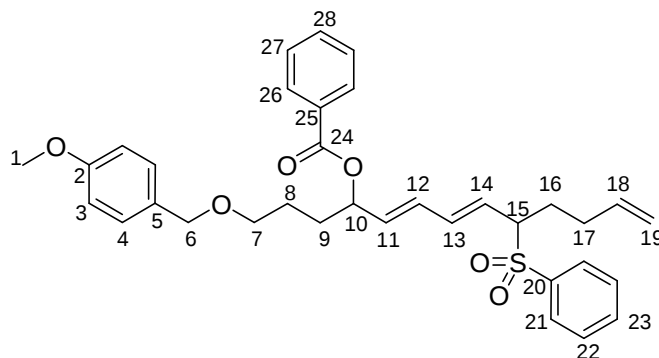
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.4 (C-2), 7.3 (C-1), 26.8 (C-13), 29.2 (C-14), 32.4 (C-5), 33.5 (C-6), 68.5 (C-12), 73.7 and 74.0 (C-7a and C-7b), 115.9 (C-18), 124.8 (C-11), 127.1 (C-3), 128.4 and 128.8 (C-20 and C-21), 129.1 and 129.5 (C-25 and C-26), 130.3 (C-9), 132.2 (C-8 and C-16), 132.5 (C-27), 133.0 (C-15), 133.6 (C-22), 136.7 (C-17), 137.3 (C-10), 137.7 (C-19), 146.5 (C-4), 165.6 (C-23).

MS (ESI), m/z (%) : 613.23 (100) [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

- (5*E*,7*E*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-9-(phenylsulfonyl)trideca-5,7,12-trien-4-yl benzoate (**591**)

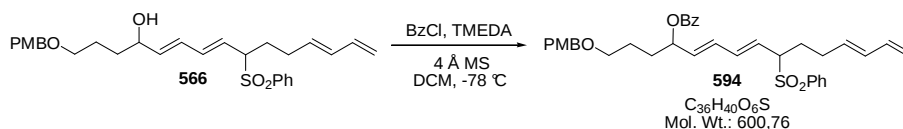


591 was prepared following the typical procedure described for **669** starting from 117 mg (0.25 mmol) of sulfone **564**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 8/1) to afford 134 mg (93 %) of sulfone **591**.

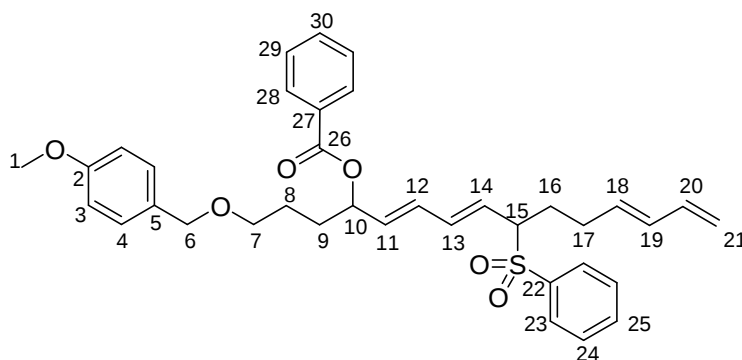


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.51-1.84 (4H, m, H-8 and H-9), 1.89-2.00 (2H, m, H-16 or H-17), 2.11-2.25 (2H, m, H-16 or H-17), 3.48 (2H, t, $J = 5.3$ Hz, H-7), 3.51-3.58 (1H, m, H-15), 3.80 (3H, s, H-1), 4.44 (2H, s, H-6), 4.99 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-19), 5.00 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-19'), 5.36 (1H, dd, $J = 15.1, 9.4$ Hz, H-14), 5.51-5.78 (3H, m, H-10, H-11 and H-18), 5.95 (1H, dd, $J = 15.0, 11.2$ Hz, H-13), 6.20 (1H, dd, $J = 15.5, 10.5$ Hz, H-12), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-4), 7.45-7.64 (6H, m, H-22, H-23, H-27 and H-28), 7.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 8.12 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H-26).

- (5*E*,7*E*,12*E*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-9-(phenylsulfonyl)pentadeca-5,7,12,14-tetraen-4-yl benzoate (**594**)



594 was prepared following the typical procedure described for **669** starting from 215 mg (0.43 mmol) of sulfone **566**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 8/1) to afford 230 mg (89 %) of sulfone **594**.



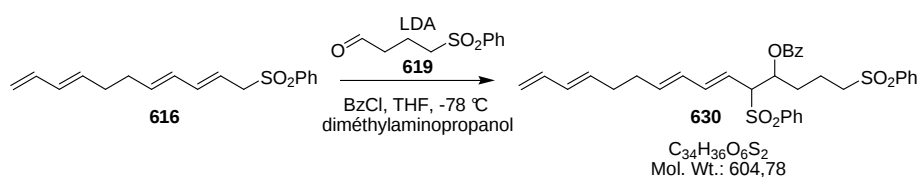
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.60-1.84 (4H, m, H-8 and H-9), 1.91-2.07 (2H, m, H-16 or H-17), 2.14-2.24 (2H, m, H-16 or H-17), 3.48 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, H-7), 3.50-3.56 (1H, m, H-15), 3.80 (3H, s, H-1), 4.43 (2H, s, H-6), 4.98 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-21), 5.08 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-21'), 5.38 (1H, dd, $J = 15.2, 9.5$ Hz, H-14), 5.52-5.68 (3H, m, H-10, H-11 and H-18), 5.91 (1H, dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz, H-13 or H-19), 5.99 (1H, dd, $J = 15.2, 10.5$ Hz, H-13 or H-19), 6.22 (1H, dd, $J = 15.2, 10.5$ Hz, H-12), 6.26 (1H, dt, $J = 17.0, 10.2$ Hz, H-20), 6.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-4), 7.46-7.64 (6H, m, H-24, H-25, H-29 and H-30), 7.78 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-23), 8.13 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H-28).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 25.4 (C-8), 29.2 (C-16), 29.7 (C-17), 31.2 (C-9), 55.2 (C-1), 68.5 (C-15), 69.4 (C-7), 72.6 (C-6), 73.9 and 74.2 (C-10a and C-10b), 113.7 (C-3), 115.9 (C-21), 124.8 (C-14), 128.4, 128.5, 128.8, 129.1, 129.3, 129.6, 130.2, 130.4 and 130.7 (C-4, C-5, C-12, C-23, C-24, C-25, C-27, C-28 and C-29), 132.2 and 132.5 (C-18 and C-19), 133.7 (C-30), 136.7 (C-20), 137.2 (C-22), 137.7 and 138.5 (C-11 and C-13), 159.1 (C-2), 171.8 (C-26).

VIII.3.12.2. Condensation of allylic sulfones and aldehydes with subsequent benzylation

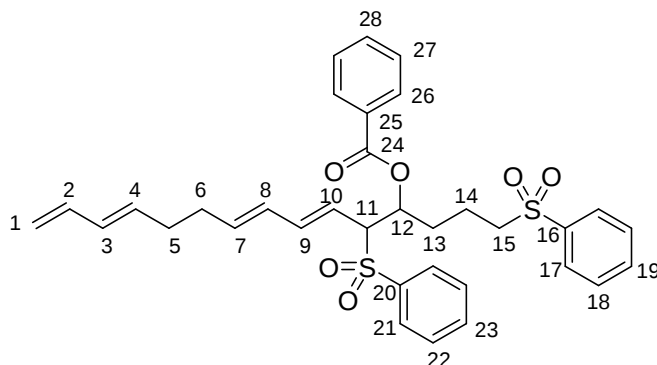
Typical procedure

- (6*E*,8*E*,12*E*)-1,5-Bis(phenylsulfonyl)pentadeca-6,8,12,14-tetraen-4-yl benzoate (**630**)



NaHMDS (0.6 M in toluene, 1.41 ml, 0.85 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise to a solution of sulfone **616** (222 mg, 0.77 mmol, 1 eq.) in THF (6 ml, 0.1 M) at -78 °C. After stirring 30 min at -78 °C, a solution of aldehyde **619** (163 mg, 0.77 mmol, 1. eq.) in THF (1.7 ml) was slowly added. The mixture was stirred for 20 min at -78 °C before benzoyl chloride (162 mg, 0.135 ml, 1.15 mmol, 1.5 eq.) was added. After 20 min, N,N-dimethylaminopropanol (120 mg, 0.137 ml, 1.15 mmol, 1.5 eq.) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. A 1/1 mixture of Et₂O/H₂O (10 ml) was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 5 ml), washed with 1 M HCl (8 ml), brine (8 ml) then dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 4/1) to afford 350 mg (75 %) of sulfone **630**.

Chapter VIII. Experimental part

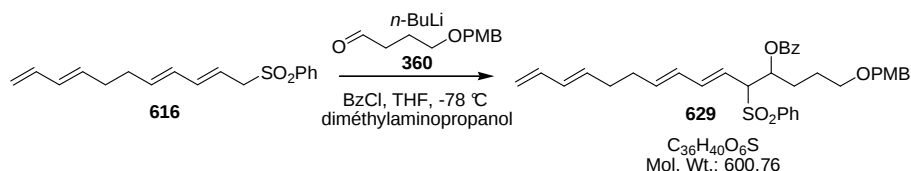


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.68-2.03 (4H, m, H-13 and H-14), 2.15-2.17 (2H, m, H-5 and H-6), 3.04-3.25 (2H, m, H-15), 4.02 (1H, dd, $J = 10.3, 5.6$ Hz, H-11), 4.99 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-1), 5.11 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, H-1'), 5.46 (1H, dd, $J = 15.0, 10.3$ Hz, H-10), 5.54-5.67 (3H, m, H-4, H-7 and H-12), 5.83 (1H, dd, $J = 15.0, 10.4$ Hz, H-9), 6.02 (1H, dd, $J = 15.0, 10.1$ Hz, H-3 or H-8), 6.05 (1H, dd, $J = 15.2, 10.1$ Hz, H-3 or H-8), 6.30 (1H, dt, $J = 17.0, 10.2$ Hz, H-2), 7.38-7.62 (8H, m, H-18, H-19, H-22, H-23 and H-27), 7.78-7.89 (5H, m, H-17, H-21 and H-28), 8.11 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H-26).

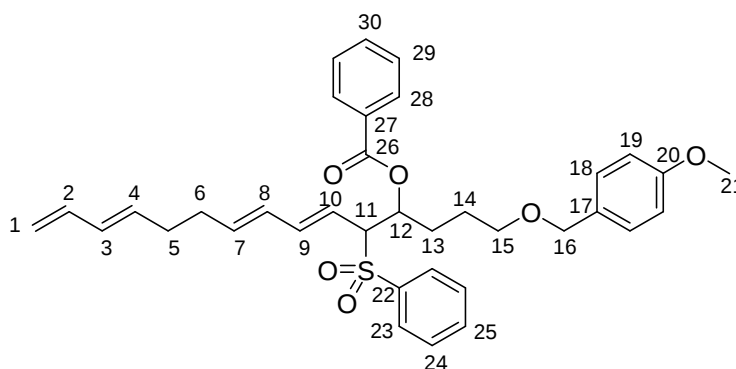
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 18.8 (C-14), 29.9 (C-13), 31.8 and 32.2 (C-5 and C-6), 55.4 (C-15), 70.7 and 70.9 (C-11 and C-12), 115.3 (C-1), 116.8 (C-10), 128.0, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.7 and 130.1 (C-3 or C-8, C-17, C-18, C-21, C-22, C-25, C-26 and C-27), 131.6 (C-3 or C-8), 133.4 (C-4 or C-7), 133.7, 133.7 and 133.8 (C-19, C-23 and C-28), 137.0 (C-2), 137.5 (C-4 or C-7), 138.2 and 138.7 (C-16 and C-20), 140.6 (C-9), 165.6 (C-24).

MS (APCI), m/z (%) : 621.8 (90) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 462.9 (50), 341.1 (100), 199.2 (25).

- (6*E*,8*E*,12*E*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-5-(phenylsulfonyl)pentadeca-6,8,12,14-tetraen-4-yl benzoate (**629**)



629 was prepared following the typical procedure described for **630** starting from 65 mg (0.22 mmol) of sulfone **616**, using *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 0.17 ml, 0.25 mmol, 1.1 eq.) as a base and **360** as aldehyde (52 mg, 0.25 mmol, 1.1 eq.). The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 6/1) to afford 63 mg (48 %) of sulfone **629**.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.60-1.84 (4H, m, H-13 and H-14), 2.14-2.17 (4H, m, H-5 and H-6), 3.48 (2H, t, J = 5.9 Hz, H-15), 3.80 (3H, s, H-21), 4.04 (1H, dd, J = 10.3, 5.8 Hz, H-11), 4.43 (2H, s, H-16), 4.99 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-1), 5.12 (1H, d, J = 16.8 Hz, H-1'), 5.49-5.67 (4H, m, H-4, H-7, H-10 and H-12), 5.80-6.07 (3H, m, H-3, H-8 and H-9), 6.28 (1H, dt, J = 16.9, 10.2 Hz, H-2), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-19), 7.26 (2H,

Chapter VIII. Experimental part

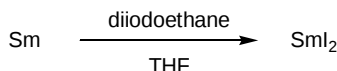
d, $J = 8.5$ Hz, H-18), 7.35-7.61 (5H, m, H-24, H-25 and H-29), 7.80-7.90 (3H, m, H-23 and H-30), 8.11 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H-28).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 21.6 and 22.5 (C-13 and C-14), 31.9 and 32.2 (C-5 and C-6), 55.2 (C-21), 68.8 and 71.3 (C-11 and C-12), 69.3 and 72.6 (C-15 and C-16), 113.7 (C-19), 115.3 (C-1), 117.4 (C-10), 126.9, 128.9, 129.0, 129.2, 129.7, 130.3 and 130.4 (C-3 or C-8, C-17, C-18, C-23, C-24, C-27, C-28 and C-29), 131.5 (C-3 or C-8), 133.5, 133.9, 137.0 and 138.5 (C-2, C-4, C-7, C-25 and C-30), 140.2 (C-9), 159.0 (C-20), 165.7 (C-26).

VIII.3.12.3. Reductive eliminations

Convenient preparation of SmI_2

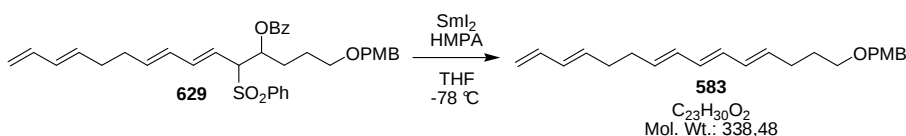
- 0.1 M Samarium diiodide solution



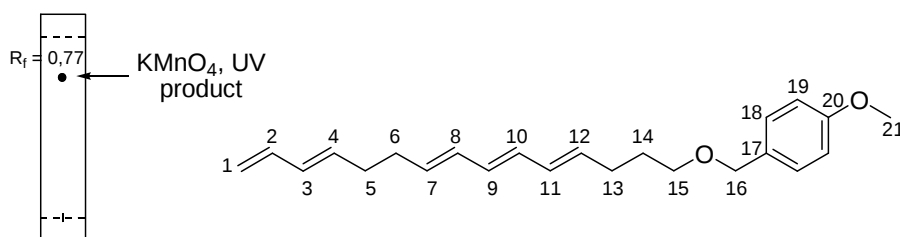
Samarium (1.5 g, 10 mmol, 1.25 eq.) was introduced in a dry Schlenk flask and was recovered with degassed THF (1 ml). Diiodoethane (2.255 g, 8 mmol, 1 eq.) in THF (79 ml, 0.1 M) was added dropwise over 30 min concomitantly with a gentle heating with heatgun. A blue color appeared. The mixture was stirred for an additional hour, during which time the color darkened. The solution may be used or stored for 2-3 weeks if carefully protected from moisture and air.

Typical procedure for the 1,2-reductive elimination of benzoyloxysulfones promoted by samarium diiodide

- 1-(((4*E*,6*E*,8*E*,12*E*)-Pentadeca-4,6,8,12,14-pentaenyloxy)methyl)-4-methoxybenzene (**583**)



Benzoyloxysulfone **629** (61 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) was dissolved in THF (1 ml, 0.1 M) and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ before freshly distilled HMPA (214 mg, 0.2 ml, 1.2 mmol, 12 eq.) was added. A solution of SmI_2 (0.1 M in THF, 3 ml, 0.3 mmol, 3 eq.) was then added over 10 min. At the end of the addition process, the solution remained dark blue and the reaction proved to be over by TLC after 30 min. At this stage, saturated NH_4Cl (4 ml) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was allowed to warm to room temperature. The aqueous phase was separated, extracted with Et_2O (3 x 5 ml) and the combined organic layers were washed with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (8 ml) and brine (8 ml) then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O : 12/1) to afford 25 mg (71 %) of polyene **583**.



TLC : PE/ Et_2O = 1/1.

Chapter VIII. Experimental part

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.66-1.72 (2H, m, H-14), 2.15-2.24 (6H, m, H-5, H-6 and H-13), 3.44 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, H-15), 3.80 (3H, s, H-21), 4.42 (2H, s, H-16), 4.97 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-1), 5.10 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, H-1'), 5.62-5.73 (3H, m, H-4, H-7 and H-12), 6.02-6.12 (5H, m, H-3, H-8, H-9, H-10 and H-11), 6.30 (1H, dt, $J = 17.0, 10.3$ Hz, H-2), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-19), 7.26 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-18).

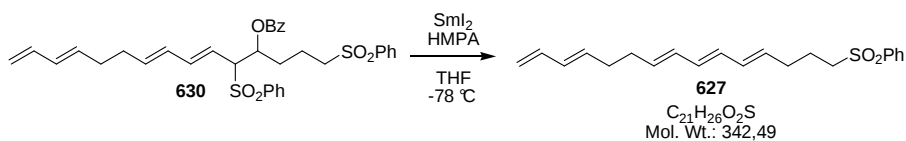
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 29.4 (C-13 and C-14), 32.4 and 32.5 (C-5 and C-6), 55.3 (C-21), 69.3 (C-15), 72.5 (C-16), 113.8 (C-19), 115.0 (C-1), 129.3 (C-18), 130.0 (C-17), 130.8 130.9 131.1 and 131.4 (C-3, C-8, C-9, C-10 and C-11), 133.3, 133.7 and 134.4 (C-4, C-7 and C-12), 137.2 (C-2), 159.1 (C-20).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3011, 2928, 2853, 1651, 1612, 1585, 1512, 1464, 1441, 1362, 1302, 1246, 1173, 1099, 1036, 995, 905, 820, 724.

MS (ESI), m/z (%) : 454.0 (20), 368.7 (30), 242.7 (15), 179.7 (100), 141.6 (50), 117.6 (30).

HRMS (EI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2$: 338.22403 ; found 338.22568.

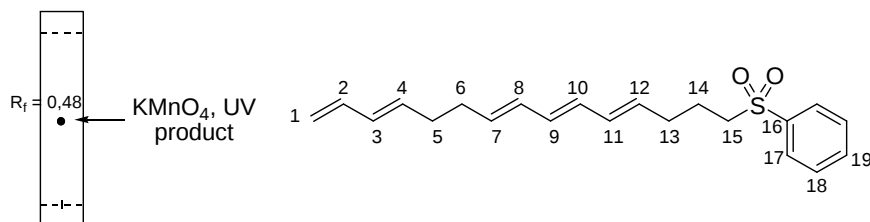
- 1-((4*E*,6*E*,8*E*,12*E*)-Pentadeca-4,6,8,12,14-pentaenylsulfonyl) benzene (**627**)



627 was prepared following the typical procedure described for **583** starting from 250 mg (0.43 mmol) of bisulfone **630**. The resulting oil was

Chapter VIII. Experimental part

purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 10/1) to afford after evaporation 107 mg (73 %) of sulfone **627596** as a yellow oil.



TLC : PE/AcOEt = 6/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.77-1.67 (2H, m, H-13), 2.13-2.32 (6H, m, H-5, H-6 and H-13), 3.04-3.10 (2H, m, H-15), 4.97 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-1), 5.09 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, H-1'), 5.49 (1H, dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, H-12), 5.65-5.74 (2H, m, H-4 and H-7), 5.96-6.12 (5H, m, H-3, H-8, H-9, H-10 and H-11), 6.30 (1H, dt, $J = 16.9, 10.2$ Hz, H-2), 7.56 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18), 7.66 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-19), 7.90 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H-17).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 22.2 (C-14), 31.1 (C-13), 32.2 and 32.4 (C-5 and C-6), 55.5 (C-15), 115.1 (C-1), 128.0, 128.4, 129.2, 130.1, 130.3, 130.6, 131.0 and 131.4 (C-3, C-8, C-9, C-10, C-11, C-17 and C-18), 131.9, 132.3, 133.6 and 134.1 (C-4, C-7, C-12 and C-19), 134.2 (C-16), 137.1 (C-2).

IR (film), ν (cm⁻¹) : 2922, 2583, 1718, 1689, 1447, 1306, 1146, 1084, 974, 735, 689.

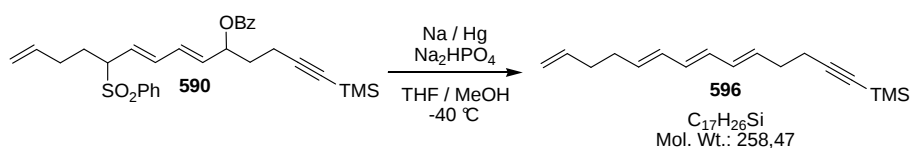
MS (EI), m/z (%) : 342 (20) [M⁺], 275 (25), 133 (100), 105 (85), 91 (95).

HRMS (EI) : m/z : calcd. for C₂₁H₂₆O₂S : 342.16479 ; found 342.16522.

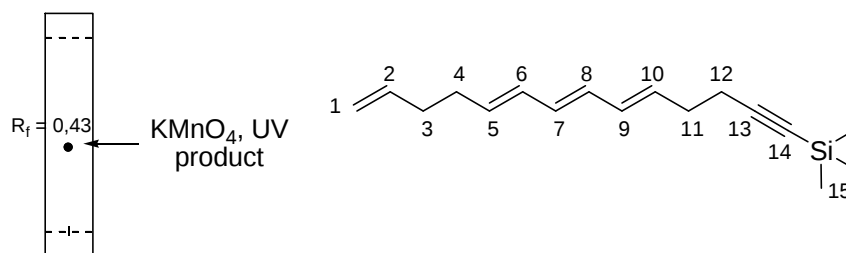
Chapter VIII. Experimental part

Typical procedure for the 1,6-reductive elimination of hydroxysulfones promoted by sodium amalgam

- Trimethyl((5*E*,7*E*,9*E*)-tetradeca-5,7,9,13-tetraen-1-ynyl)silane (**596**)



Benzoyloxysulfone **590** (21 mg, 0.04 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of THF (1.5 ml) and methanol (0.5 ml) and cooled to -40 °C. Solid NaH₂PO₄ (243 mg) was added in one portion. Small pieces of sodium amalgam (243 mg) were then added and the resulting suspension was stirred for 40 min. When the reaction proved to be completed by TLC, the suspension was filtered, washed with Et₂O (2 ml) and the resulting solution was concentrated under reduce pressure. The resulting oil was dissolved in a 1/1 mixture of DCM (2 ml) and saturated NaHCO₃ (2 ml). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 2 ml) and the combined organic layers were washed with brine (4 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (pure PE) to afford 7 mg (68 %) of polyene **596**.



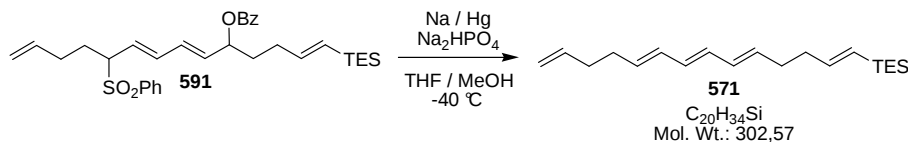
TLC : pure PE.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.15 (9H, s, H-15), 2.13-2.22 (4H, m, H-3 and H-4), 2.27-2.33 (4H, m, H-11 and H-12), 4.97 (1H, d, J = 10.3 Hz, H-1), 5.02 (1H, dd, J = 17.2, 1.7 Hz, H-1'), 5.65-5.70 (2H, m, H-5 and H-10), 5.81 (1H, ddt, J = 16.4, 10.2, 6.2 Hz, H-2), 5.99-6.18 (4H, m, H-6, H-7, H-8 and H-9).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.1 (C-15), 20.2 (C-12), 32.0 (C-11), 32.2 and 33.5 (C-3 and C-4), 85.0 (C-13), 106.7 (C-14), 114.8 (C-1), 130.7, 130.8, 131.5, 131.6, 131.8 and 133.8 (C-5, C-6, C-7, C-8, C-9 and C-10), 138.1 (C-2).

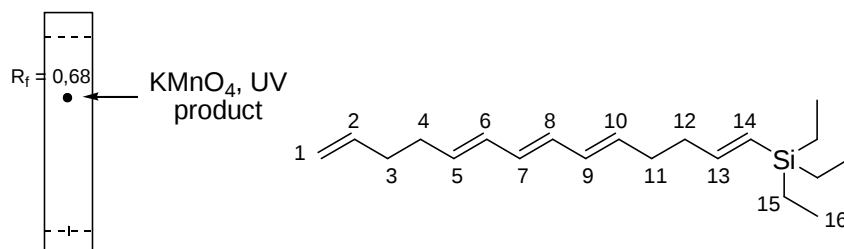
HRMS : No molecular peak found.

- Triethyl((1*E*,5*E*,7*E*,9*E*)-tetradeca-1,5,7,9,13-pentaenyl)silane (**571**)



571 was prepared following the typical procedure described for **596** starting from 131 mg (0.23 mmol) of sulfone **591**. The resulting oil was purified by flash chromatography (pure PE) to afford 50 mg (72 %) of polyene **571** as colorless oil.

Chapter VIII. Experimental part



TLC : pure PE.

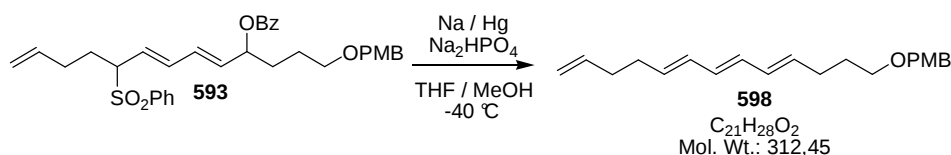
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.55 (6H, q, J = 8.0 Hz, H-15), 0.93 (9H, t, J = 8.0 Hz, H-16), 2.13-2.24 (8H, m, H-3, H-4, H-11 and H-12), 4.97 (1H, dd, J = 10.3, 1.8 Hz, H-1), 5.03 (1H, dd, J = 17.2, 1.7 Hz, H-1'), 5.57 (1H, d, J = 18.7 Hz, H-14), 5.64-5.69 (2H, m, H-5 and H-10), 5.82 (1H, ddt, J = 16.5, 10.2, 6.3 Hz, H-2), 6.00-6.11 (5H, m, H-6, H-7, H-8, H-9 and H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.5 (C-15), 7.3 (C-16), 32.1, 32.2 and 33.5 (C-3, C-4 and C-11), 36.7 (C-12), 114.8 (C-1), 126.4 (C-14), 130.8, 130.8, 130.9, 131.0, 133.3 and 133.6 (C-5, C-6, C-7, C-8, C-9 and C-10), 138.1 (C-2), 147.5 (C-13).

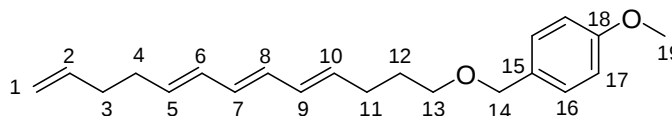
MS (CI, CH₄), m/z (%) : 303.8 (15) [M+H]⁺, 302.6 (20) [M]⁺, 273.5 (30), 213.3 (25), 187.0 (40), 60.9 (100).

HRMS : No molecular peak found.

- 1-(((4*E*,6*E*,8*E*)-Trideca-4,6,8,12-tetraenyloxy)methyl)-4-methoxybenzene (**598**)



598 was prepared following the typical procedure described for **596** starting from 20 mg (0.035 mmol) of sulfone **593**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 10/1) to afford 9 mg (82 %) of polyene **598** as colorless oil.



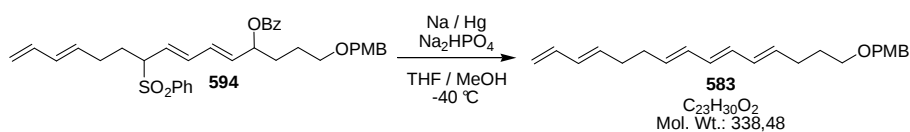
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.67-1.73 (2H, m, H-12), 2.13-2.22 (6H, m, H-3, H-4 and H-11), 3.44 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-13), 3.80 (3H, s, H-19), 4.41 (2H, s, H-14), 4.97 (1H, dd, *J* = 10.3, 1.8 Hz, H-1), 5.03 (1H, dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, H-1'), 5.62-5.70 (2H, m, H-5 and H-10), 5.83 (1H, ddt, *J* = 16.5, 10.2, 6.3 Hz, H-2), 6.01-6.12 (4H, m, H-6, H-7, H-8 and H-9), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-17), 7.25 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H-16).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 29.4 and 29.5 (C-11 and C-12), 32.3 and 32.5 (C-3 and C-4), 55.3 (C-19), 69.2 (C-13), 72.5 (C-14), 113.8 (C-17), 114.9 (C-1), 129.3 (C-16), 130.0 (C-15), 130.8, 130.9, 131.1 and 131.4 (C-6, C-7, C-8 and C-9), 133.3 and 133.7 (C-5 and C-10), 138.0 (C-2), 159.1 (C-18).

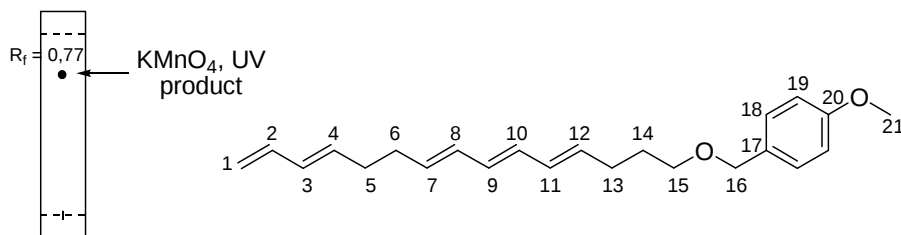
Chapter VIII. Experimental part

HRMS : No molecular peak found.

- 1-(((4*E*,6*E*,8*E*,12*E*)-Pentadeca-4,6,8,12,14-pentaenyloxy)methyl)-4-methoxybenzene (**583**)



583 was prepared following the typical procedure described for **596** starting from 61 mg (0.1 mmol) of sulfone **594**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 12/1) to afford 25 mg (75 %) of polyene **583** as slightly yellow oil.

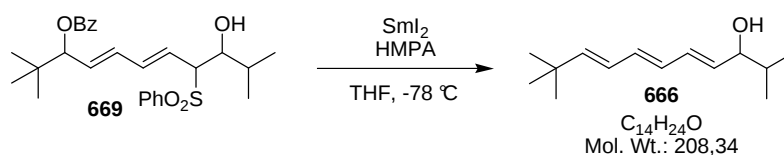


TLC : PE/Et₂O = 1/1.

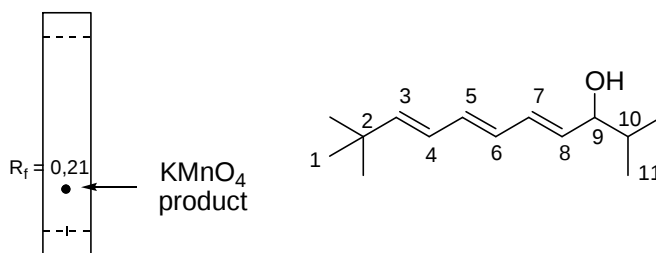
Analysis : cfr p. 585.

Typical procedure for the 1,6-reductive elimination of benzoyloxysulfones promoted by samarium diiodide

- (4*E*,6*E*,8*E*)-2,10,10-Trimethylundeca-4,6,8-trien-3-ol (**666**)



Benzoyloxysulfone **669** (150 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) was dissolved in THF (2 ml, 0.16 M) and cooled to -78 °C before freshly distilled HMPA (688 mg, 0.68 ml, 3.84 mmol, 12 eq.) was added. A solution of SmI₂ (0.1 M in THF, 9.6 ml, 0.96 mmol, 3 eq.) was then added over 10 min. At the end of the addition process, the solution remained dark blue and the reaction proved to be over by TLC after 1 h. Saturated NH₄Cl (10 ml) was added at -78 °C and the mixture was allowed to warm to room temperature. The aqueous phase was separated, extracted with Et₂O (3 x 8 ml) and the combined organic layers were washed with saturated Na₂S₂O₃ (12 ml) and brine (12 ml) then dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 12/1) to afford 59 mg (88 %) of triene **666**.



CAS number : [1169782-75-5].

Chapter VIII. Experimental part

TLC : PE/AcOEt = 10/1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.88 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-11), 0.94 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-11'), 1.04 (9H, s, H-1), 1.47 (1H, bs, OH), 1.68-1.79 (1H, m, H-10), 3.88 (1H, t, J = 6.6 Hz, H-9), 5.65 (1H, dd, J = 15.0, 7.2 Hz, H-8), 5.75 (1H, d, J = 15.3 Hz, H-3), 6.00 (1H, dd, J = 15.3, 9.7 Hz, H-4, H-5, H-6 or H-7), 6.13-6.27 (3H, m, H-4, H-5, H-6 or H-7).

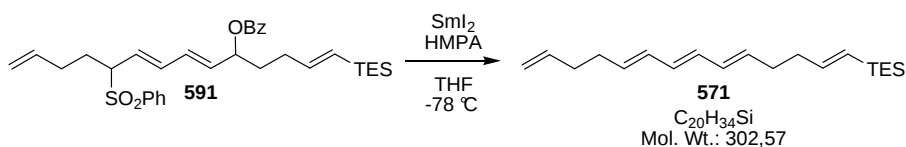
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 18.0 and 18.16 (C-11), 29.5 (C-1), 33.3 (C-2), 34.0 (C-10), 77.9 (C-9), 125.0 (C-4), 129.9 (C-7), 131.7 (C-8), 133.4 and 133.7 (C-5 and C-6), 146.6 (C-3).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3431, 3016, 2869, 1686, 1637, 1595, 1478, 1363, 994.

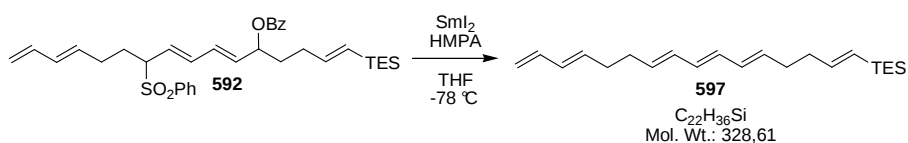
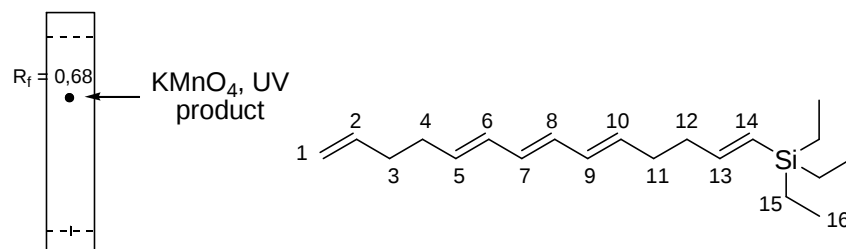
MS (EI), m/z (%) : 208 (60) [M^+], 165 (20), 151 (95), 109 (45), 95 (60), 57 (100).

HRMS (EI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$: 208.1829 ; found 208.1827.

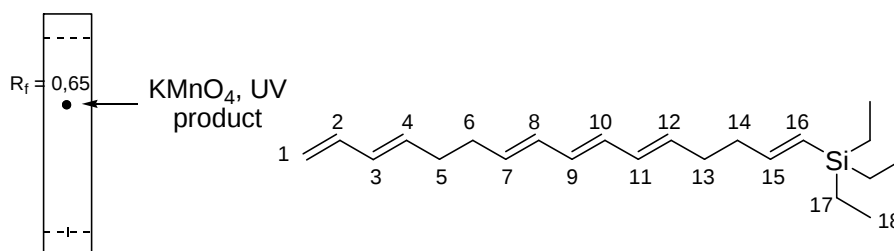
- Triethyl((1*E*,5*E*,7*E*,9*E*)-tetradeca-1,5,7,9,13-pentaenyl)silane (**571**)



571 was prepared following the typical procedure described for **666** starting from 180 mg (0.32 mmol) of sulfone **591**. The resulting oil was purified by flash chromatography (pure PE) to afford 90 mg (93 %) of polyene **571** as colorless oil.



597 was prepared following the typical procedure described for **666** starting from 160 mg (0.27 mmol) of sulfone **592**. The resulting oil was purified by flash chromatography (pure PE) to afford 81 mg (91 %) of polyene **597** as colorless oil.



Chapter VIII. Experimental part

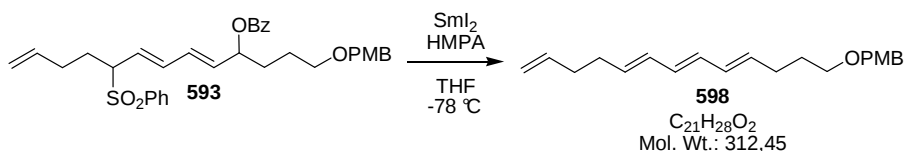
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 0.54 (6H, q, $J = 7.9$ Hz, H-17), 0.92 (9H, t, $J = 7.8$ Hz, H-18), 2.15-2.26 (8H, m, H-5, H-6, H-13 and H-14), 4.97 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-1), 5.10 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, H-1'), 5.56 (1H, d, $J = 18.7$ Hz, H-16), 5.63-5.74 (3H, m, H-4, H-7 and H-12), 5.97-6.10 (6H, m, H-3, H-8, H-9, H-10, H-11 and H-15), 6.30 (1H, dt, $J = 17.0$, 10.2 Hz, H-2).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 3.5 (C-17), 7.4 (C-18), 32.1, 32.3 and 32.4 (C-5, C-6 and C-13), 36.7 (C-14), 115.0 (C-1), 126.3 (C-16), 130.7, 130.8, 130.9, 131.1, 131.3, 133.2, 133.7 and 134.3 (C-3, C-4, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11 and C-12), 137.1 (C-2), 147.5 (C-15).

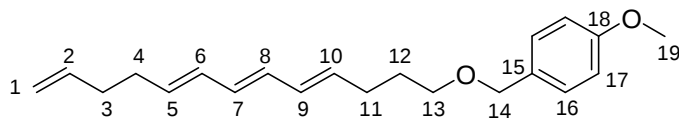
MS (CI), m/z (%) : 328.2 (10) $[\text{M}^+]$, 299.3 (15), 242.1 (35), 196.1 (45), 133.1 (25), 115.2 (100).

HRMS : No molecular peak found.

- 1-(((4*E*,6*E*,8*E*)-Trideca-4,6,8,12-tetraenyloxy)methyl)-4-methoxybenzene (**598**)

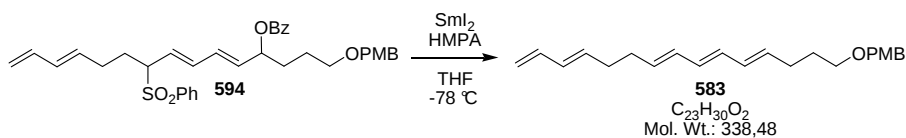


598 was prepared following the typical procedure described for **666** starting from 120 mg (0.21 mmol) of sulfone **593**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O : 10/1) to afford 59 mg (90 %) of polyene **598** as colorless oil.

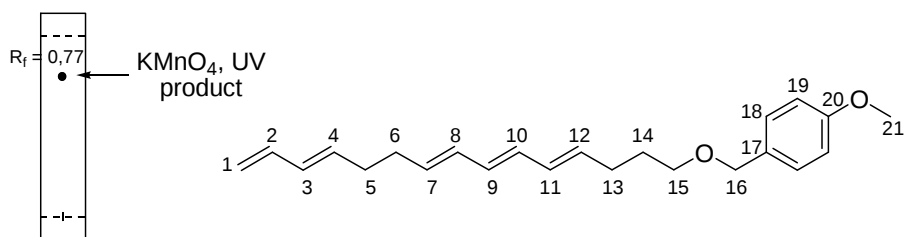


Analysis : cfr p. 591.

- 1-(((4*E*,6*E*,8*E*,12*E*)-Pentadeca-4,6,8,12,14-pentaenyloxy)methyl)-4-methoxybenzene (**583**)



583 was prepared following the typical procedure described for **666** starting from 61 mg (0.1 mmol) of sulfone **594**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 12/1) to afford 29 mg (85 %) of polyene **583** as slightly yellow oil.



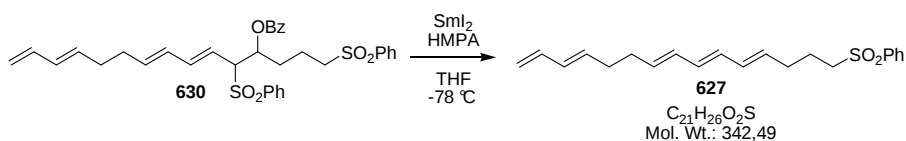
TLC : PE/Et₂O = 1/1.

Analysis : cfr p. 585.

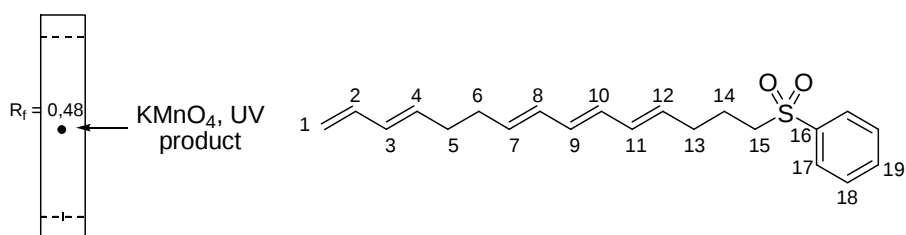
Chapter VIII. Experimental part

1,2-Reductive elimination of benzoyloxysulfoxides promoted by samarium diiodide

- 1-((4*E*,6*E*,8*E*,12*E*)-Pentadeca-4,6,8,12,14-pentaenylsulfonyl)benzene (**627**)



627 was prepared following the typical procedure described for **666** starting from 111 mg (0.19 mmol) of bissulfone **630**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 10/1) to afford 47 mg (73 %) of sulfone **627** as a yellow oil.



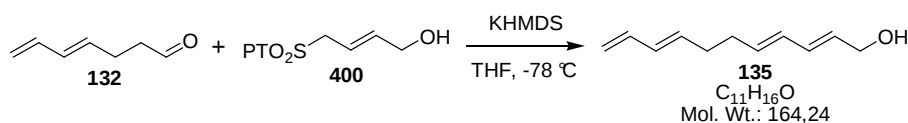
TLC : PE/AcOEt = 6/1.

Analysis : cfr p. 586.

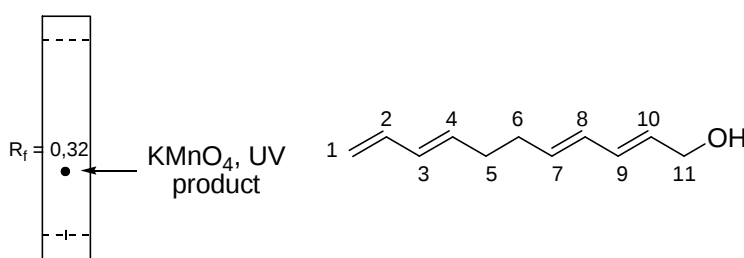
VIII.3.12.4. Julia-Kocienski olefination

Julia-Kocienski olefination of allylic heterosulfone

- (2*E*,4*E*,8*E*)-Undeca-2,4,8,10-tetraen-1-ol (**135**)



To a solution of heterosulfone **132** (664 mg, 2.36 mmol, 1 eq.) and aldehyde **400** (287 mg, 2.6 mmol, 1.1 eq.) in THF (24 ml, 0.1 M) at -78 °C was added dropwise KHMDS (0.5 M solution in toluene, 5.7 ml, 2.84 mmol, 1.2 eq.). The resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 min and allowed to warm to ambient temperature over 1.5 h. After additional 30 min, saturated NH₄Cl (20 ml) was added. The aqueous layer was separated and extracted with Et₂O (3 x 20 ml). The combined organic layers were washed with brine (25 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O : 4/1) to afford 320 mg (82 %) of alcohol **135**.



CAS number : [871345-79-8].

TLC : PE/Et₂O = 2/1.

Chapter VIII. Experimental part

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 2.21 (4H, m, H-5 and H-6), 4.17 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, H-11), 4.97 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-1), 5.10 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, H-1'), 5.66-5.81 (3H, m, H-4, H-7 and H-10), 6.06 (1H, dd, $J = 14.9, 10.3$ Hz, H-8), 6.07 (1H, dd, $J = 14.9, 10.3$ Hz, H-3), 6.21 (1H, dd, $J = 14.9, 10.3$ Hz, H-9), 6.30 (1H, dt, $J = 16.9, 10.2$ Hz, H-2).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 32.3 and 32.4 (C-5 and C-6), 63.6 (C-11), 115.3 (C-1), 130.0, 131.6 and 132.0 (C-3, C-8, C-9 and C-10), 134.3 and 134.6 (C-4 and C-7), 137.3 (C-2).

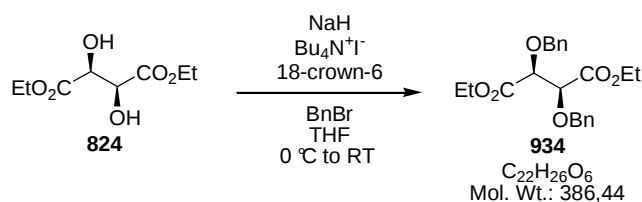
IR (film), ν (cm^{-1}) : 3325, 3064, 2920, 988.

MS (CI), m/z (%) : 137.0 (100) $[\text{M}+\text{H}, -(\text{H}_2\text{O})]^+$.

VIII.3.13. Tetrahydropyrane synthesis

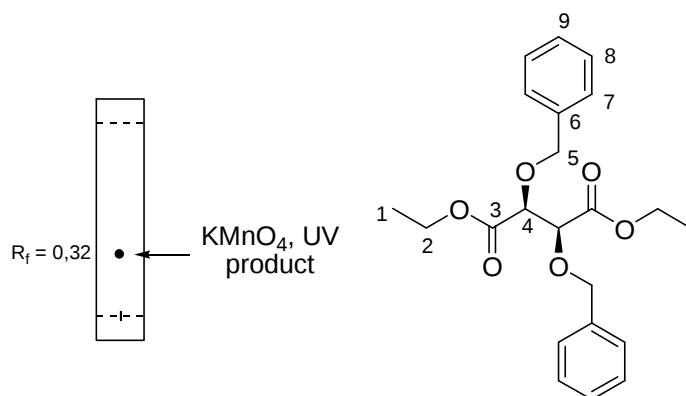
Protection of diol by benzylation

- (2S,3S)-Diethyl 2,3-bis(benzyloxy)succinate (**934**)



NaH 60 % in mineral oil (8 g, 0.2 mol, 2 eq.) in THF (200 ml, 0.5 M) was cooled to 0 °C and (-)-diethyl-D-tartrate **824** (20.83 g, 0.1 mol, 1 eq.) in THF (140 ml) was added dropwise over 30 min. This mixture was vigorously stirred while Bu₄N⁺I⁻ (7.5 g, 20 mmol, 0.2 eq.) and 18-crown-6 (60 mg, 0.2 mmol, 2 mol%) were added. After 30 min, benzyl bromide (34.6 g, 24 ml, 0.2 mol, 2 eq.) was added dropwise and the resulting milky mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1 h. 1 N HCl (80 ml) was then added and the whole solution was poured onto water (400 ml). The mixture was extracted with Et₂O (3 x 400 ml) and the combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ (400 ml), brine (300 ml) and dried over MgSO₄. The resulting product **934** was directly used in the next step without any further purification.

Chapter VIII. Experimental part



CAS number : [113321-58-7].

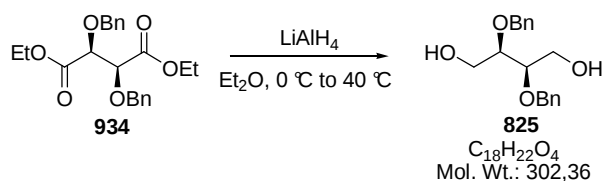
TLC : PE/AcOEt = 4/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 1.18 (6H, t, J = 7.2 Hz, H-1), 4.08 (2H, q, J = 7.1 Hz, H-2), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz, H-2'), 4.44 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-5), 4.48 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-5'), 4.88 (2H, d, J = 12 Hz, H-4), 7.26-7.41 (10H, m, H-7, H-8 and H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 14.0 (C-1), 61.3 (C-2), 73.2 (C-5), 78.3 (C-4), 127.9 (C-9), 128.2 and 128.3 (C-7 and C-8), 136.9 (C-6), 169.1 (C-3).

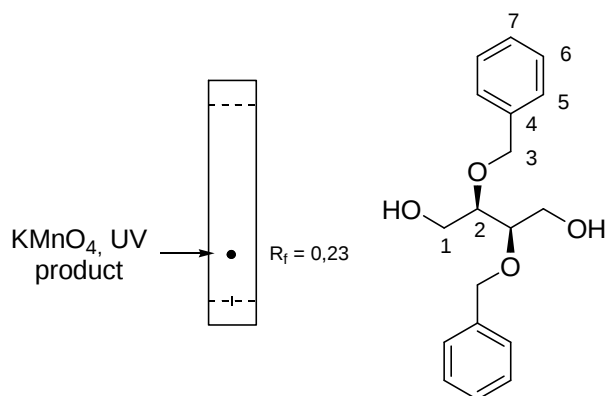
Procedure for the reduction of diester to diol using LiAlH₄

- (2*R*,3*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)butane-1,4-diol (**825**)



To a suspension of LiAlH₄ (11 g, 290 mmol, 2 eq.) in Et₂O (300 ml, 1 M) at 0 °C was added by cannulation a solution of diester **934** (56 g, 145 mmol, 1 eq.) in Et₂O (300 ml, 0.5 M) over 1 h. When the solution stopped degassing, it was heated to reflux for 4 h. At 0 °C, saturated Rochelle salt (potassium sodium tartrate, 400 ml) was slowly added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 300 ml). The combined organic layers were washed with brine (500 ml) and dried over MgSO₄. The solution was concentrated under reduced pressure. The resulting opalescent oil was purified by flash chromatography on a short pad of silice (PE/Et₂O : 1/1 then pure Et₂O) to give 27.6 g (63 % from diethyl tartrate) of colorless oil.

Chapter VIII. Experimental part



CAS number : [113350-84-8].

TLC : pure Et₂O.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 2.41 (2H, bs, OH), 3.68-3.83 (6H, m, H-1 and H-2), 4.65 (4H, s, H-3), 7.30-7.38 (10H, m, H-5, H-6 and H-7).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 60.7 (C-1), 72.5 (C-3), 78.8 (C-2), 127.9 (C-5 or C-6), 128.0 (C-7), 128.5 (C-5 or C-6), 137.8 (C-4).

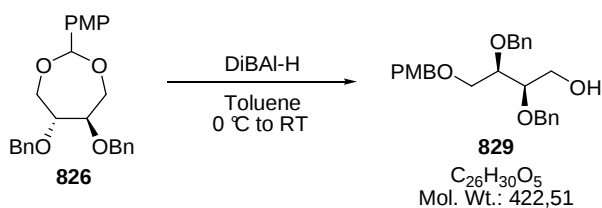
IR (film), ν (cm⁻¹) : 3450 (br), 2825, 1500, 1462, 1400, 1075.

HRMS (EI) : m/z : calcd. for C₁₈H₂₂O₄ : 302.1519 ; found 302.1519.

$[\alpha]_D^{20} = -20.9$ (c 4.9 mg/ml, EtOH).

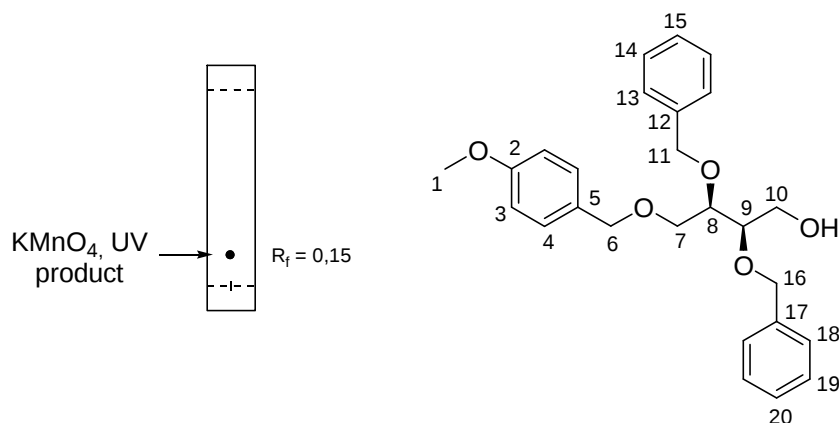
Procedure for the reduction of cyclic acetal to monoprotected diol using DiBAL-H

- (2*R*,3*R*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-2,3-bis(benzyloxy)butan-1-ol
(**829**)



To a solution of acetal **826** (24 g, 57 mmol, 1 eq.) in toluene (230 ml, 0.25 M) at 0 °C, was added a commercial solution of DiBAL-H (142.5 ml, 171 mmol, 1.2 M in toluene, 3 eq.) in fractions. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature. Saturated Rochelle salt (potassium sodium tartrate, 200 ml) was then slowly added and the resulting mixture was stirred for 30 min. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 200 ml). The combined organic layers were washed with brine (300 ml) and dried over MgSO₄. The solution was concentrated under reduced pressure. The resulting slightly yellow oil was purified on a short pad of silice/celite 1/1 (PE/Et₂O : 1/1 then pure Et₂O) to give 26.3 g (99 % from diol **825**) of colorless oil.

Chapter VIII. Experimental part



TLC : PE/Et₂O = 1/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.58-3.79 (6H, m, H-7, H-8, H-9 and H-10), 3.80 (3H, s, H-1), 4.45-4.74 (6H, m, H-6, H-11 and H-16), 8.87 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3), 7.16-7.37 (12H, m, H-4, H-13, H-14, H-15, H-18, H-19 and H-20).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 55.2 (C-1), 61.5 (C-10), 69.0 (C-7), 72.8, 72.8 and 73.1 (C-6, C-11 and C-16), 78.5 and 79.2 (C-8 and C-9), 113.8 (C-3), 125.3, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 129.0, 129.4 and 129.9 (C-4, C-5, C-13, C-14, C-15, C-18, C-19 and C-20), 138.2 (C-12 and C-17), 159.2 (C-2).

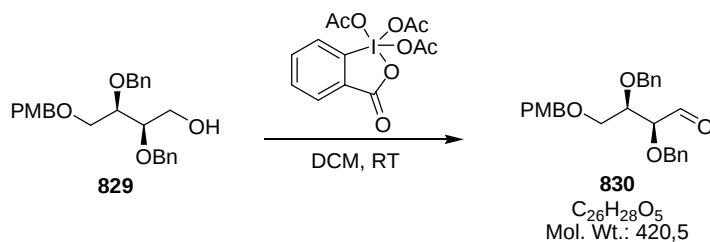
IR (film), ν (cm⁻¹) : 3416 (br), 2868, 1612, 1512, 1454, 1246, 1082, 1028.

HRMS (ESI) : m/z : calcd. for C₂₆H₃₀O₅Na : 445.1991 ; found 445.2010.

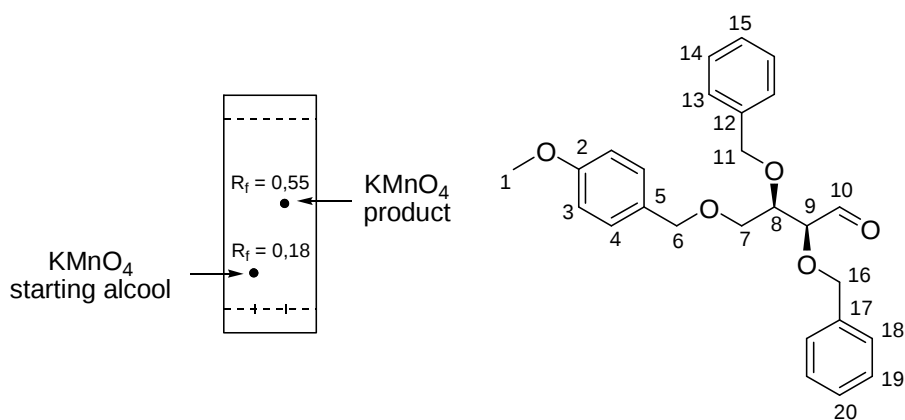
$[\alpha]_D^{20}$ = -13.4 (c 2.0 mg/ml, CHCl₃).

Dess-Martin oxidation of primary alcohol to aldehyde

- (2*S*,3*R*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-2,3-bis(benzyloxy)butanal (**830**)



830 was prepared following the general procedure for Dess-Martin oxidation (*Method A*) but starting from 10 g (23.7 mmol) of alcohol **829**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 10/1) to afford 8.14 g (83 %) of yellow oil.



CAS number : [1004999-36-3].

TLC : PE/AcOEt = 1/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.62 (2H, dd, $J = 4.9, 2.4$ Hz, H-7),
 3.80 (3H, s, H-1), 3.92-3.98 (2H, m, H-8 and H-9), 4.38-4.77 (6H, m,

Chapter VIII. Experimental part

H-6, H-11 and H-16), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3), 7.19 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-4), 7.26-7.31 (10H, m, H-13, H-14, H-15, H-18, H-19 and H-20), 9.69 (1H, s, H-10).

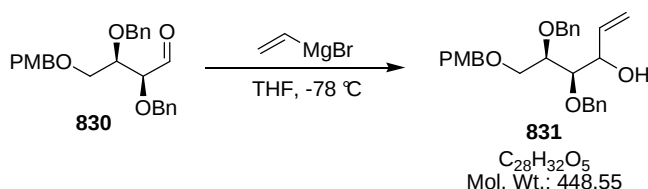
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 55.2 (C-1), 67.6 (C-7), 72.9, 73.0 and 73.4 (C-6, C-11 and C-16), 77.9 (C-8), 82.8 (C-9), 113.7 (C-3), 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5 and 129.4 (C-4, C-13, C-14, C-15, C-18, C-19 and C-20), 129.8 (C-5), 137.1 and 137.6 (C-12 and C-17), 159.2 (C-2), 202.4 (C-10).

MS (ESI), m/z (%) : 475.22 (100) [$\text{M}^+ + \text{Na} + \text{MeOH}$], 443.33 (61) [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$: 443.1834 ; found 443.1846.

Procedure for the condensation of vinyl Grignard and aldehyde

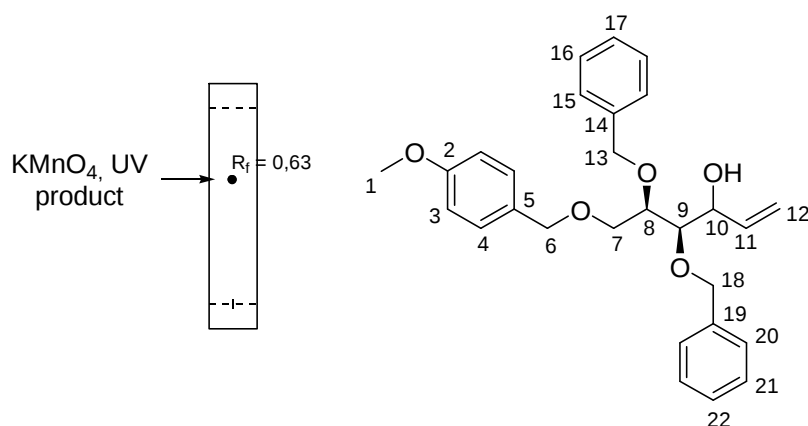
- (4*R*,5*R*)-6-(4-Methoxybenzyloxy)-4,5-bis(benzyloxy)hex-1-en-3-ol
(**831**)



A solution of commercial vinyl Grignard reagent (0.7 M in THF, 55.2 ml, 38.6 mmol, 2 eq.) was added at -78°C by portions of 5 ml to a solution of aldehyde **830** (8.12 g, 19.3 mmol, 1 eq.) in THF (100 ml, 0.2 M). The resulting mixture was stirred at -78°C for 4 h and was then allowed to warm up to room temperature. Saturated NH_4Cl (100 ml) was added and the two

Chapter VIII. Experimental part

resulting phases were separated. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 100 ml) and the combined organic layers were washed with brine (150 ml) and dried over MgSO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 10/1) to afford 7.28 g (84 %) of a 1/1 mixture of diastereoisomers as a colorless oil.



TLC : PE/AcOEt = 2/1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 2.80 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, OHa), 3.19 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, OHb), 3.52 (1H, dd, $J = 5.6, 3.8$ Hz, H-9b), 3.59 (1H, dd, $J = 5.0, 3.9$ Hz, H-9a), 3.66 (2H, dd, $J = 4.9, 2.4$ Hz, H-6a and H-6b), 3.76 (6H, s, H-1a and H-1b), 3.77-3.80 (1H, m, H-8a), 3.88 (1H, dd, $J = 8.9, 5.2$ Hz, H-8b), 4.28 (1H, dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, H-10a), 4.35 (1H, dd, $J = 11.5, 5.7$ Hz, H-10b), 4.40-4.72 (12H, m, H-6, H-13 and H-18), 5.12-5.36 (4H, m, H-12a and H-12b), 5.82-5.95 (2H, m, H-11a and H-11b), 6.85 (4H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3a and H-3b), 7.20-7.30 (24H, m, H-4, H-15, H-16, H-17, H-20, H-21 and H-22).

Chapter VIII. Experimental part

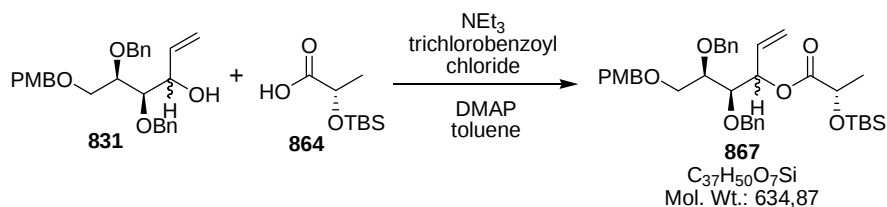
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 55.1 (C-1), 68.9 and 69.1 (C-7), 71.8 and 71.9 (C-6), 72.7, 72.8, 72.9 and 74.6 (C-10, C-13 and C-18), 78.3 and 78.7 (C-8), 79.9 and 81.5 (C-9), 113.7 (C-3), 115.6 and 115.9 (C-12), 127.5, 127.6, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 129.2, 129.3, 129.8 and 129.9 (C-4, C-15, C-16, C-17, C-20, C-21 and C-22), 137.7, 137.8, 137.9, 138.1, 138.2 and 138.3 (C-5, C-11, C-14 and C-19), 159.1 (C-2).

MS (ESI), m/z (%) : 472.2 (30), 417.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 242.4 (10).

HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$: 471.2147 ; found 471.2455.

Yamaguchi esterification

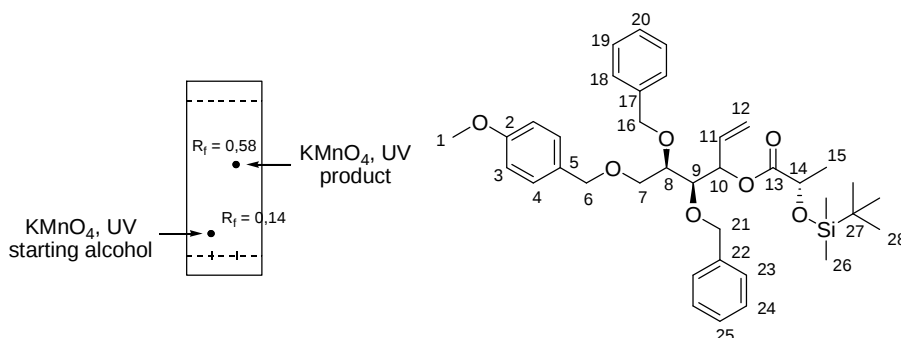
- (2*S*)-(4*R*,5*R*)-6-(4-Methoxybenzyloxy)-4,5-bis(benzyloxy)hex-1-en-3-yl 2-(1-(*tert*-butyl)-1,1-dimethylsilyl)-oxypropanoate (**867**)



Triethylamine (1.12 ml, 8 mmol, 2.15 eq.) and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.64 ml, 4.1 mmol, 1.1 eq.) were added to a solution of acid **864** (768 mg, 3.76 mmol, 1.02 eq.) in toluene (20 ml, 0.2 M) and the resulting mixture was stirred for 1.5 h at ambient temperature before a solution of the mixture of alcohol **831** (1.66 g, 3.7 mmol, 1 eq.) and DMAP (452 mg, 3.7 mmol, 1 eq.) in toluene (26 ml) was introduced. After stirring overnight,

Chapter VIII. Experimental part

the mixture was filtered through a pad of silica which was washed with AcOEt and the filtrate was evaporated. The residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 20/1 then 10/1) to give 2 g of product **867** (86 %) as a 1/1 mixture of diastereoisomers.



TLC : PE/AcOEt = 5/1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 0.05-0.11 (12H, m, H-26), 0.91 (18H, s, H-28), 1.34 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-15a), 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-15b), 3.48-3.77 (8H, m, H-7, H-8 and H-9), 3.82 (6H, s, H-1), 4.29 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H-14a), 4.30 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, H-14b), 4.37-4.42 (4H, m, H-6), 4.53-4.74 (8H, m, H-16 and H-21), 5.18-5.37 (4H, m, H-12), 5.56-5.61 (2H, m, H-10), 5.83 (1H, ddd, $J = 17.1, 10.5, 6.4$ Hz, H-11a), 6.02 (1H, ddd, $J = 17.3, 10.5, 6.8$ Hz, H-11b), 6.88 (4H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3), 7.21-7.31 (24H, m, H-4, H-18, H-19, H-20, H-23, H-24 and H-25).

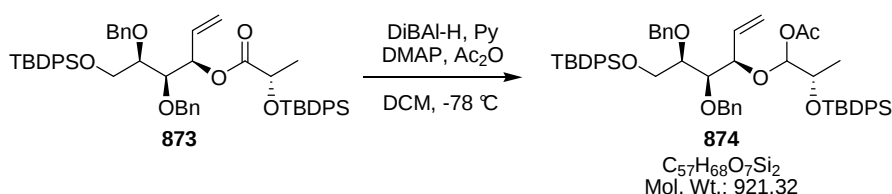
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : -5.3 and -4.8 (C-26), 18.3 (C-27), 21.2 and 21.4 (C-15), 25.7 (C-28), 55.2 (C-1), 68.3, 69.3, 72.9, 73.5, 74.4, 74.9, 77.2, 78.1, 78.6, 80.1 and 80.4 (C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-14, C-16 and C-21), 113.7 (C-3), 118.2 and 119.1 (C-12'), 127.6,

Chapter VIII. Experimental part

127.9, 128.0, 128.2, 129.3, 129.4, 130.1, 133.0 and 133.3 (C-4, C-5, C-17, C-18, C-19, C-20, C-22, C-23, C-24 and C-25), 138.3 (C-11), 159.2 (C-2), 172.7 and 172.8 (C-13).

Reductive acetylation of esters

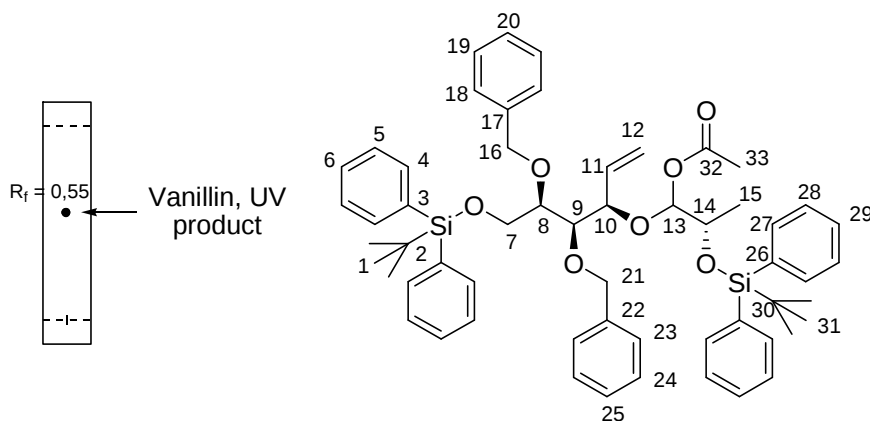
- (2S)-1-((3R,4R,5R)-4,5-bis(benzyloxy)-6-oxy((tert-butyl)diphenylsilane)hex-1-en-3-yloxy)-2-oxy((tert-butyl)diphenylsilane)propylacetate (**874**)



To a solution of ester **873** (2.07 g, 2.36 mmol, 1 eq.) in DCM (23.6 ml, 0.1 M) at -78 °C was added dropwise DiBAL-H (1 M in toluene, 4.72 ml, 4.72 mmol, 2 eq.). After 1 h, the reaction mixture was treated sequentially with pyridine (560 mg, 0.58 ml, 7.08 mmol, 3 eq.), DMAP (865 mg, 7.08 mmol, 3 eq.) in one portion and acetic anhydride (1.445 g, 1.33 ml, 14.16 mmol, 6 eq.) dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 5 h, warmed to 0 °C and quenched with saturated NH_4Cl (1 ml) and saturated sodium potassium tartrate (Rochelle's salt, 20 ml). The resultant mixture was warmed to room temperature and stirred vigorously for 30 min to promote clean separation of the layers. After extraction with DCM (3 x 20 ml), the combined organic layers were washed with 1 M NaHSO_4 (30 ml), saturated NaHCO_3 (30 ml) and brine (30 ml). The solution was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash

Chapter VIII. Experimental part

chromatography (PE/Et₂O : 10/1) to afford 2.11 g (97 %) of acetate **874** as a 5/1 mixture of diastereoisomers.



TLC : PE/AcOEt = 5/1.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), **major diastereoisomer**, δ (ppm) : 1.09 (9H, s, H-1 or H-31), 1.10 (9H, s, H-1 or H-31), 1.13 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-15), 1.73 (3H, s, H-33), 3.71-3.74 (2H, m, H-7), 3.83 (1H, dd, J = 12.6, 7.7 Hz, H-8), 3.88 (1H, dd, J = 5.5, 4.1 Hz, H-9), 3.93-3.98 (1H, m, H-14), 4.33 (1H, dd, J = 8.6, 5.7 Hz, H-10), 4.55 (1H, d, J = 11.8 Hz, H-16 or H-21), 4.62 (1H, d, J = 11.8 Hz, H-16' or H-21'), 4.64 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-16 or H-21), 4.76 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-16' or H-21'), 5.44 (1H, d, J = 10.4 Hz, H-12), 5.48 (1H, d, J = 17.6 Hz, H-12'), 5.90 (1H, dt, J = 18.0, 9.4 Hz, H-11), 5.95 (1H, d, J = 5.4 Hz, H-13), 7.27-7.48 (22H, m, H-5, H-6, H-18, H-19, H-20, H-23, H-24, H-25, H-28 and H-29), 7.66-7.77 (8H, m, H-4 and H-27).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), **major diastereoisomer**, δ (ppm) : 18.4 (C-15), 19.1 and 19.2 (C-2 and C-30), 20.9 (C-33), 26.9 (C-1 and C-31), 63.1

Chapter VIII. Experimental part

(C-7), 70.0 (C-10), 73.3 and 74.6 (C-16 and C-21), 78.3, 79.7 and 80.8 (C-8, C-9 and C-14), 95.8 (C-13), 121.8 (C-12), 127.2-129.6 (C-5, C-6, C-18, C-19, C-20, C-23, C-24, C-25, C-28 and C-29), 133.3-133.8 (C-3 and C-26), 134.5 (C-11), 135.6 and 135.8 (C-4 and C-27), 138.6 and 139.0 (C-17 and C-22), 170.5 (C-32).

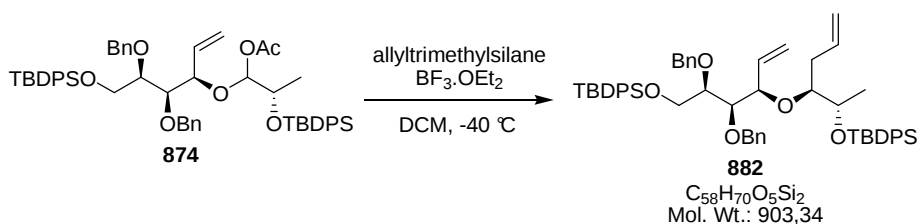
IR (film), ν (cm^{-1}) : 3070, 2930, 2856, 1740, 1472, 1427, 1375, 1238, 1109, 1007, 939, 910, 822, 739, 696.

MS (ESI), m/z (%) : 943.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 641.1 (15).

HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{57}\text{H}_{68}\text{O}_7\text{NaSi}_2$: 943.4401 ; found 943.4405.

Allylation by modified Prins reaction

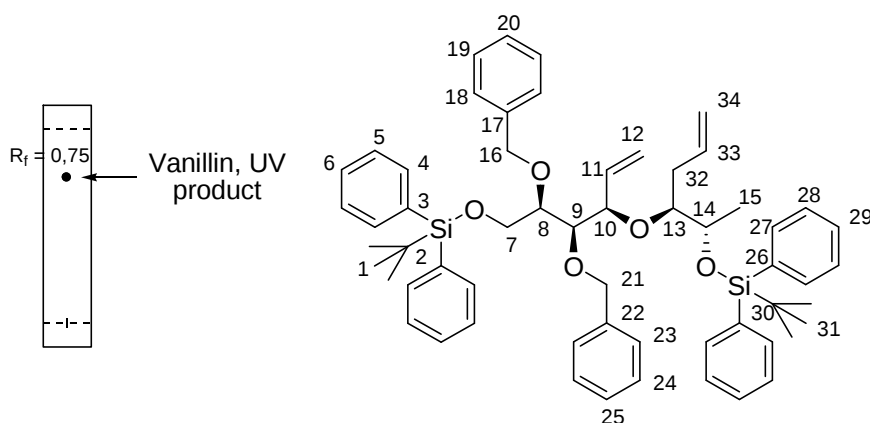
- (2*R*,3*R*,4*R*)-4-((2*S*,3*S*)-2-oxy((*tert*-butyl)diphenylsilane)hex-5-en-3-yloxy)-2,3-bis(benzyloxy)hex-5-en-1-oxy((*tert*-butyl)diphenylsilane) (**882**)



To a solution of acetate **874** (5/1 mixture of diastereoisomers, 1.32 g, 1.43 mmol, 1 eq.) and allyltrimethylsilane (1.96 g, 2.73 ml, 17.16 mmol, 12 eq.) were dissolved in DCM (14.3 ml, 0.1 M) at -40°C was added dropwise $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.02 g, 0.91 ml, 7.2 mmol, 5 eq.). After 4 h, the reaction

Chapter VIII. Experimental part

was quenched with saturated NH_4Cl (15 ml). The resultant mixture was warmed to room temperature and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 15 ml), the combined organic layers were washed with brine (20 ml), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 95/5) to afford 970 mg (75 %) of product **882** as a single diastereoisomer.



TLC : PE/AcOEt = 6/1.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.04 (9H, s, H-1 or H-31), 1.07 (9H, s, H-1 or H-31), 1.09 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-15), 2.17 (1H, dd, J = 14.6, 7.5 Hz, H-32), 2.57 (1H, dd, J = 13.5, 6.1 Hz, H-32'), 3.39 (1H, ddd, J = 9.5, 3.4, 3.0 Hz, H-13), 3.59 (1H, dd, J = 10.4, 4.8 Hz, H-7, H-8, H-9 or H-10), 3.64-3.69 (2H, m, H-7, H-8, H-9 or H-10), 3.74 (1H, dd, J = 10.8, 4.7 Hz, H-7, H-8, H-9 or H-10), 4.01-4.06 (1H, m, H-14), 4.48-4.53 (2H, m, H-16 and H-21), 4.56 (1H, d, J = 13.4 Hz, H-16' or H-21'), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz, H-16' or H-21'), 4.84 (1H, dd, J = 17.3, 1.2 Hz, H-12), 5.03 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-12'), 5.08 (1H, d, J = 17.0 Hz, H-34), 5.11

Chapter VIII. Experimental part

(1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-34'), 5.76 (1H, ddd, $J = 17.3, 10.2, 8.2$ Hz, H-11), 5.85 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.1$ Hz, H-33), 7.19-7.44 (22H, m, H-5, H-6, H-18, H-19, H-20, H-23, H-24, H-25, H-28 and H-29), 7.63-7.66 (8H, m, H-4 and H-27).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 16.9 (C-15), 19.1 and 19.2 (C-2 and C-30), 26.8 and 26.9 (C-1 and C-31), 33.1 (C-32), 63.6 (C-7), 67.8 (C-14), 73.3 and 74.2 (C-16 and C-21), 77.9, 79.4, 80.5 and 81.2 (C-8, C-9, C-10 and C-13), 115.8 (C-34), 119.1 (C-12), 127.1-128.0 (C-5, C-6, C-18, C-19, C-20, C-23, C-24, C-25, C-28 and C-29), 129.5 and 129.6 (C-4 and C-27), 133.5-134.4 (C-3 and C-26), 135.6 and 135.8 (C-4 and C-27), 136.2 and 137.0 (C-11 and C-33), 138.9 and 139.0 (C-17 and C-22).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3070, 2930, 2856, 1740, 1470, 1427, 1389, 1238, 1103, 997, 910, 822, 737, 700.

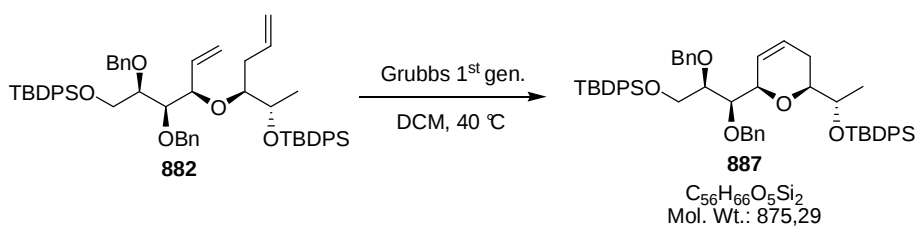
MS (ESI), m/z (%) : 925.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{58}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{NaSi}_2$: 925.4660 ; found 925.4633.

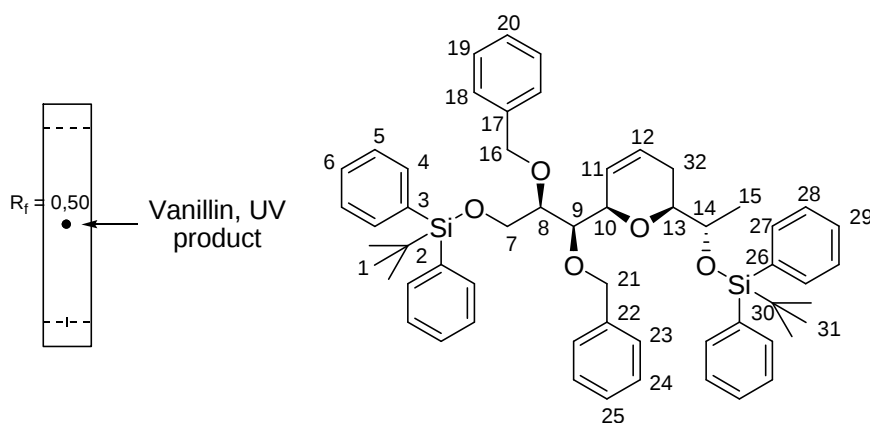
$\alpha_{\text{D}}^{20} = -2.84$ (c 1.41, DCM).

Ring-closing metathesis

- (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-3-((2*R*,6*S*)-5,6-dihydro-6-((*S*)-1-(1-oxy((*tert*-butyl)diphenylsilane)ethyl)-2*H*-pyran-2-yl)propan-1-oxy((*tert*-butyl)diphenylsilane) (**887**)



To a solution of diene **882** (633 mg, 0.7 mmol, 1 eq.) in DCM (7 ml, 0.1 M) was added in one portion first generation Grubbs catalyst (30 mg, 0.035 mmol, 5 mol%). This mixture was gently refluxed for 2 h before it was cooled to room temperature. The solution was filtered through a 1/1 mixture of celite and silice, washed with DCM (10 ml) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 20/1) to afford 580 mg (95 %) of dihydropyranne **887**.



Chapter VIII. Experimental part

TLC : PE/AcOEt = 14/1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6), δ (ppm) : 1.21 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-15), 1.28 (9H, s, H-1 or H-31), 1.31 (9H, s, H-1 or H-31), 1.91 (1H, dd, $J = 14.2, 3.0$ Hz, H-32), 2.16 (1H, dd, $J = 15.1, 12.6$ Hz, H-32'), 3.72 (1H, ddd, $J = 10.4, 5.3, 3.3$ Hz, H-13), 3.96 (1H, t, $J = 4.0$ Hz, H-7), 4.00 (1H, dd, $J = 9.9, 5.7$ Hz, H-9), 4.11 (1H, dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, H-8), 4.17 (1H, dd, $J = 12.0, 5.9$ Hz, H-7'), 4.20 (1H, dq, $J = 10.4, 5.9$ Hz, H-14), 4.63-4.66 (1H, m, H-10), 4.64 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-16 or H-21), 4.75 (2H, d, $J = 11.6$ Hz, H-16 or H-21), 4.93 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H-16 or H-21), 5.84 (1H, dd, $J = 10.1, 5.7$ Hz, H-11), 6.22 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-12), 7.19-7.47 (22H, m, H-5, H-6, H-18, H-19, H-20, H-23, H-24, H-25, H-28 and H-29), 7.89-7.97 (8H, m, H-4 and H-27).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6), δ (ppm) : 19.0 (C-15), 20.0 and 20.2 (C-2 and C-30), 26.3 (C-32), 27.7 and 27.9 (C-1 and C-31), 64.6 (C-7), 72.3 (C-9), 74.4 and 74.9 (C-16 and C-21), 77.4 (C-10), 78.6 (C-13), 81.6 and 82.4 (C-8 and C-14), 125.8 (C-11), 128.0 (C-12), 128.3-134.4 (C-5, C-6, C-18, C-19, C-20, C-23, C-24, C-25, C-28 and C-29), 135.3 and 135.6 (C-3 and C-26), 136.6, 136.8 and 136.9 (C-4 and C-27), 140.0 and 140.3 (C-17 and C-22).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3068, 3047, 2930, 2891, 2856, 1740, 1472, 1454, 1427, 1389, 1362, 1236, 1184, 1103, 1028, 997, 906, 822, 737, 700.

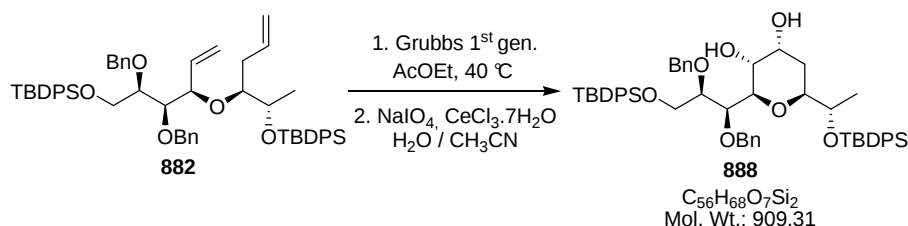
MS (ESI), m/z (%) : 897.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 297.3 (15).

HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{56}\text{H}_{66}\text{O}_5\text{NaSi}_2$: 897.4347 ; found 897.4382.

$\alpha_{\text{D}}^{20} = -2.32$ (c 1.94, DCM).

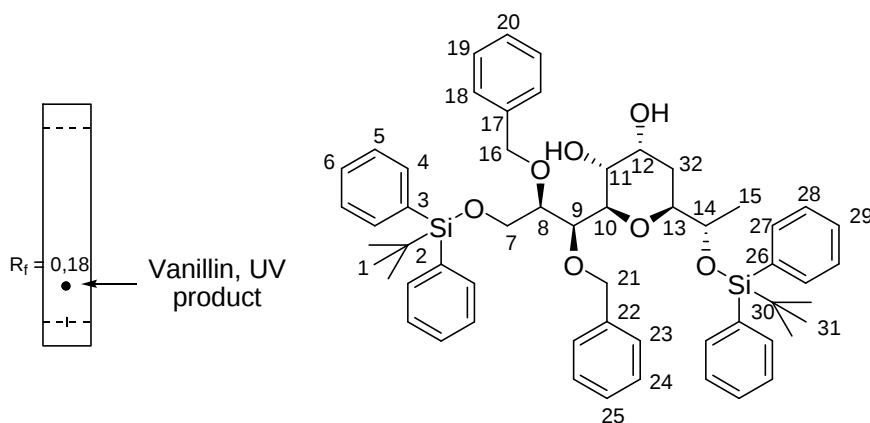
Tandem ring-closing metathesis / dihydroxylation

- (2*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-2-((1*S*,2*R*)-1,2-bis(benzyloxy)-3-oxy((*tert*-butyl)diphenylsilane)propyl)-tetrahydro-6-((*S*)-1-oxy((*tert*-butyl)diphenylsilane)ethyl)-2*H*-pyran-3,4-diol (**888**)



To a solution of diene **882** (233 mg, 0.26 mmol, 1 eq.) in AcOEt (2.6 ml, 0.1 M) was added first generation Grubbs catalyst (11 mg, 0.013 mmol, 5 mol%) in one portion. The mixture was heated at 40 °C for 5 h before it was cooled to 0 °C. In a second flask, sodium periodate (83 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq.) was dissolved in H₂O (0.26 ml) and CeCl₃·7H₂O (10 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq.) was added. This suspension was gently heated by heat gun until it turns to yellow. After cooling to 0 °C, acetonitrile (2.6 ml) was added. The solution of the first flask was transferred to the yellow suspension and the resulting black suspension was stirred at 0 °C for 8 min. The reaction was quenched by addition of solid Na₂SO₃ (2 g) and solid Na₂SO₄ (2 g). After stirring 10 min, the suspension was filtered through a pad of celite, washed with AcOEt (3 ml) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 4/1) to afford 200 mg (84 %) of diol **888** as a single diastereoisomer.

Chapter VIII. Experimental part



TLC : PE/AcOEt = 8/1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6), δ (ppm) : 1.08 (3H, d, $J = 5.7$ Hz, H-15), 1.14 (9H, s, H-1 or H-31), 1.18 (9H, s, H-1 or H-31), 1.49 (1H, t, $J = 12.3$ Hz, H-32), 1.96 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, H-32'), 2.68 (1H, bs, OH), 3.72 (1H, td, $J = 5.9, 3.2$ Hz, H-8), 3.78 (1H, dd, $J = 9.4, 2.7$ Hz, H-11), 3.90 (1H, dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, H-10), 3.95-4.03 (5H, m, H-7, H-9, H-13 and H-14), 4.12-4.14 (1H, m, H-12), 4.36 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-16 or H-21), 4.48 (1H, bs, OH), 4.54 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-16' or H-21'), 4.66 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-16 or H-21), 4.81 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-16' or H-21'), 7.04-7.33 (22H, m, H-5, H-6, H-18, H-19, H-20, H-23, H-24, H-25, H-28 and H-29), 7.74-7.85 (8H, m, H-4 and H-27).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6), δ (ppm) : 19.6 (C-15), 20.0 and 20.3 (C-2 and C-30), 27.7 and 27.9 (C-1 and C-31), 32.1 (C-32), 64.6 (C-7), 67.9 (C-12), 69.7 (C-11), 72.0 (C-9 or C-14), 74.5 and 75.7 (C-16 and C-21), 76.0 (C-9 or C-14), 77.7 (C-10), 81.8 (C-8), 83.4 (C-13), 128.4-128.8 (C-6, C-18, C-20, C-23, C-25 and C-29), 129.2 and 129.3 (C-5 and C-28), 130.5 and 130.7 (C-19 and C-24), 134.2, 135.2 and 135.6 (C-3 and

Chapter VIII. Experimental part

C-26), 136.6 and 136.9 (C-4 and C-27), 138.6 and 139.3 (C-17 and C-22).

IR (film), ν (cm^{-1}) : 3405, 3070, 2930, 2856, 1589, 1470, 1427, 1391, 1362, 1217, 1105, 1063, 939, 822, 756, 737, 700, 667.

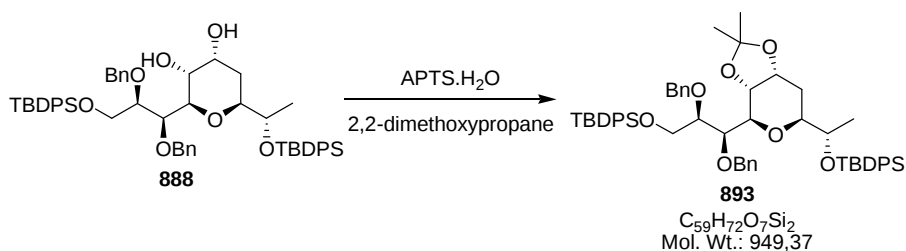
MS (ESI), m/z (%) : 931.4 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 213.1 (25).

HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{O}_7\text{NaSi}_2$: 931.4382 ; found 931.4401.

$\alpha_{\text{D}}^{20} = -28.26$ (c 1.55, DCM).

Acetonide preparation from vicinal diol

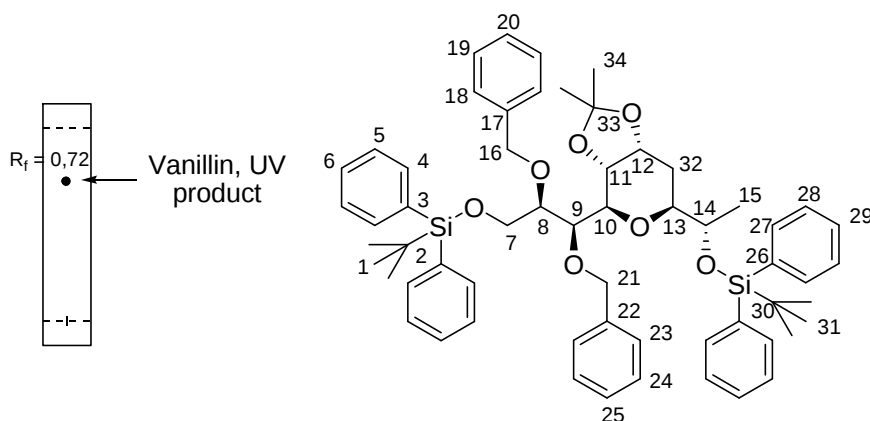
- (2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-3-((3*aR*,4*S*,6*S*,7*aR*)-tetrahydro-6-((*S*)-1-oxy((*tert*-butyl)diphenylsilane)ethyl)-2,2-dimethyl-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-4-yl)propan-1-oxy((*tert*-butyl)diphenylsilane) (**893**)



To a solution of diol **888** (395 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) in 2,2-dimethoxypropane (4.3 ml, 0.1 M) at room temperature was added APTS.H₂O (8.4 mg, 0.043 mmol, 0.1 eq.). After stirring 2 h, the solution was poured onto saturated NaHCO₃ (5 ml). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 5 ml) and the combined organic layers were washed with

Chapter VIII. Experimental part

brine (10 ml) and dried over MgSO_4 to afford 410 mg (quantitative) of acetone **893** which didn't require any further purification.



TLC : PE/AcOEt = 7/1.

^1H -NMR (500 MHz, C_6D_6), δ (ppm) : 1.09 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-15), 1.17 (9H, s, H-1 or H-31), 1.18 (9H, s, H-1 or H-31), 1.23 (3H, s, H-34), 1.31 (3H, s, H-34'), 1.70 (1H, ddd, $J = 14.3, 12.1, 3.9$ Hz, H-32), 2.04 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H-32'), 3.75 (1H, dd, $J = 11.7, 4.3$ Hz, H-13), 3.78 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-10), 3.93 (1H, dt, $J = 8.1, 2.7$ Hz, H-8), 4.02 (1H, dq, $J = 11.8, 6.1$ Hz, H-14), 4.07-4.09 (2H, m, H-7), 4.12-4.16 (1H, m, H-12), 4.33 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-9), 4.57 (1H, dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, H-11), 4.61 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H-16 or H-21), 4.70 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H-16' or H-21'), 4.88 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-16 or H-21), 4.95 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-16' or H-21'), 7.08-7.45 (22H, m, H-5, H-6, H-18, H-19, H-20, H-23, H-24, H-25, H-28 and H-29), 7.80-7.91 (8H, m, H-4 and H-27).

^{13}C -NMR (125 MHz, C_6D_6), δ (ppm) : 19.2 (C-15), 20.1 and 20.2 (C-2 and C-30), 26.9 and 28.9 (C-34 and C-34'), 27.7 and 27.9 (C-1 and C-31),

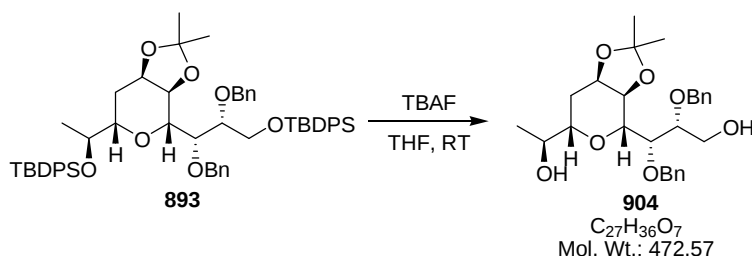
28.3 (C-32), 65.0 (C-7), 71.0 (C-11), 71.6 (C-14), 73.4 (C-12), 74.2 and 76.2 (C-16 and C-21), 76.4 (C-13), 80.1 (C-10), 82.2 (C-8), 83.2 (C-9), 109.4 (C-33), 127.9-129.0 (C-5, C-6, C-18, C-20, C-23, C-25, C-28 and C-29), 130.5 and 130.6 (C-19 and C-24), 134.5, 134.7, 135.0 and 135.3 (C-3 and C-26), 136.7 and 136.9 (C-4 and C-27), 140.5 and 140.8 (C-17 and C-22).

HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $C_{59}H_{72}O_7NaSi_2$: 971.4714 ; found 971.4686.

$\alpha_D^{20} = -29.62$ (c 1.58, DCM).

Procedure for the double deprotection of TBDPS-ethers

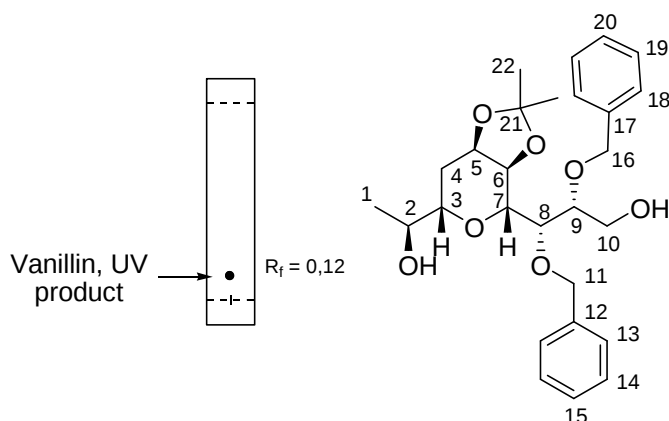
- (2*R*,3*S*)-2,3-Bis(benzyloxy)-3-((3*aR*,4*S*,6*S*,7*aR*)-tetrahydro-6-((*S*)-1-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-4-yl)propan-1-ol (**904**)



Commercial TBAF solution (1 M in THF, 0.38 ml, 0.38 mmol, 3 eq.) was added to a solution of tetrahydropyranne **893** (120 mg, 0.126 mmol, 1 eq.) in THF (1.3 ml, 0.1 M) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight before it was directly adsorbed on silica. Elution with PE/AcOEt : 4/1 then increasing polarity to pure AcOEt afforded 38 mg

Chapter VIII. Experimental part

(64 %) of pure diol **904**. Under these conditions, 30 mg (34 %) of the monodeprotected product **900** are also observed (for analysis, cfr the following procedure).



TLC : PE/AcOEt = 4/1.

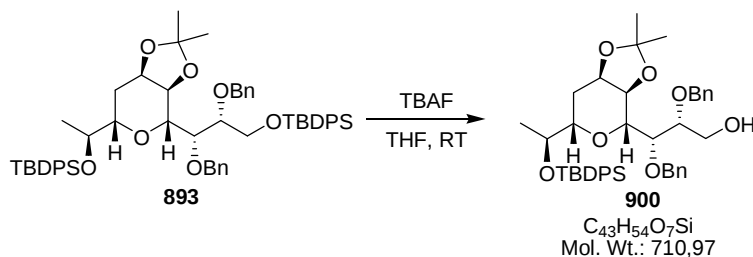
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-1), 1.35 (3H, s, H-22), 1.49 (3H, s, H-22'), 1.70 (1H, ddd, $J = 15.2, 11.8, 3.7$ Hz, H-4), 2.03 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, H-4'), 2.30 (1H, bs, OH), 2.58 (1H, bs, OH'), 3.38 (1H, ddd, $J = 11.6, 6.9, 3.4$ Hz, H-3), 3.52-3.57 (2H, m, H-2 and H-7), 3.68 (1H, dd, $J = 11.7, 4.3$ Hz, H-10), 3.75-3.79 (1H, m, H-8 or H-9), 3.83 (1H, dd, $J = 11.7, 3.3$ Hz, H-8 or H-9), 3.87 (1H, dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, H-10'), 4.38-4.43 (2H, m, H-5 and H-6), 4.38-4.80 (4H, m, H-11 and H-16), 7.25-7.33 (10H, m, H-13, H-14, H-15, H-18, H-19 and H-20).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 18.6 (C-1), 26.6 (C-22), 28.0 (C-22'), 29.4 (C-4), 61.7 (C-10), 70.1 (C-6), 70.3 (C-2), 72.4 (C-5), 74.0 (C-11 or C-16), 74.3 (C-11 or C-16), 77.2 (C-3), 77.4 (C-7), 80.4 (C-8 or

C-9), 81.5 (C-8 or C-9), 109.0 (C-21), 127.2-128.4 (C-13, C-14, C-15, C-18, C-19 and C-20), 138.7 (C-12 or C-17), 139.1 (C-12 or C-17).

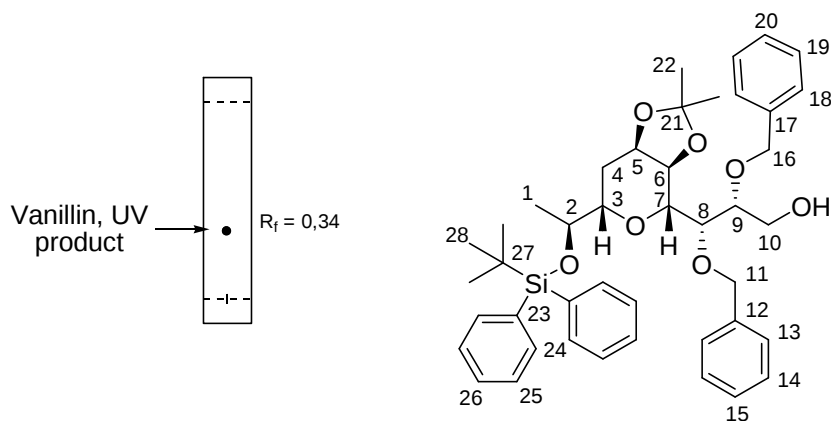
Procedure for the selective deprotection of primary TBDPS-ether

- (2*R*,3*S*)-2,3-Bis(benzyloxy)-3-((3*aR*,4*S*,6*S*,7*aR*)-tetrahydro-6-((*S*)-1-TBDPS-oxyethyl)-2,2-dimethyl-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-4-yl)propan-1-ol (**900**)



Commercial TBAF solution (1 M in THF, 0.4 ml, 0.4 mmol, 1.1 eq.) was added to a solution of tetrahydropyranne **893** (347 mg, 0.365 mmol, 1 eq.) in THF (3.6 ml, 0.1 M) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight before it was directly absorbed on silica. Elution with PE/AcOEt : 4/1 afforded 156 mg (88 %) of pure alcohol **900**.

Chapter VIII. Experimental part



TLC : PE/AcOEt = 4/1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.04 (9H, s, H-28), 1.07 (3H, d, $J = 4.0$ Hz, H-1), 1.34 (3H, s, H-22), 1.48 (3H, s, H-22'), 1.84 (1H, ddd, $J = 15.2, 11.9, 3.7$ Hz, H-4), 2.03 (1H, d, $J = 14.8$ Hz, H-4'), 2.28 (1H, bs, H-29), 3.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-7), 3.55 (1H, dd, $J = 10.6, 3.5$ Hz, H-3), 3.63 (1H, dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz, H-10), 3.71-3.76 (1H, m, H-8 or H-9), 3.78-3.80 (2H, m, H-10' and H-8 or H-9), 3.87-3.95 (1H, m, H-2), 4.39 (1H, dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, H-6), 4.44 (1H, bs, H-5), 4.57 (2H, d, $J = 11.4$ Hz, H-11 or H-16), 4.67 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-11 or H-16), 4.78 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-11 or H-16), 7.25-7.40 (13H, m, H-13, H-14, H-15, H-18, H-19, H-20, H-25 and H-26), 7.67-7.72 (4H, m, H-24).

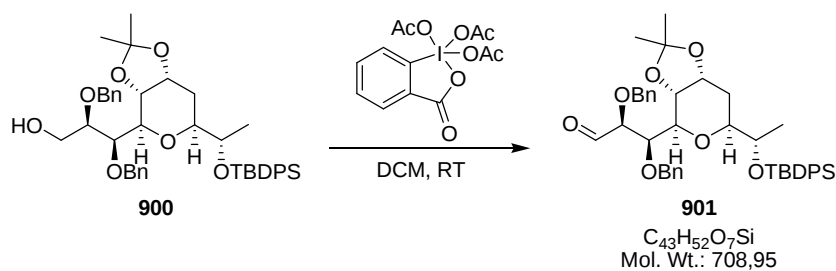
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 18.5 (C-1), 19.3 (C-27), 26.2 (C-22), 27.0 (C-28), 27.4 (C-4), 28.1 (C-22'), 61.9 (C-10), 70.1 (C-6), 70.6 (C-2), 72.4 (C-5), 73.9 (C-11 or C-16), 74.4 (C-11 or C-16), 75.8 (C-3), 78.7 (C-7), 80.4 (C-8 or C-9), 81.5 (C-8 or C-9), 108.9 (C-21), 127.2, 127.3, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 129.5, 129.6, 129.6 and 129.7 (C-13, C-14, C-15, C-18, C-19, C-20, C-25).

and C-26), 134.0 (C-23), 134.3 (C-23'), 135.9 (C-24), 138.7 (C-12 or C-17), 139.1 (C-12 or C-17).

HRMS (ESI) : m/z : calcd. for $C_{43}H_{54}O_7NaSi$: 733.3537 ; found 733.3535.

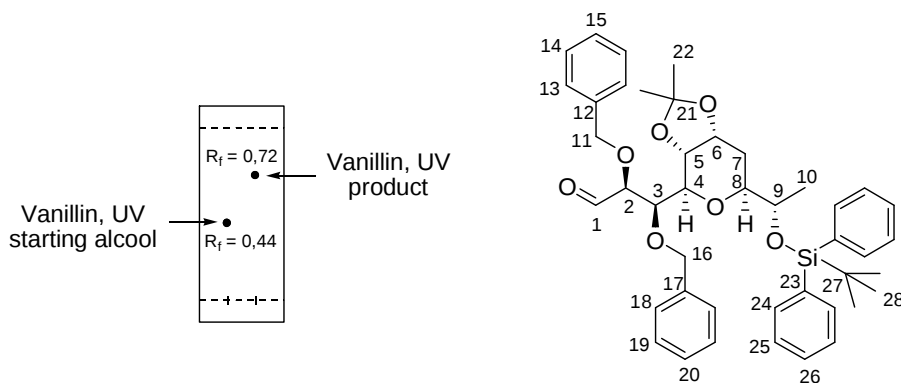
Dess-Martin oxidation of primary alcohol to aldehyde

- (2*R*,3*S*)-2,3-Bis(benzyloxy)-3-((3*aR*,4*S*,6*S*,7*aR*)-tetrahydro-6-((*S*)-1-TBDPS-oxyethyl)-2,2-dimethyl-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-4-yl)propanal (**901**)



901 was prepared following the general procedure for Dess-Martin oxidation (*Method A*) but starting from 80 mg (0.11 mmol) of alcohol **900**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 20/1) to afford 68 mg (87 %) of colorless oil.

Chapter VIII. Experimental part



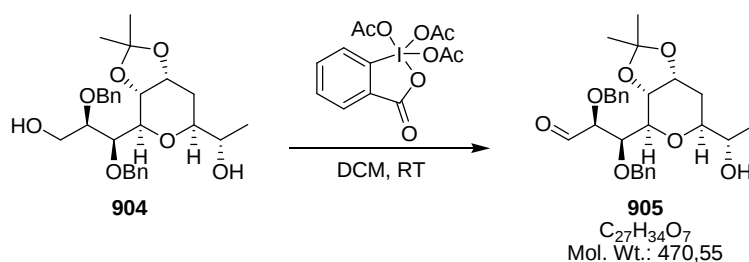
TLC : PE/AcOEt = 4/1.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.02 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-10), 1.05 (9H, s, H-28), 1.34 (3H, s, H-22), 1.44 (3H, s, H-22'), 1.84 (1H, ddd, $J = 14.7, 11.8, 3.9$ Hz, H-7), 2.03 (1H, d, $J = 14.8$ Hz, H-7'), 3.54 (2H, dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, H-4 and H-8), 3.87 (1H, dd, $J = 6.3, 2.5$ Hz, H-3), 3.94 (1H, dd, $J = 6.2, 4.9$ Hz, H-9), 4.00 (1H, dd, $J = 6.3, 0.7$ Hz, H-2), 4.28 (1H, dd, $J = 9.1, 5.2$ Hz, H-5), 4.37-4.41 (1H, m, H-6), 4.55-4.64 (4H, m, H-11 and H-16), 7.24-7.40 (H, m, H-13, H-14, H-15, H-18, H-19, H-20, H-25 and H-26), 7.68 (4H, d, $J = 7.9$ Hz, H-24), 9.66 (1H, s, H-1).

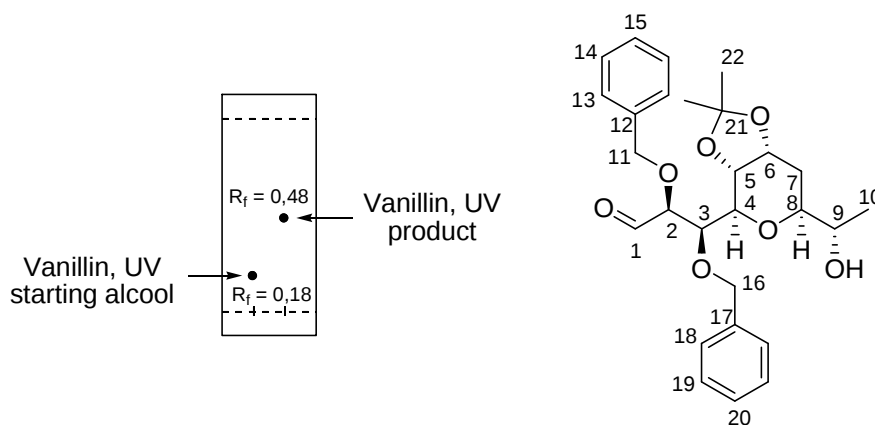
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 18.2 (C-10), 19.3 (C-27), 26.3 (C-22), 27.0 (C-28), 28.2 (C-22'), 70.2 (C-9), 70.7 (C-5), 72.4 (C-6), 73.4 and 73.5 (C-11 and C-16), 75.8 (C-4 or C-8), 77.7 (C-4 or C-8), 79.5 (C-3), 82.9 (C-2), 109.0 (C-21), 127.5, 127.6, 127.6, 127.8, 127.9, 127.9, 128.3, 128.4 and 129.6 (C-13, C-14, C-15, C-18, C-19, C-20, C-25 and C-26), 134.0 and 134.2 (C-23 and C-23'), 135.8 and 135.9 (C-24 and C-24'), 137.5 and 138.1 (C-12 and C-17), 200.5 (C-1).

Selective Dess-Martin oxidation of primary alcohol to aldehyde

- (2*S*,3*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)-3-((3*aR*,4*S*,6*S*,7*aR*)-tetrahydro-6-((*S*)-1-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-4-yl)propanal (**905**)



905 was prepared following the general procedure for Dess-Martin oxidation (*Method A*) but starting from 111 mg (0.23 mmol) of alcohol **904**. The resulting oil was purified by flash chromatography (PE/AcOEt : 5/1) to afford 78 mg (72 %) of colorless oil.



TLC : PE/AcOEt = 1/1.

Chapter VIII. Experimental part

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-10), 1.36 (3H, s, H-22), 1.47 (3H, s, H-22'), 1.80 (1H, ddd, $J = 14.8, 11.6, 4.0$ Hz, H-7), 2.00 (1H, d, $J = 14.8$ Hz, H-7'), 3.41 (1H, ddd, $J = 11.5, 5.9, 2.5$ Hz, H-8), 3.56 (1H, qn, $J = 6.3$ Hz, H-9), 3.68 (1H, dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, H-4), 3.99 (1H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, H-3), 4.07 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-2), 4.30 (1H, dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, H-5), 4.37 (1H, bs, H-6), 4.61-4.78 (4H, m, H-11 and H-16), 7.32-7.36 (10H, m, H-13, H-14, H-15, H-18, H-19, H-20), 9.78 (1H, s, H-1).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 18.7 (C-10), 26.3 (C-11), 28.2 (C-11'), 28.8 (C-7), 70.0 (C-9), 70.7 (C-5), 72.1 (C-6), 73.2 and 73.4 (C-11 and C-16), 77.2 (C-8), 77.5 (C-4), 79.1 (C-3), 82.6 (C-2), 109.1 (C-21), 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5 and 128.6 (C-13, C-14, C-15, C-18, C-19 and C-20), 137.3 and 137.8 (C-12 and C-17), 200.8 (C-1).