

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté des Sciences

Laboratoire de Chimie Organique et Médicinale
Professeur I.E. Markó



*Synthèse versatile de fragments
polyhydroxylés :
Application à la synthèse totale de la
(+)-Aspiciline et de l'Amphidinol 3*

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

DUBOST Christophe

Louvain-la-Neuve
27 Octobre 2006

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté des Sciences

Laboratoire de Chimie Organique et Médicinale
Professeur I.E. Markó

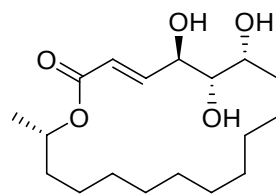


*Synthèse versatile de fragments
polyhydroxylés :
Application à la synthèse totale de la
(+)-Aspiciline et de l'Amphidinol 3*

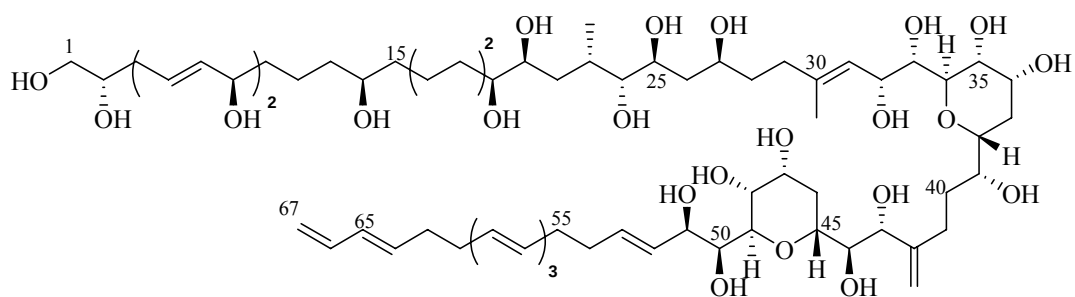
Dissertation présentée en vue de
l'obtention du grade de docteur en sciences

DUBOST Christophe

Louvain-la-Neuve
27 Octobre 2006



(+)-Aspiciline



Amphidinol 3 (AM 3)

Composition du Jury :

Professeur D. Hoppe (Universität Münster, Allemagne)

Professeur W. Dumont (FUNDP)

Professeur O. Riant (UCL)

Professeur J. Marchand-Brynaert (UCL)

Professeur I. E. Markó (UCL, Promoteur)

A hard working individual will succeed where a lazy Genius may fail.

Glenn Seaborg.

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord le Professeur I E. Markó pour m'avoir soutenu pendant les 47 mois qui se sont écoulés entre mon arrivée au sein de son laboratoire et mon départ. Au delà des connaissances en chimie qu'il m'a transmises, je lui suis reconnaissant de m'avoir inculqué une véritable philosophie de recherche qui m'a toujours permis de voir le côté positif d'un résultat qui paraissait *a priori* un échec, et m'a poussé à connaître le véritable fond des choses. C'est ainsi que l'on est capable d'avancer, de se remettre en question et de véritablement progresser. Merci BOSS.

Je souhaite aussi remercier les membres du laboratoire que j'ai côtoyé pendant ces 1431 jours de thèse. Merci à :

Nico, Guillaume, Pierre et Seb pour avoir partagé vos connaissances, votre motivation et surtout pour tous ces moments extra-laboratoire qui m'ont permis de me sentir en Belgique comme chez moi.

Fabio, pour son amitié, pour m'avoir supporté au jour le jour et pour avoir fait de moi son « galleux » adoptif.

Nora, Mélanie, Guillaume II, Pipoune, Thierry, Thomas, Juliette,...

Un grand merci aux anciens du laboratoire qui ont rejoint le paradis des industriels mais qui ont gardé un œil sur moi :

Seb « ouin-oiun » Lemaire, merci d'avoir été un voisin de pailleasse admirable et le co-fondateur des périodiques *Pic. Mag.* et *J. D. Mic.*

Ali qui restera pour moi une référence absolue de motivation et d'enthousiasme.

Laurent et J-C. pour tous les moments que nous avons partagé.

Je remercie particulièrement Thomas Ryckmans pour m'avoir accueilli dans son équipe et pour avoir rendu mon séjour chez Pfizer et en Angleterre inoubliable. Je remercie également Pfizer pour le soutien financier.

Merci à tous ceux qui ont bien voulu relire et corriger cet ouvrage : Livia, Fabio, ouin-ouin et le BOSS.

Merci papa, maman pour avoir fait de moi un grand garçon et pour m'avoir permis de réaliser mes projets.

Livia, je ne t'ai pas oubliée, toi tu es à part dans mon cœur. Merci pour ton affection et ton soutien, je te dédie cet ouvrage.

Abréviations et symboles

Ac	acétyle
AE	acétate d'éthyle
AIBN	azo-bis-isobutyronitrile
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique
APT	attached proton test
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
aq.	aqueux
Bn	benzyle
BOM	benzyloxyméthyle
Bu	butyle
<i>n</i> -Buli	<i>n</i> -butyllithium
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -butanolate de potassium
CAN	cérium ammonium nitrate
Cb	Diisopropyle carbamoyle
Cp	cyclopentényle
DBU	1,8-diazabicyclo[5-4-0]undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane
DIAD	Diéthylazodicarboxylate
DIBALH	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthyléther
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
EDA	éthylène diamine.
EP	éther de pétrole
Et	éthyle
équ.	équivalent
<i>i</i> -Pr	isopropyle
CI	ionisation chimique
EI	impact électronique
IR	spectrométrie infrarouge
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HRMS	masse haute résolution
KHMDS	<i>bis</i> (triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	<i>bis</i> (triméthylsilyl)amidure de lithium
<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
MEM	2-méthoxyéthoxyméthyle
MOM	méthoxyméthyle
MsCl	chlorure de mésyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
P	groupe protecteur
PCC	pyridinium chlorochromate
Ph	phényle
Piv	pivalique

Abréviations et symboles

PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluènesulfonate
R.f.	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
RX	rayons X
<i>s</i> -BuLi	<i>sec</i> -butyllithium
S.M.	spectométrie de masse
TsCl	chlorure de tosyle
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyle
TBAF	fluorure de tétra-butylammonium
TBDPS	<i>t</i> -butyl diphénylsilyle
TBS	<i>t</i> -butyl diméthylsilyle
TBDME	<i>t</i> -butyl diméthyléther
THF	tétrahydrofuranne
THP	tétrahydropyranyle
Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique
TMEDA	tétraméthyléthylène diamine
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle

Résumé

De nombreux produits naturels, possédant une activité biologique, incorporent une chaîne polyhydroxylée dans leur structure. Ces fragments sont présents, par exemple, dans la famille complexe des Amphidinols (**6-016**) ou dans des plus petites molécules comme la (+)-Aspiciline **3-001** (Figure 1).

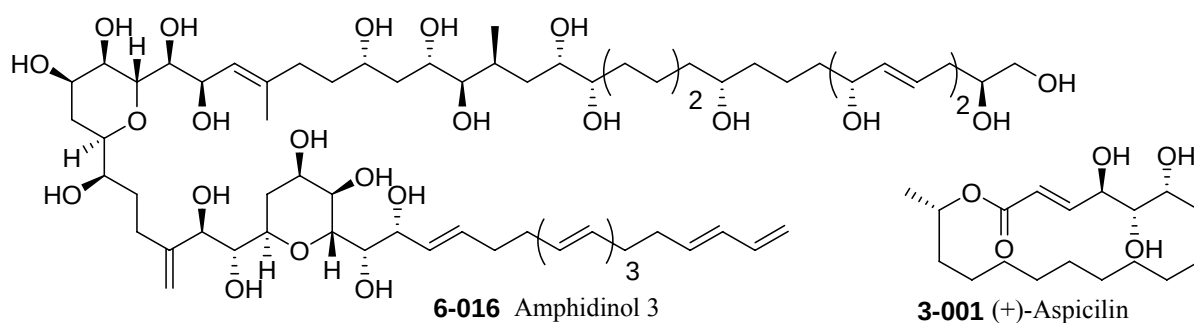


Figure 1

Afin de permettre un accès efficace à ces structures, une nouvelle méthodologie a été développée pour préparer stéréosélectivement des unités trihydroxylées fonctionnalisées. Il a été démontré que des triols *syn-anti* et *syn-syn* énantiomériquement purs tels que **2-135** et **2-136** peuvent être synthétisés par allylation d' α -benzyloxyaldéhydes chiraux **2-134** avec l'allylstannane γ -substitué **2-076** en présence de SnCl_4 . De façon remarquable, la stéréochimie de ces produits est déterminée uniquement par la quantité d'acide de Lewis employée (Figure 2).

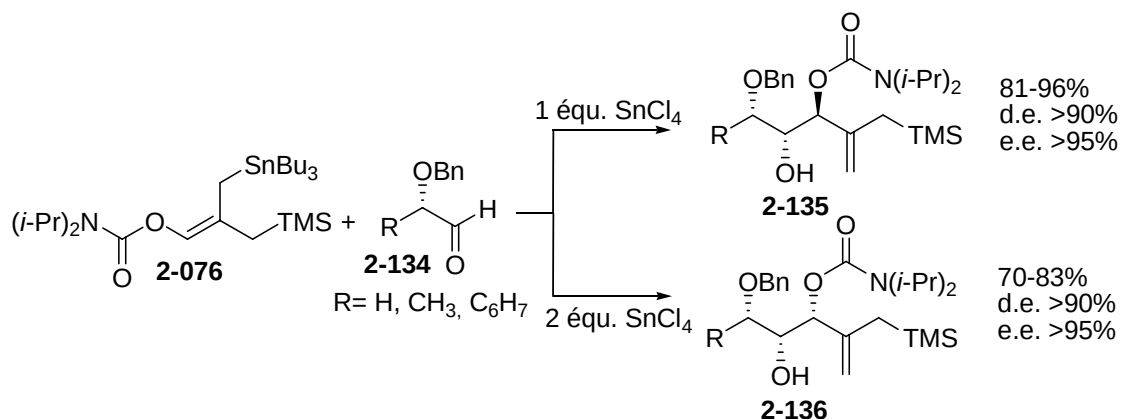


Figure 2

Cette méthodologie a ensuite été utilisée dans un projet de synthèse totale de la (+)-Aspiciline. La stratégie a tout d'abord été évaluée sur un substrat modèle. Ensuite, la (+)-Aspiciline a été obtenue en 18 étapes avec 10 % de rendement global (Figure 3).

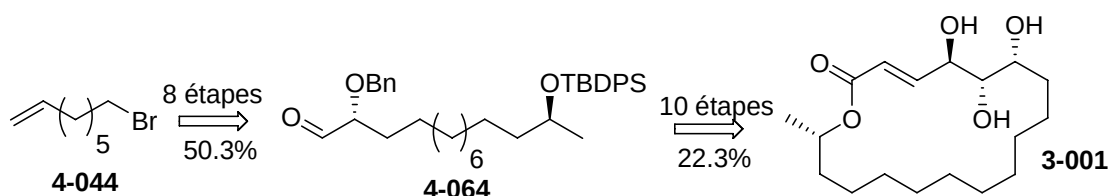


Figure 3

Lors de cette synthèse, il a aussi été découvert que les allylsilanes **2-114** et **2-117** réagissent avec un orthoester en présence de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ pour fournir des acétals cycliques avec d'excellents rendements (Figure 4).

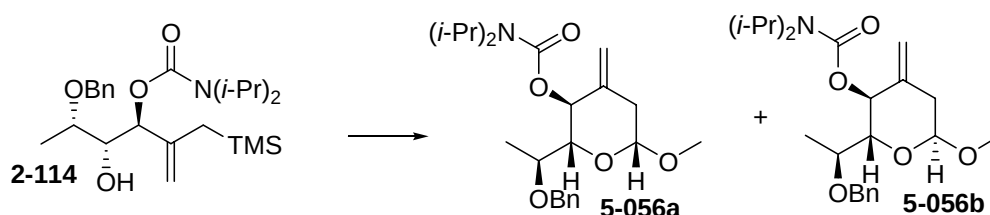


Figure 4

Pour accroître le domaine d'application de cette méthodologie, de nombreux acétals cycliques ont été préparés en utilisant des procédures connectives développées précédemment par notre laboratoire (Figure 5).

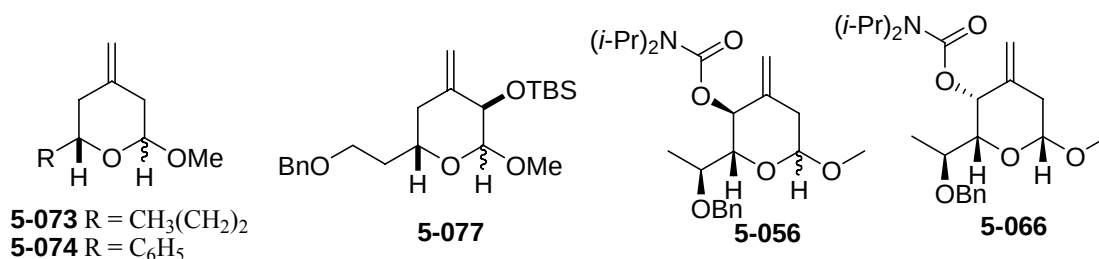


Figure 5

Ces composés ont ensuite été convertis en pyranes 2,6-*anti* grâce à de l'allyltriméthylsilane en présence de TMSOTf. Tous les produits ont été obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère, même lorsqu'un mélange d'acétals épimères est utilisé (Figure 6).

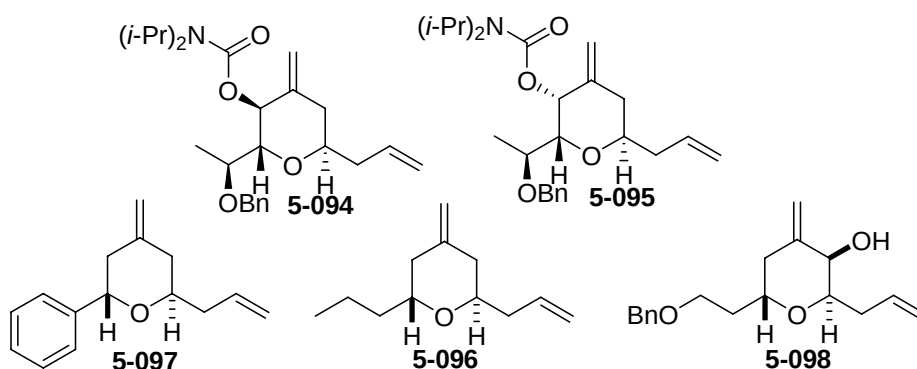


Figure 6

Après avoir obtenu ces résultats positifs, il a été décidé d'effectuer la synthèse totale de la partie polycyclique de l'Amphidinol 3. Au départ de l'aldéhyde **6-169**, l'allylsilane substitué **6-216** a été préparé puis cyclisé grâce à la réaction de Sakurai intramoléculaire décrite précédemment. Quelques manipulations de l'exo-méthylène et des groupements protecteurs ont permis de synthétiser **6-226**, un intermédiaire avancé qui incorpore la totalité des centres chiraux de la partie cyclique de l'Amphidinol 3, incluant la stéréochimie relative correcte (Figure 7).

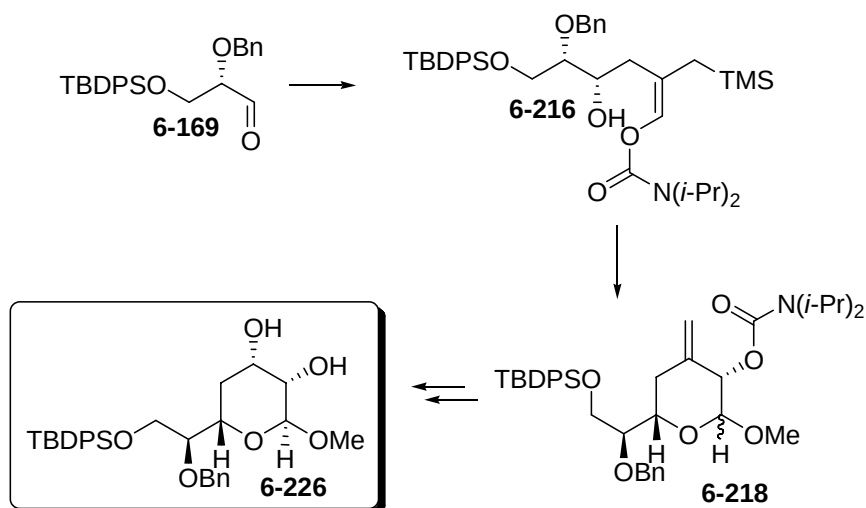


Figure 7

Summary

Numerous natural products, exhibiting some kind of biological activity, contain a polyhydroxylated chain in their structure. These patterns are present for example in the complex family of Amphidinols **6-016** and in smaller molecules such as (+)-Aspicilin **3-001**.

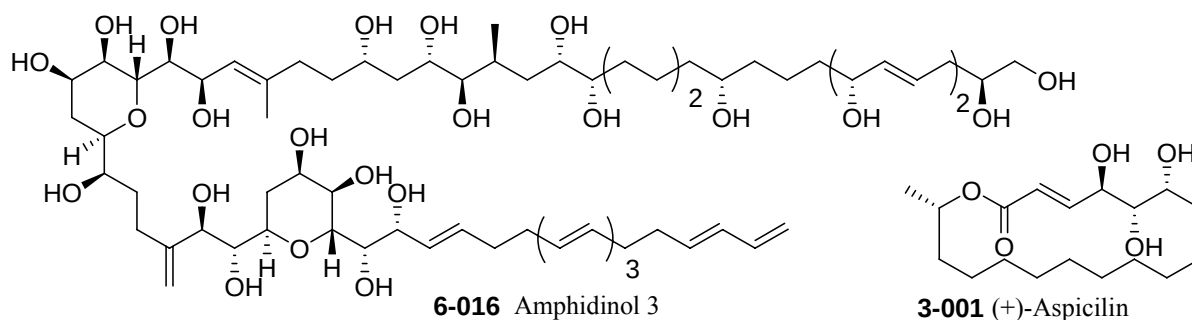


Figure 8

To allow an efficient access to these structures, a novel methodology was developed that afforded functionalised and stereocontrolled triol units. It was shown that enantiomerically pure *syn-anti* and *syn-syn* configured triol units, such as **2-135** and **2-136**, could be synthesized efficiently by the SnCl_4 -mediated allylation of chiral α -benzyloxyaldehydes **2-134** with the uniquely functionalised allylstannane **2-076**. Remarkably, the stereochemistry of these adducts was governed solely by the amount of Lewis acid employed (Figure 9).

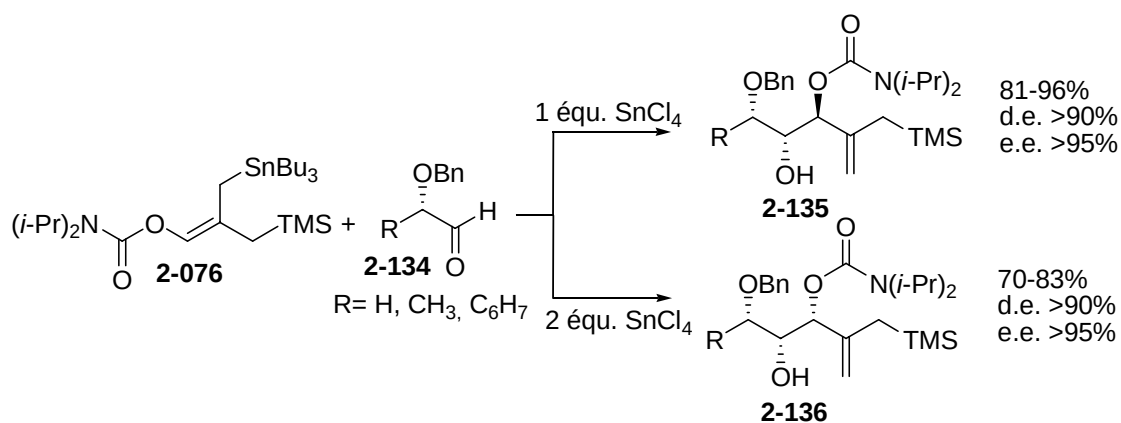


Figure 9

This reaction takes advantage of the rapid transmetallation of allyltrialkyltins by SnCl_4 which generate two allylic species in equilibrium (Figure 10).

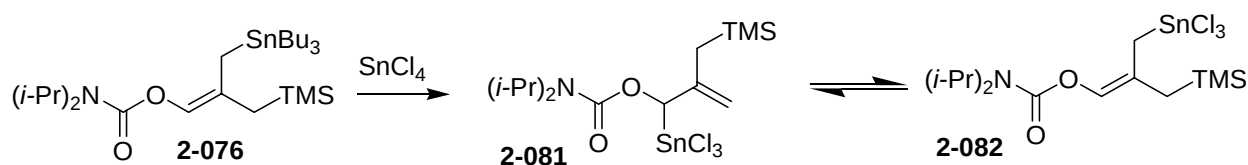


Figure 10

To rationalise the stereochemical outcome of the process, the involvement of two different transition states has been proposed. When one equivalent of SnCl_4 is used, the transmetallated specie **2-082** would react with the aldehydes through a bicyclic transition state **2-085** as depicted in Figure 11.

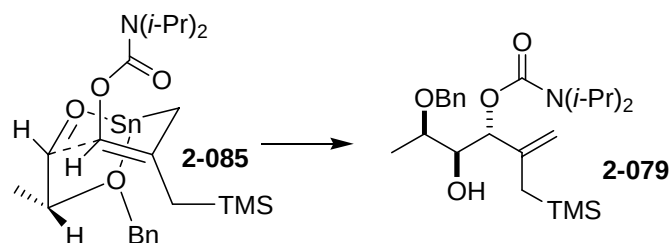


Figure 11

In contrast, when two equivalents of SnCl_4 are used, one equivalent reacts with the aldehyde to form the chelate **2-086** whilst the second equivalent of Lewis acid transmetallates the allylating agent **2-076**. The allyl transfer can now take place through two possible transition states, leading to the *syn-syn* diastereoisomer **2-080** (Figure 12).

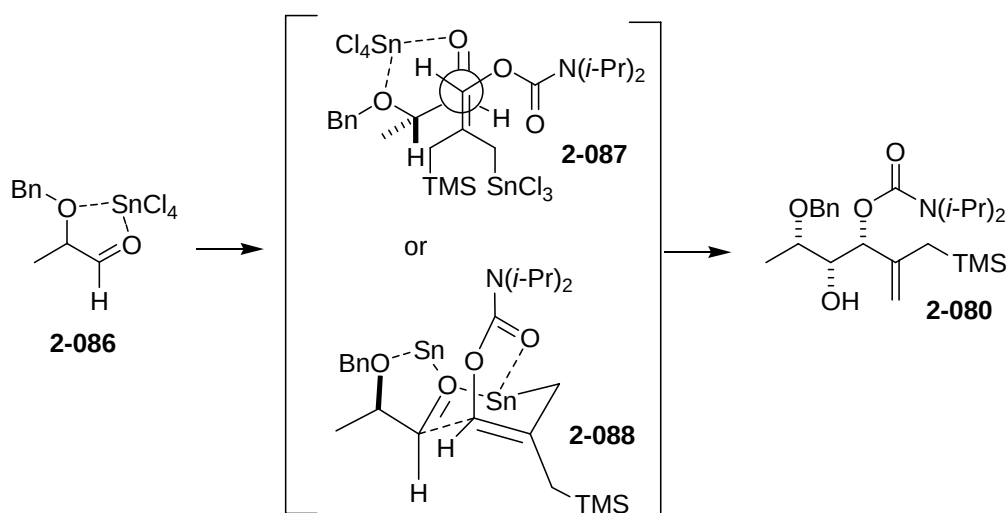


Figure 12

This methodology was then benchmarked with the total synthesis of (+)-Aspicilin. Initially, the strategy was assessed on a model substrate. It included a Sakurai reaction with 2-methoxy-1,3-dioxolane, mediated by $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, followed by ozonolysis and *in situ* reduction of the resulting methylene. Then, a one pot deprotection/dehydration of **4-029** was achieved to generate the desired unsaturated aldehyde **4-030**. A Corey oxidation was then performed in the presence of isopropanol to mimic a possible ring closure with the natural compound (Figure 13).

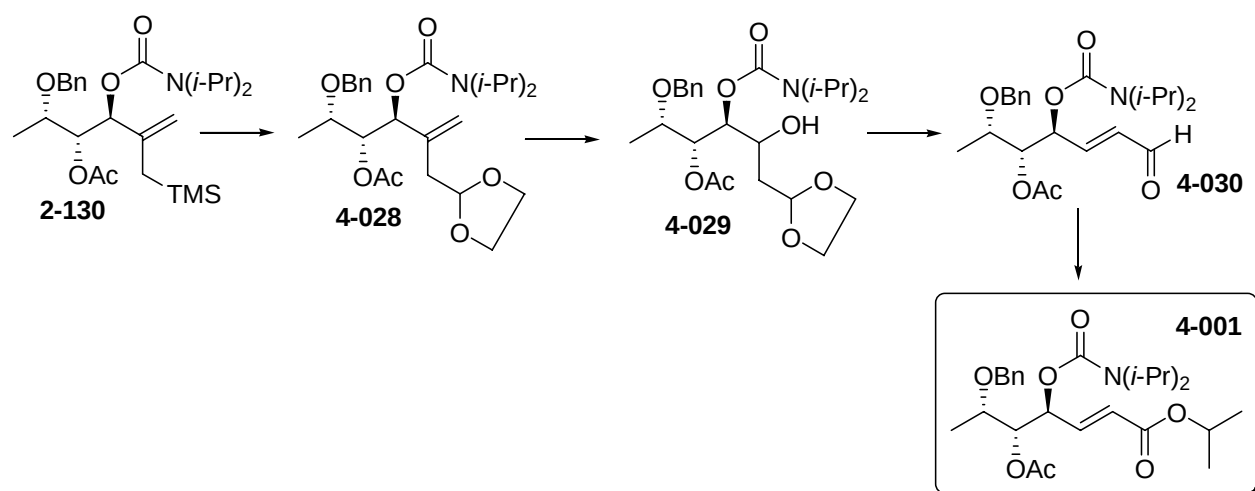


Figure 13

With this efficient model synthesis in hand, the total synthesis of (+)-Aspicilin was attempted. The required α -benzyloxyaldehyde **4-040** was obtained in 8 steps and 54 % overall yield (Figure 14)

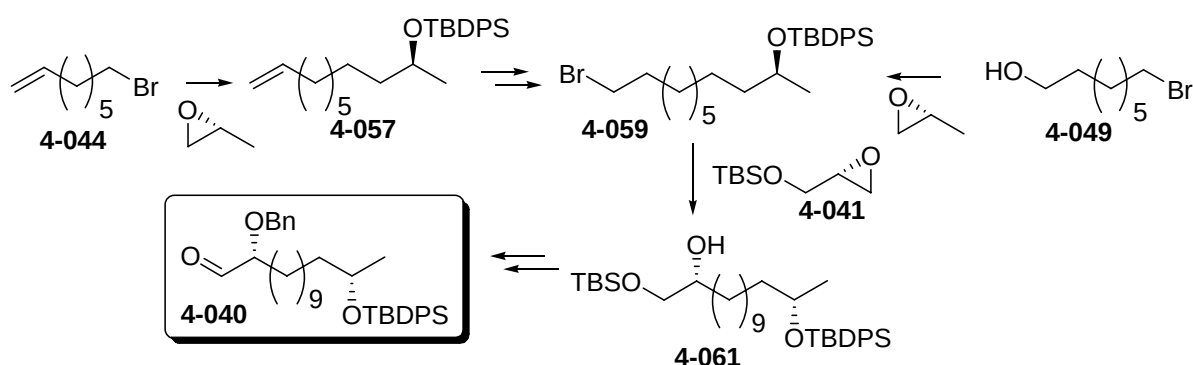


Figure 14

Allylation proceeded smoothly and the strategy designed with the model substrate was used to complete the synthesis and reach (+)-Aspicilin in 18 steps and 10 % overall yield (Figure 15).

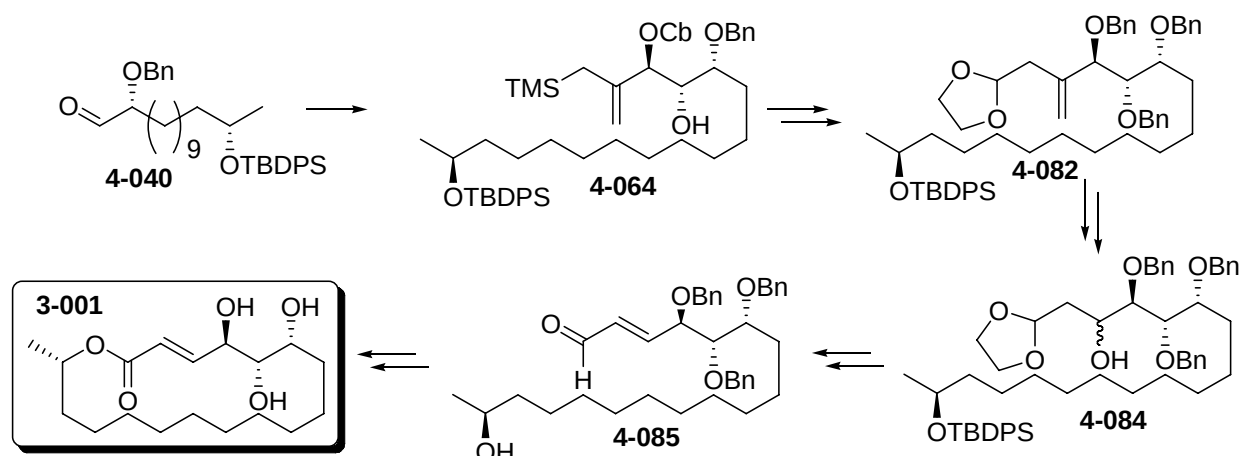
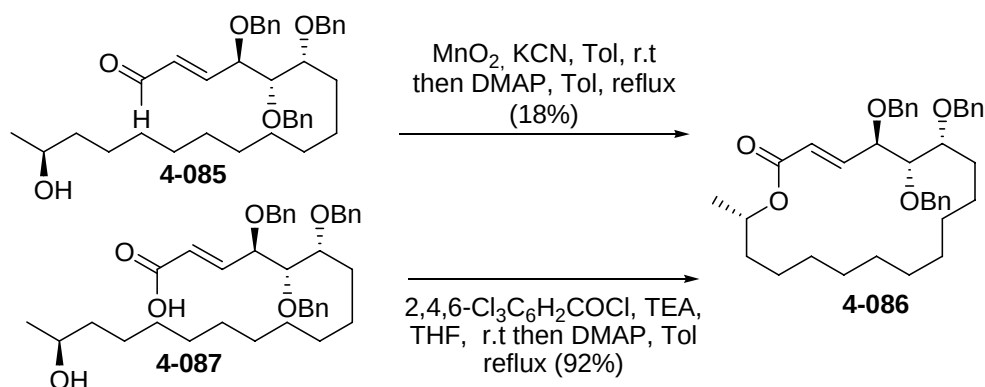


Figure 15

Moreover, Corey's oxidation was used for the first time to produce **4-086** in one step from aldehyde **4-085**. Although a modest yield has been obtained at present, no precedent has been reported so far in the literature and subsequent optimisation might lead to an improved and shorter synthesis of (+)-Aspicilin.



While attempting to shorten the synthesis by removing fastidious protection/deprotection steps, it was also discovered that treating **2-114** with $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in the presence of an orthoester gave access to cyclic acetals in excellent yield. It is assumed that this sequence proceeds *via* an initial transesterification reaction, leading to **5-057**, followed by the generation of the oxonium cation **5-058** and its subsequent intramolecular capture by the pendant allylsilane residue (Figure 16).

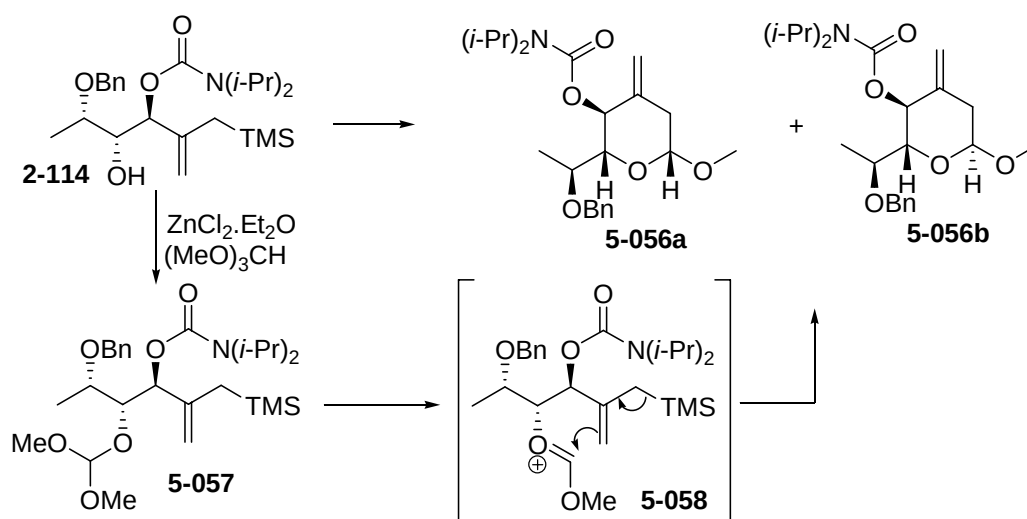


Figure 16

In order to broaden the scope of this methodology, several other cyclic acetals were prepared, according to efficient and connective procedures previously developed in our laboratory. Thus, treatment of allylselenide **5-070** with one equivalent of *n*-BuLi, followed by the addition of an aldehyde, afforded the substituted allylsilanes **5-071** and **5-072** bearing an unprotected homoallylic alcohol function. Applying our conditions to these compounds produced the desired cyclic acetals **5-073** and **5-074** in good to excellent yields (Figure 17).

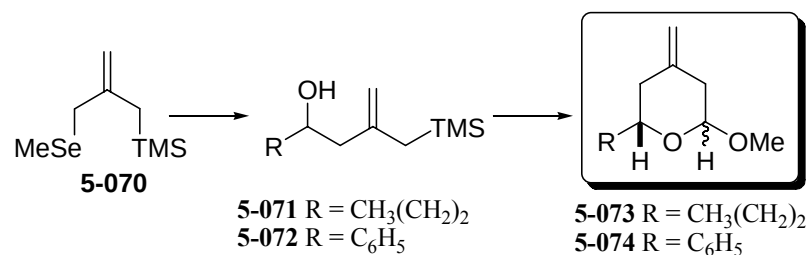


Figure 17

With the aim of introducing stereoselectively an oxygen-containing substituent in the final pyran ring system, and hence accessing regiocomplementary structures, we took advantage of the Et₂AlCl-promoted ene reaction of allylsilane **5-049**. Thus, condensation of aldehyde **5-075** with **5-049** gave the expected ene adduct **5-076**, exclusively as the (*Z*)-double bond geometric isomer. Addition of ZnCl₂.Et₂O and (MeO)₃CH to homoallylic alcohol **5-076** led smoothly to the desired pyran derivative **5-077** (Figure 18).

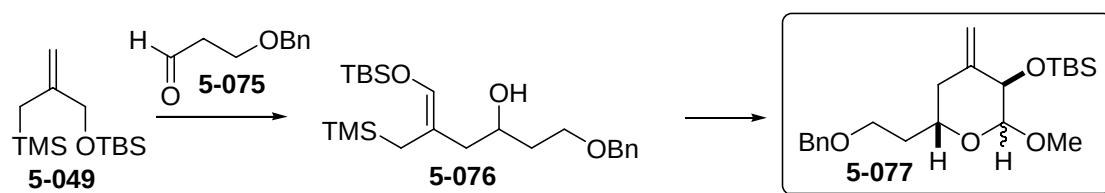


Figure 18

It is well-known in the literature that carbohydrate derivatives easily undergo alkylation, with a high preference for the axial isomer, in the presence of a Lewis acid and a soft nucleophilic agent. The most common procedure employs TMSOTf or BF₃.Et₂O, as the Lewis acid, and allyltrimethylsilane as the alkylating agent. Accordingly, several acetals were submitted to these conditions. In all cases, a single diastereoisomer, possessing the 2,6-*anti* relationship was obtained, even when an epimeric mixture of substrates was initially engaged in the reaction (Figure 19).

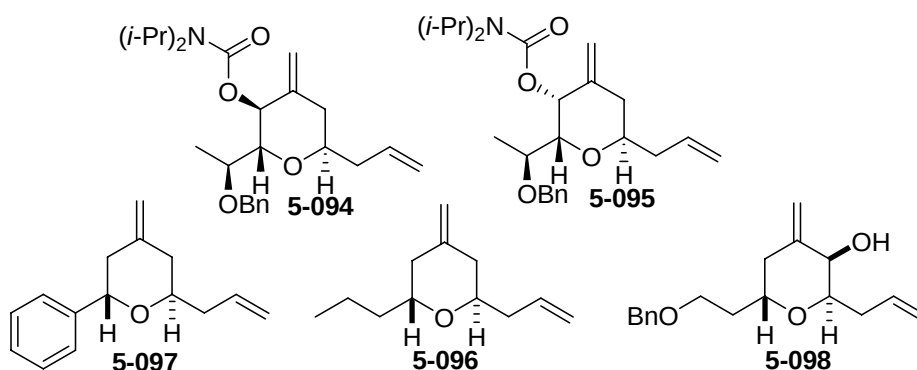


Figure 19

At this stage, a single stereogenic centre was missing to mimic the Amphidinol 3 rings. The exocyclic double bond of acetals **5-056a** and **5-056b** was cleaved by ozonolysis (Figure 20). In contrast to the ketone derived from the 2,6-*anti* acetal **5-056b**, which was smoothly

transformed into the desired axial product **6-119b** by a variety of bulky reducing agents, the 2,6-*syn* acetal **5-056a** always gave the equatorial alcohol, regardless of the reducing agent employed. Only DIBALH afforded a significant amount of **6-119a**. After extensive optimisation of the reaction conditions, axial alcohol **6-119a** could be obtained selectively. The hydroxy function of **6-119a** and **6-119b** was next converted into an acetate group and the resulting acetals were submitted to the allylation protocol. Gratifyingly, treatment of an epimeric mixture of **6-119a** and **6-119b** with allyltrimethylsilane, in the presence of TMSOTf, gave exclusively **6-129**. This final product possesses all the functions and the correct stereochemical relationship present in rings A and B of the Amphidinols.

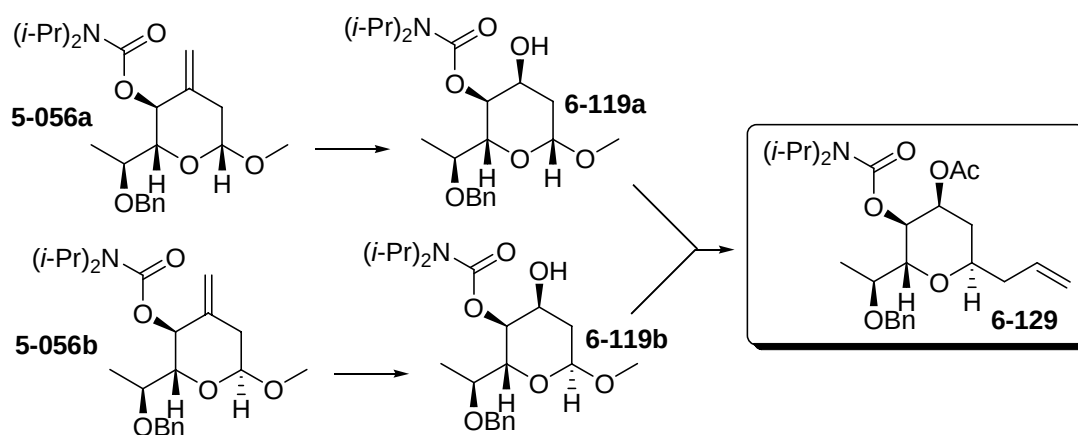


Figure 20

With this positive result in hand, it was decided to start the total synthesis of the cyclic core of Amphidinol 3. The retrosynthesis is depicted in Figure 21.

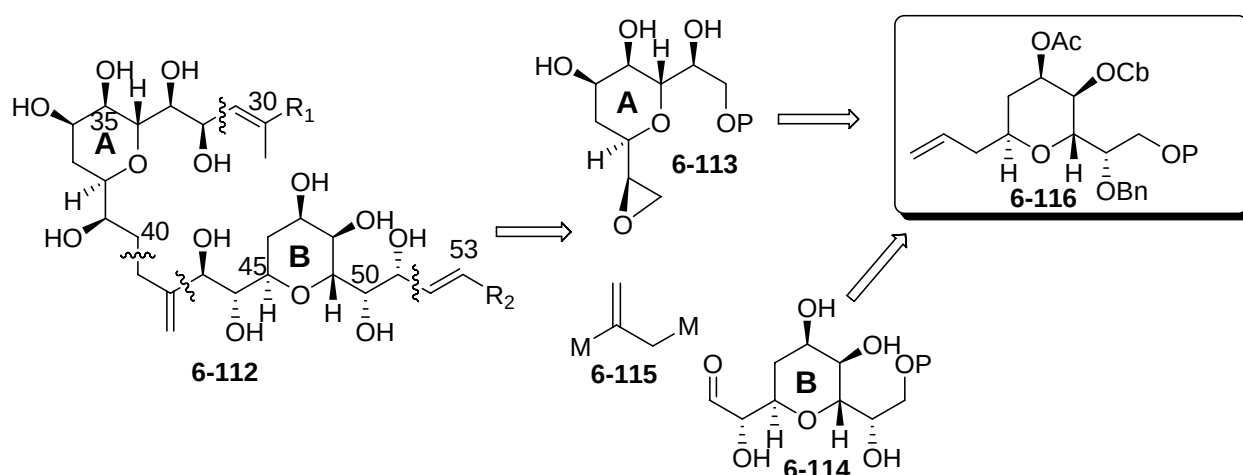


Figure 21

Various α,β -disubstituted aldehydes were prepared to allow further coupling of the side chains, and they were submitted to the allylation with **2-076**. Although the selectivity proved to be modest with one equivalent of SnCl₄, the *syn-syn* products were obtained with very high diastereocontrol. However these fragments could not lead to the desired *anti-anti* configuration

required for Amphidinol 3 because inversion of the unprotected alcohols proved to be impossible.

Aldehyde **6-197** was also prepared and its allylation was performed using reagent **2-076** (Figure 22). However, the production of the unexpected *syn-anti-syn* isomer **6-198** prompted an examination of the mechanistic insights of the reaction with this substrate.

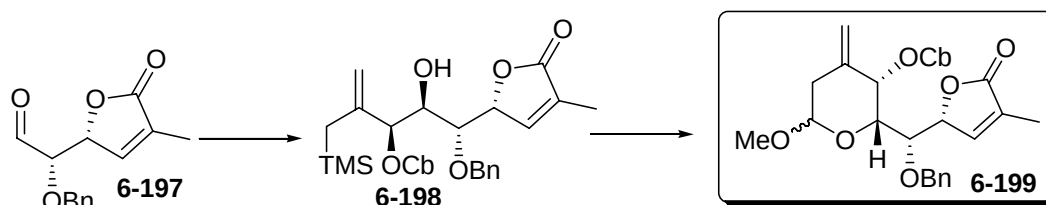


Figure 22

Therefore, the chelation of aldehyde **6-197** with a Lewis acid was studied by NMR, and it was shown that neither the aldehyde nor the benzylic ether was involved. Only the lactone moiety showed significant shifts, betraying its coordination to the Lewis acid and therefore suggesting the participation of a different transition state.

A new retrosynthesis was then established and **6-213** was suggested as a common intermediate for both rings of Amphidinol 3 (Figure 23).

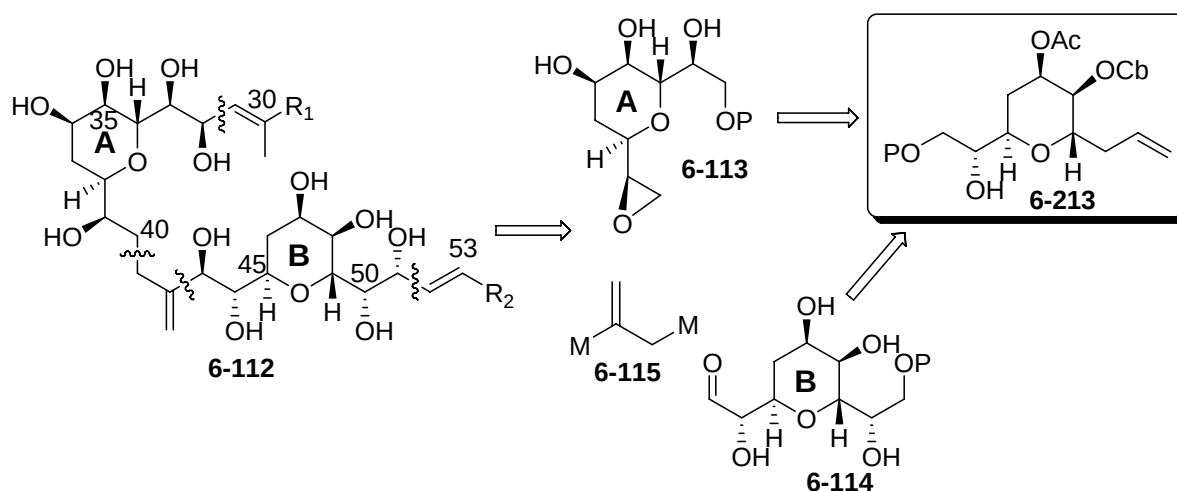


Figure 23

The substituted allylsilane **6-216** was prepared from **6-169** and cyclised under intramolecular Sakurai conditions. Further manipulations of the exomethylene and of the protecting groups, allows an efficient access to **6-226**. This advanced intermediate, embodying the correct relative stereochemical relationship of Amphidinol 3 ring system is enantiomeric to **6-213** (Figure 24).

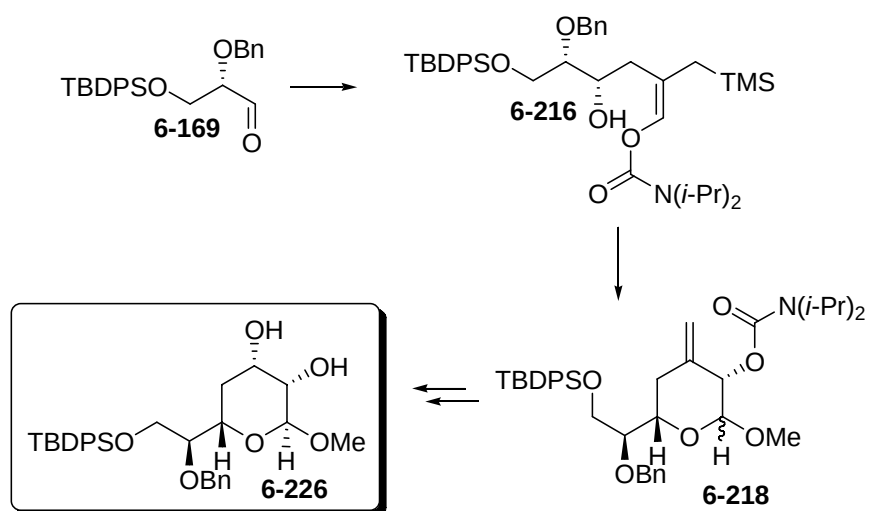


Figure 24

Table des Matières

Chapitre 1 - Introduction

<u>1.</u>	<u>Les structures polyhydroxylées d'origine naturelle.....</u>	<u>31</u>
1.1.	Les sucres et dérivés.....	31
1.2.	Les alcaloïdes polyhydroxylés.....	31
1.3.	Les Cyclitols.....	32
1.4.	Les lactones α,β -insaturées.....	32
1.5.	Les macrolides.....	33
1.6.	Mais aussi des structures plus complexes.....	33
<u>2.</u>	<u>Les structures issues de la chimie médicale.....</u>	<u>34</u>
<u>3.</u>	<u>Un besoin de méthodologies adaptées.....</u>	<u>35</u>

Chapitre 2 - Synthèse de fragments trihydroxylés par allylation stéréosélective

<u>1.</u>	<u>Généralités sur les métaux allyliques.....</u>	<u>39</u>
1.1.	Propriétés.....	39
1.1.1.	Les crotylmétaux de type I.....	39
1.1.2.	Les crotylmétaux de type II.....	40
1.1.3.	Les crotylmétaux de type III.....	41
1.2.	Utilisation de métaux allyliques pour la synthèse de fragments hydroxylés. ...	41
1.2.1.	Les allyléthers et allylsilyléthers.....	41
1.2.2.	Les γ -alcoxyallylstannanes.....	42
1.2.3.	Les allylcarbamates.....	43
<u>2.</u>	<u>Cas des allylstannanes.....</u>	<u>45</u>
2.1.	Comportement de type I : réaction thermique et sous haute pression.....	46
2.2.	Comportement de type II : activation par un acide de Lewis.....	46
2.3.	Comportement de type III : activation par transmétallation.....	46
<u>3.</u>	<u>Développement d'un nouvel agent d'allylation.....</u>	<u>48</u>
3.1.	Travaux antérieurs.....	48
3.2.	Synthèse de 2-076.....	51
3.3.	Mécanisme réactionnel.....	51
<u>4.</u>	<u>Allylation d'α-alcoxyaldéhydes.....</u>	<u>52</u>
4.1.	Choix du groupement protecteur.....	52
4.2.	Optimisation des conditions.....	53
4.3.	Considération mécanistiques.....	55
4.4.	Préparation des α -benzyloxyaldéhydes optiquement purs.....	56
4.5.	Exemplification de la méthodologie.....	56
<u>5.</u>	<u>Confirmation de la stéréochimie.....</u>	<u>58</u>
5.1.	Par RMN.....	58
5.2.	Par diffraction de rayons X.....	59

<u>6.</u>	<u>Conclusions.....</u>	<u>60</u>
<u>7.</u>	<u>Perspectives.</u>	<u>61</u>

Chapitre 3 - l'Aspiciline : isolation, caractérisation et synthèses totales

<u>1.</u>	<u>Isolation et caractérisation.....</u>	<u>65</u>
1.1.	Isolation.....	65
1.2.	Structure brute.....	66
1.3.	Stereochimie relative et absolue.....	68
<u>2.</u>	<u>Synthèses totales.....</u>	<u>68</u>
2.1.	Synthèse par Zwanenburg (1987).....	69
2.1.1.	Analyse rétrosynthétique.....	69
2.1.2.	Description.....	69
2.1.3.	Analyse.....	72
2.2.	Synthèse par Quinkert (1987).....	72
2.2.1.	Analyse rétrosynthétique.....	72
2.2.2.	Description.....	73
2.2.3.	Analyse.....	74
2.3.	Synthèse par Quinkert (1989).....	75
2.3.1.	Analyse rétrosynthétique.....	75
2.3.2.	Description.....	75
2.3.3.	Analyse.....	76
2.4.	Synthèse par Solladié (1991).....	77
2.4.1.	Analyse rétrosynthétique.....	77
2.4.2.	Description.....	78
2.4.3.	Analyse.....	80
2.5.	Synthèse par Sinha (1994).....	81
2.5.1.	Analyse rétrosynthétique.....	81
2.5.2.	Description.....	81
2.5.3.	Analyse.....	82
2.6.	Synthèse par Oppolzer (1995).....	83
2.6.1.	Analyse rétrosynthétique.....	83
2.6.2.	Description.....	83
2.6.3.	Analyse.....	85
2.7.	Synthèse par Enders (1995).....	85
2.7.1.	Analyse rétrosynthétique.....	85
2.7.2.	Description.....	85
2.7.3.	Analyse.....	87
2.8.	Synthèse formelle par Chênevert (1997).....	87
2.8.1.	Analyse rétrosynthétique.....	87
2.8.2.	Description.....	87
2.8.3.	Analyse.....	88
2.9.	Synthèse par Kobayashi (1997).....	89
2.9.1.	Analyse rétrosynthétique.....	89
2.9.2.	Description.....	89
2.9.3.	Analyse.....	91
2.10.	Synthèse par Sinha (1997).....	91

2.10.1.	Analyse rétrosynthétique.....	91
2.10.2.	Description	92
2.10.3.	Analyse.....	93
2.11.	Synthèse par Hatakeyama (1998).	93
2.11.1.	Analyse rétrosynthétique.....	93
2.11.2.	Description.	93
2.11.3.	Analyse.....	95
2.12.	Synthèse par Tanaka (2000).....	96
2.12.1.	Analyse rétrosynthétique.....	96
2.12.2.	Description.	97
2.12.3.	Analyse.....	99
2.13.	Synthèse par Ley (2000).....	99
2.13.1.	Analyse rétrosynthétique.....	99
2.13.2.	Description.	99
2.13.3.	Analyse.....	101
2.14.	Synthèse par Banwell (2000).	102
2.14.1.	Analyse rétrosynthétique.....	102
2.14.2.	Description.	102
2.14.3.	Analyse.....	104
<u>3.</u>	<u>Conclusions.....</u>	<u>105</u>

Chapitre 4 - Synthèse totale de la (+)-Aspiciline

<u>1.</u>	<u>Introduction.....</u>	<u>109</u>
<u>2.</u>	<u>Synthèse d'un substrat modèle.</u>	<u>109</u>
2.1.	Problématique.	109
2.2.	Réarrangement d' α -triméthylsilyl-cétones.	110
2.2.1.	Généralités.....	110
2.2.2.	Application.....	111
2.2.3.	Utilisation d'un modèle.....	112
2.3.	Réaction de carbonylation.....	113
2.3.1.	Synthèse du bromure 4-012.	113
2.3.2.	Généralités.....	114
2.3.3.	Utilisation.....	115
2.4.	Réaction de Sakurai.	115
2.4.1.	Avec des chloroformates.....	116
2.4.2.	Avec des orthoesters.	117
2.5.	Fin de la synthèse du modèle.....	120
2.5.1.	Déprotection / déshydratation.	120
2.5.2.	L'oxydation de Corey.	121
2.5.3.	Utilisation.....	122
2.6.	Conclusion.....	122
<u>3.</u>	<u>Synthèse totale de la (+)-Aspiciline.....</u>	<u>123</u>
3.1.	Rétrosynthèse.....	123
3.2.	Préparation de l'aldéhyde 4-040.....	124
3.2.1.	Ester pivalique.....	124
3.2.2.	TBDPS éther.	127
3.2.3.	Obtention de 4-040.....	128
3.2.4.	Allylation avec 2-076.....	129

3.2.5.	Application de la synthèse modèle.....	130
3.2.6.	Déprotection / déshydratation.	132
3.2.7.	Deuxième choix de groupements protecteurs.	133
3.2.8.	Application de la synthèse modèle bis.....	135
3.2.9.	Macrocyclisation.....	136
3.2.10.	Déprotection finale.....	137
4.	<u>Conclusions.....</u>	139

Chapitre 5 - Synthèse de tétrahydropyrannes 2,6-*anti* polysubstitués

1.	<u>Littérature.....</u>	145
1.1.	Cyclisation <i>via</i> substitution avec un nucléophile oxygéné.....	147
1.2.	Métathèse cyclisante.....	148
1.3.	Réaction hétéro-Diels-Alder.....	149
1.4.	Par C-glycosylation d'un sucre.....	149
1.5.	Réaction de type Ferrier.....	151
2.	<u>Développement d'une nouvelle méthodologie.....</u>	152
2.1.	Travaux antécédents du laboratoire.....	152
2.2.	Réaction de Sakuraï intramoléculaire avec les orthoesters.....	154
2.2.1.	Préparation d'acétals cycliques à partir de 2-114 et 2-117.....	154
2.2.2.	Stabilisation par effet anomérique non respectée.....	157
2.2.3.	Exemplification de la méthodologie : préparation d'acétals simples.....	158
2.2.4.	Exemplification de la méthodologie : combinaison avec une réaction ène... ..	159
2.3.	Préparation de tétrahydropyrannes 2,6- <i>anti</i>	161
2.3.1.	Allylation axiale sous contrôle cinétique.....	161
2.3.2.	Application.....	161
2.4.	Confirmation de la stéréochimie.....	162
2.4.1.	Problématique.....	162
2.4.2.	Synthèse des pyrannes 2,6- <i>syn</i> par I.M.S.C. et comparaison.....	163
2.5.	Utilisation d'autres nucléophiles.....	166
3.	<u>Conclusions.....</u>	171
4.	<u>Perspectives.....</u>	171

Chapitre 6 - Exploration d'une nouvelle voie d'accès à l'Amphidinol 3

1.	<u>Les toxines d'origine marine.....</u>	175
2.	<u>Les dinoflagellés.....</u>	175
3.	<u>Les Amphidinols.....</u>	176
3.1.	Structure.....	178
3.2.	Stéréochimie.....	181
3.3.	Biosynthèse.....	182
3.4.	Activités biologiques.....	184
4.	<u>Synthèses des Amphidinols.....</u>	188

4.1.	Synthèse du fragment C1-C14 par Cossy <i>et al.</i>	188
4.2.	Synthèse du fragment C1-C25 par Roush <i>et al.</i>	189
4.3.	Synthèse du fragment C43-C67 par Roush <i>et al.</i>	191
4.4.	Synthèse du fragment C1-C30 par Paquette <i>et al.</i>	192
4.5.	Synthèse du fragment C43-C67 par Paquette <i>et al.</i>	194
4.6.	Synthèse du fragment C39-C52 par Rychnovsky <i>et al.</i>	196
5.	Travaux antécédents du laboratoire.	196
6.	Nouvelle approche : première rétrosynthèse.	198
6.1.	Synthèse d'un fragment modèle.	199
6.1.1.	Etudes sur 5-056a	200
6.1.2.	Etudes sur 5-056b	203
6.1.3.	Protection et allylation axiale.	205
6.1.4.	Allylation intramoléculaire.	206
6.1.5.	Introduction de l'alcool en α du pyranne.	207
6.1.6.	Epoxydation de l'ester d'énol.	209
6.2.	Synthèse totale : premiers essais.	212
6.2.1.	Choix du meilleur aldéhyde de départ.	212
6.2.2.	Inversion de stéréochimie.	216
6.3.	Synthèse : second essai.	220
6.3.1.	Un nouvel aldéhyde de départ.	220
6.3.2.	Allylation : une stéréochimie inattendue.	221
6.3.3.	Etude RMN.	225
6.3.4.	Protection <i>in-situ</i> de la lactone.	226
6.3.5.	Conclusions.	228
7.	Nouvelle approche : seconde rétrosynthèse.	228
7.1.	Quand un produit secondaire prend le premier rôle.	229
7.2.	Transformation de l'exo-méthylène.	231
7.3.	C-Glycosylation.	232
7.4.	Suppression du carbamate.	233
8.	Conclusions.	233
9.	Perspectives.	234

Chapitre 7 - Conclusions Générales

1.	Développement d'une nouvelle méthodologie.	241
2.	Synthèse totale de la (+)-Aspiciline.	241
3.	Préparation de tétrahydropyrannes.	242
4.	Synthèse de l'Amphidinol 3.	244

Chapitre 8 – Partie expérimentale

Considérations techniques et pratiques.	247
Index des produits synthétisés.	249

Chapitre 1

Introduction

La nature regorge de produits incorporant un ou plusieurs fragments polyhydroxylés. La large gamme de structures et d'activités biologiques qu'ils représentent a attiré de nombreux chimistes organiciens recherchant un challenge synthétique ou une nouvelle inspiration pour développer une stratégie thérapeutique. En effet, ce qui autrefois représentait un obstacle pour la chimie de synthèse et médicinale (chiralité, caractérisation, polarité...) constitue aujourd'hui un attrait majeur.¹

Même s'il est très difficile de donner un sens quantitatif au mot « polyhydroxylé », quelques exemples, pertinents, sont proposés ci-après.

1. Les structures polyhydroxylées d'origine naturelle.

1.1. Les sucres et dérivés.

La source la plus abondante de structures polyhydroxylées est évidemment la famille des saccharides. Ces molécules jouent un rôle important dans tous les aspects de la vie que se soit sous forme monomérique, au sein de polysaccharides complexes ou bien dans le squelette même de l'ADN. Une telle importance n'est pas surprenante lorsque l'on considère que la diversité chimique des sucres autorise une grande sélectivité en terme d'activité biologique.

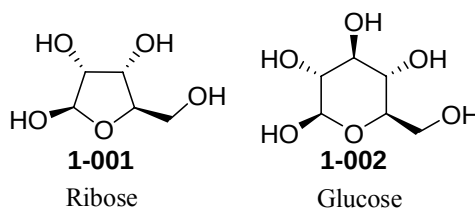


Figure 25

Ces petites molécules représentent une économie d'information structurale remarquable dans la nature, surpassant en terme de poids moléculaire tout ce qui est réalisé par les acides aminés. Par exemple, il existe 2⁹ stéréoisomères du saccharose et le glucose présente à lui seul 2x2⁵ isomères possibles sous forme pyranose ou furannose.

1.2. Les alcaloïdes polyhydroxylés.

Les alcaloïdes polyhydroxylés extraits de plantes et de microorganismes ont attiré un intérêt considérable en tant qu'agents thérapeutiques. Ils sont aussi utilisés comme outils pour comprendre les procédés de reconnaissance biologique.² Ces alcaloïdes sont considérés comme des analogues azotés de sucres et peuvent posséder des structures mono- ou polycycliques (Figure 26).

¹ Nicolaou, K.C.; Sorensen, E.J. *Classics in Total Synthesis* ; VCH, Weinheim, **1996**. b) Kijjoa, A. ; Sawangwong, P. *Mar. Drugs* **2004**, 2, 73. c) Farina, V. ; Reeves, J.T. ; Senanayake, C.H. ; Song, J.J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1.

² Watson, A. ; Fleet, G.W.J. ; Asano, N. ; Molyneux, R. ; Nash, R.J. *Phytochemistry* **2001**, 56, 265.

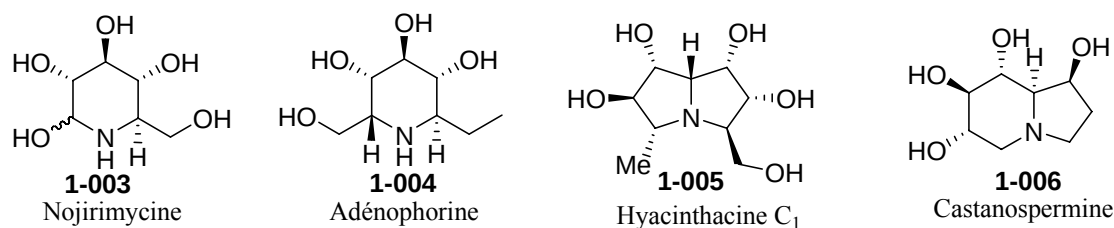


Figure 26

Depuis les années 1960, un très grand nombre de structures ont rejoint cette famille et l'on peut trouver à peu près toutes les combinaisons de substitution et de stéréochimie possibles sur les noyaux de base.

Même si leur activité biologique majeure réside dans l'inhibition des glycosidases,³ le potentiel thérapeutique de ces structures s'étend aussi au domaine de l'oncologie, de la réduction du diabète, de la stimulation immunitaire ou bien de la lutte anti-virale.

1.3. Les Cyclitols.

Ces composés cycliques hautement hydroxylés concernent aussi bien le monde animal que végétal. Chez les organismes vivants, ils jouent, entre autres, un rôle important dans la régulation des influx nerveux⁴ alors qu'ils aident les plantes à survivre dans des conditions extrêmes.⁵

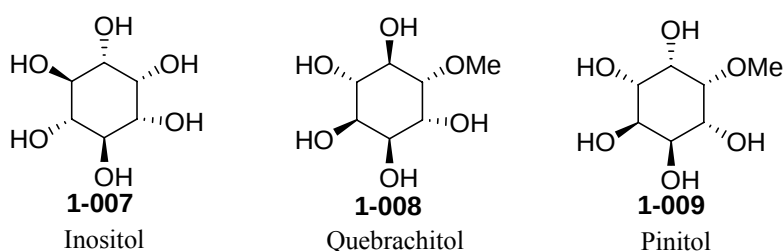


Figure 27

1.4. Les lactones α,β -insaturées.

De nombreux produits naturels isolés de plantes ou de lichens présentent une structure polyhydroxylée contiguë combinée avec une lactone insaturée. Ces composés peuvent inclure des alcools libres, comme dans le Goniatriol⁶ ou le Boronolide,⁷ mais aussi des acétates comme dans l'Anamarine ou le Synrotolide⁸ (Figure 28).

³ Asano, N. ; Kato, A. ; Watson, A.A. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2001**, 1, 145.

⁴ Colodny, L. ; Ronald, L. *Altern. Med. Rev.* **1998**, 3, 432.

⁵ www.wikipedia.com b) Dowd, M.K. ; Stevens, E.D. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, 21, 373.

⁶ Srikanth, G.S.C. ; Krishna, U.M. ; Girish, K.T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5471.

⁷ Davies-Coleman, M.T. ; Rivett, D.E.A. *Phytochemistry* **1987**, 26, 3047.

⁸ Alemany, A. ; Marquez, C. ; Pascual, C. ; Valverde, S. ; Martinez-Ripoll, M. ; Fayos, J. ; Perales, A. *Tetrahedron* **1979**, 20, 3583. b) Pereda-Miranda, R. ; Fragosó-Serrano, M. ; Cerda-García-Rojas, C.M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 47. c) Coleman, M.T.D. ; English, R.B. ; Rivett, D.E.A. *Phytochemistry* **1987**, 26, 1497.

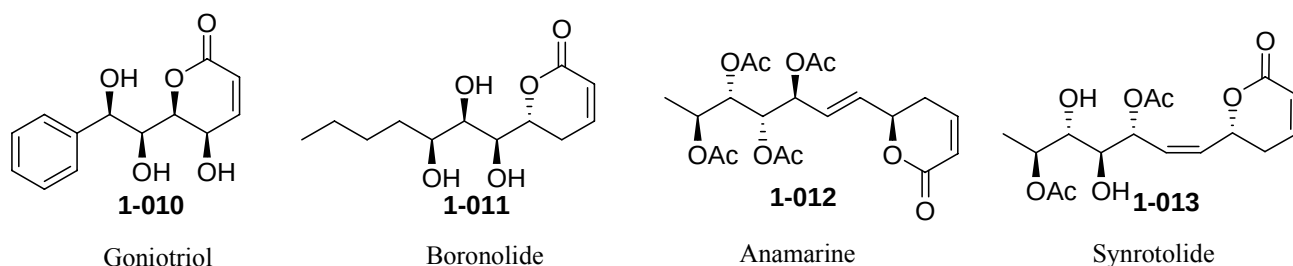


Figure 28

Ces molécules présentent une forte activité cytotoxique due au caractère accepteur de Michael du carbonyle insaturé.

1.5. Les macrolides.

Un nombre croissant de produits naturels incorporant des cycles moyens ou larges sont isolés. Certains d'entre eux possèdent, en sus de cette particularité, une zone polyhydroxylée contiguë comme dans la famille des Herbarumines⁹ ou dans l'Aspiciline¹⁰ tout deux extraits de champignons.

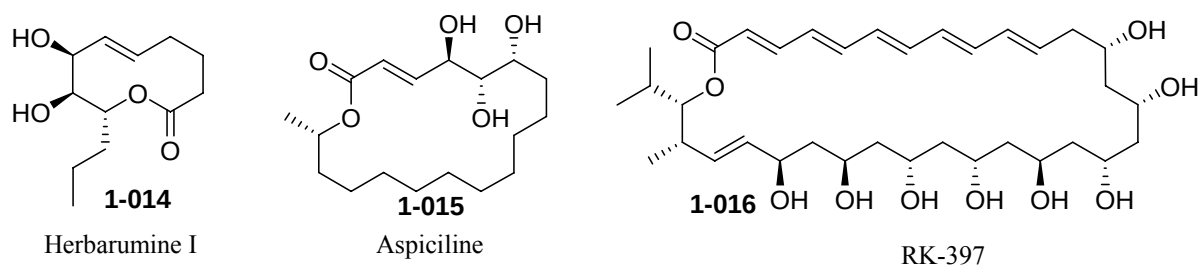


Figure 29

Les macrolides comme le RK-397 sont quant à eux bien connus pour leur activité anti-fongique.¹¹

1.6. Mais aussi des structures plus complexes.

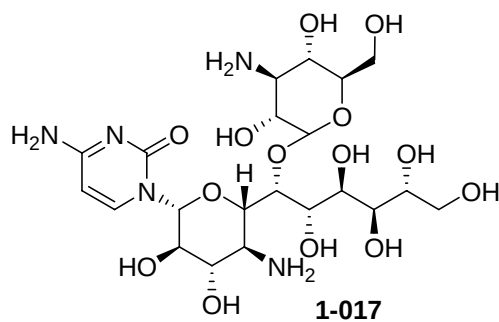
Alors que la synthèse de structures élaborées s'avère bien souvent être un réel défi en laboratoire, la nature ne semble pas connaître de limites quant à la complexité des produits qu'elle propose. Par exemple, l'Hikizimycine,¹² un antibiotique naturel, est très dense au niveau des substitutions et incorpore une chaîne largement polyhydroxylée en plus de résidus glycidiques.

⁹ Cruz, J. F. R.; Aguirre, G. G.; Rojas, C. M. G.; Mata, R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5337.

¹⁰ Hesse, O. *J. Prakt. Chem.* **1900**, 62, 430. b) Hesse, O. *J. Prakt. Chem.* **1904**, 70, 449.

¹¹ Katz, L. Ashley, G.W. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 499.

¹² Uchida K; Ichikawa T; Shimauchi Y; Ishikura T; Ozaki A *The Journal of antibiotics* **1971**, 24, 259.



Hikizimycine

Figure 30

Enfin, la fascinante structure de la Maitotoxine,¹³ avec sa masse moléculaire de 3422 Da, détient actuellement le record des molécules organiques naturelles (en dehors des biopolymères) et incorpore de nombreux fragments hydroxylés.

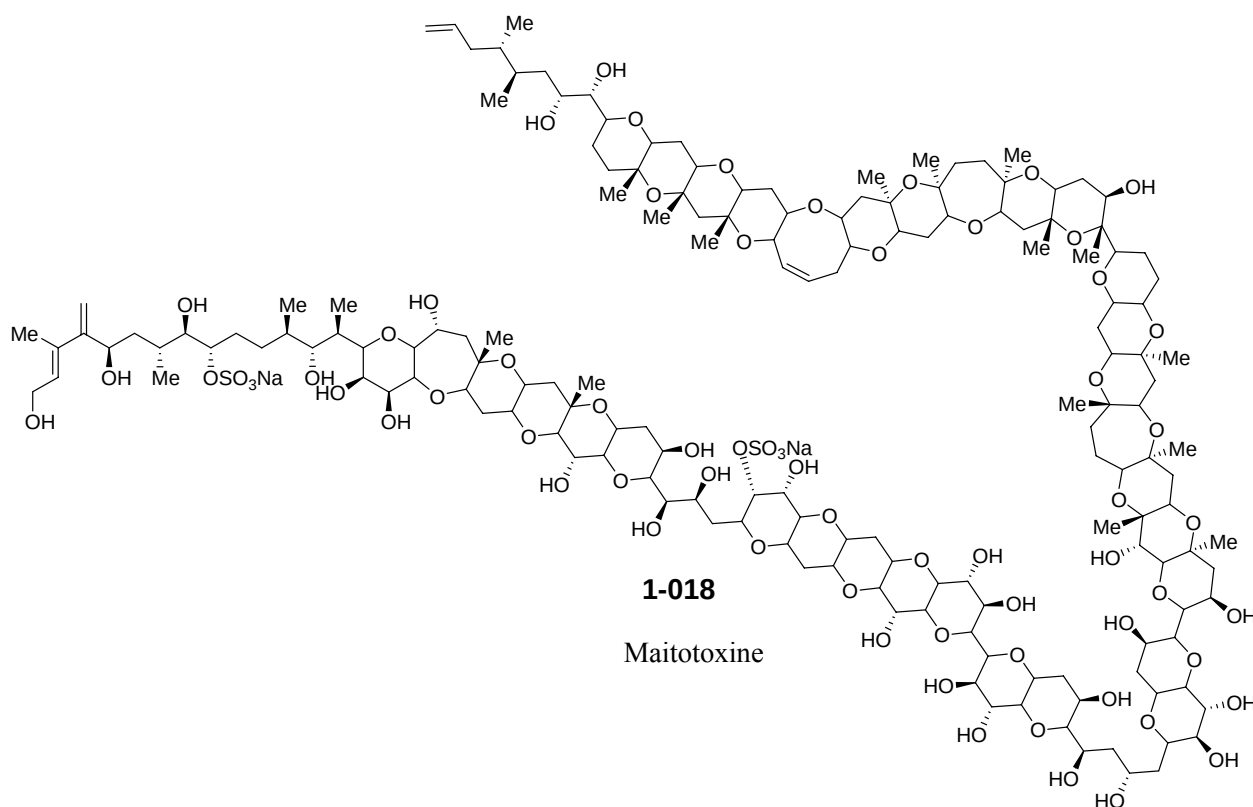


Figure 31

2. Les structures issues de la chimie médicinale.

Vu le potentiel thérapeutique que représentent tous ces produits naturels, il n'est pas étonnant que l'industrie pharmaceutique se soit intéressée à ces composés polyhydroxylés. Certains produits naturels facilement extraits de la nature, comme la Swainsonine, sont

¹³ Murata, M. ; Iwashita, T. ; Yokoyama, A. ; Sasaki, M. ; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6594. b) Cook, L.R. ; Hitoshi, O. ; Semones, M.A. ; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7928.

directement évalués en études cliniques. Mais au delà ces exemples, la présence des nombreux centres chiraux qu'ils incorporent pose de sérieux problèmes de synthèse à grande échelle.

Pourtant, des composés issus de modifications de produits naturels ou bien de la chimie médicinale « classique » ont aussi atteint le stade de la commercialisation et sont devenus des traitements efficaces pour de nombreuses maladies. Par exemple, le Topamax est utilisé comme anti-convulsant alors que la Lincomycine et le Zithromax font partie des antibiotiques les plus puissants du marché (Figure 32).

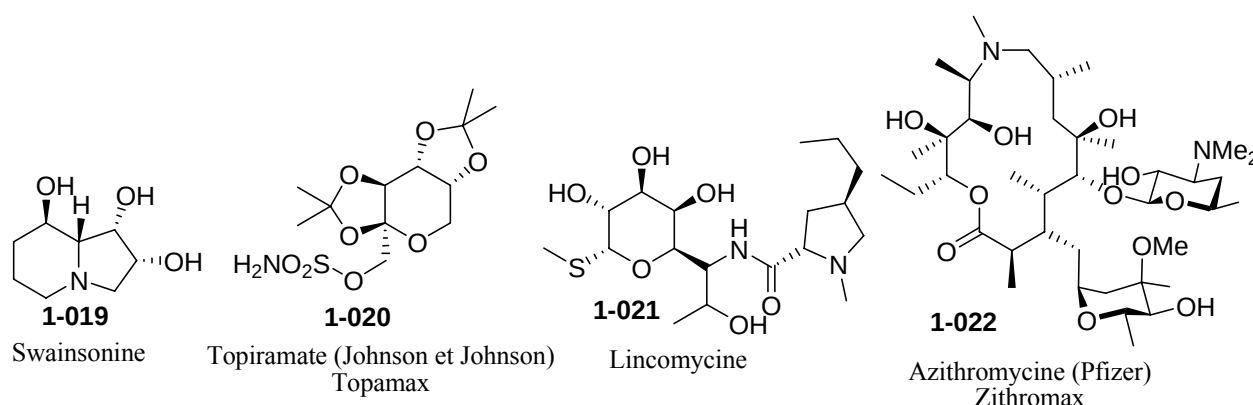


Figure 32

Il semble alors que le surcoût engendré par la complexité élevée des ces médicaments est négligeable lorsqu'il est mis en rapport avec l'efficacité de leur mode d'action.

3. Un besoin de méthodologies adaptées.

C'est pour toutes ces raisons que beaucoup d'efforts ont été faits pour faciliter l'accès à ces produits. De nos jours, la préparation des fragments polyhydroxylés présents dans toutes ces molécules peut être effectuée par de nombreuses méthodologies que l'on peut qualifier de « classiques ».¹⁴ Notamment, le développement de la dihydroxylation et de l'époxydation asymétrique a considérablement facilité la tâche du chimiste organicien intéressé par des polyols contigus ou alternés (Figure 33).

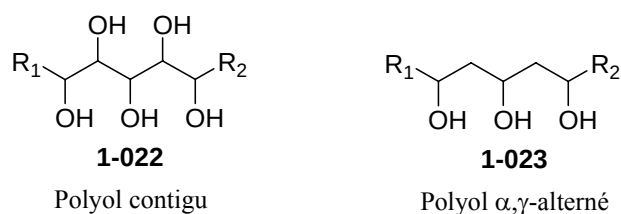


Figure 33

Les métaux allyliques occupent une place de choix dans l'éventail de réactions disponibles pour préparer de tels fragments. C'est dans l'optique de développer une méthodologie efficace et versatile, permettant l'accès à des polyols contigus, que les travaux décrits dans cette thèse

¹⁴ Ward, R.S. *Selectivity in organic Synthesis*, 1999, Wiley et sons, Chichester, England.

ont été effectués. On entend par efficace, bien sur une bonne sélectivité et un rendement élevé, mais aussi une facilité d'accès aux substrats de départ et surtout une fonctionnalisation importante des structures produites afin de faciliter leur intégration dans une séquence multi-étapes. La versatilité doit concrètement permettre l'accès à différents isomères, ou stéréoisomères, et autoriser un large éventail de substitutions (et donc implicitement être compatible avec le plus de fonctions chimiques possibles).

Chapitre 2

*Synthèse de fragments trihydroxylés par
allylation stéréosélective*

1. Généralités sur les métaux allyliques.

L'avènement des métaux allyliques a engendré une véritable révolution dans le contrôle de la stéréochimie de substrats acycliques, engendrant de nombreuses variantes qui ont permis la synthèse asymétrique de molécules complexes. La réaction d'espèces organométalliques allyliques avec des aldéhydes est synthétiquement analogue à la réaction aldol mais offre une plus large gamme de transformations subséquentes. La double liaison peut être oxydée, dihydroxylée, époxydée, hydroformylée... (Figure 34) pour former une succession de centres chiraux contigus.

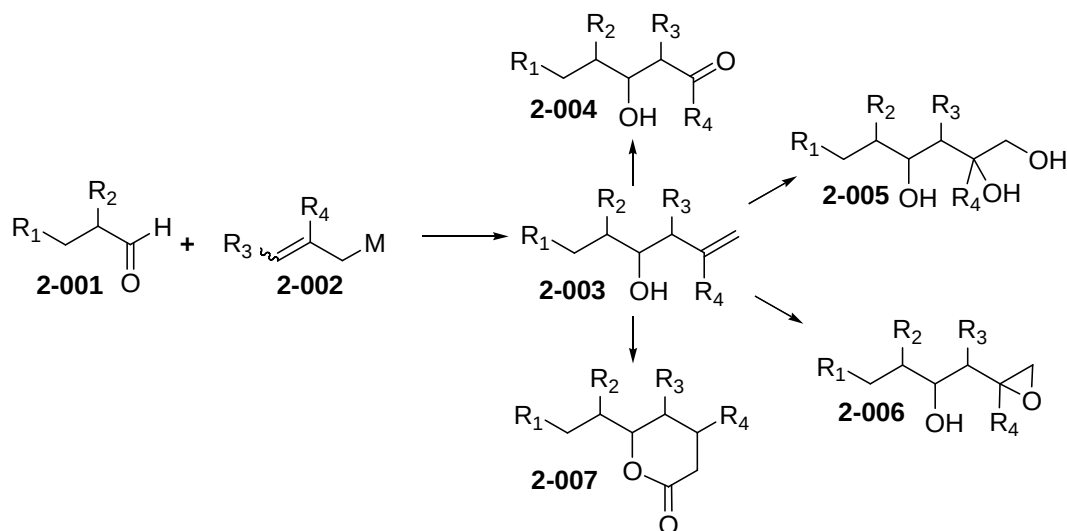


Figure 34

Parce qu'ils permettent d'accéder à des unités polyacétates ou polyglycolates présentes dans un grand nombre de produits naturels,¹⁵ les γ -alcoxyallylmétaux ont connu un développement remarquable depuis les années 80. Si ces réactifs se révèlent bien souvent très sélectifs, leur comportement reste complexe et fait toujours l'objet de nombreuses études.

1.1. Propriétés.

Si un grand nombre de métaux sont concernés, l'issue de la réaction en terme de stéréochimie est dépendante de la nature du métal. Etant les plus simples des allylmétaux substitués, les crotylmétaux ont été utilisés pour rationaliser et classer le comportement des diverses familles allyliques. Du point de vue du contrôle diastéréosélectif et du mécanisme impliqué, elles peuvent être divisées en trois catégories.¹⁶

1.1.1. Les crotylmétaux de type I.

Ces composés réagissent avec les dérivés carbonylés selon un état de transition de type chaise. La géométrie de l'oléfine de départ détermine la relation stéréochimique des deux centres

¹⁵ Hoffmann, R.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 489.

¹⁶ Denmark, S. ; Weber, E.J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1655.

chiraux formés dans l'alcool homoallylique résultant. Parmi les dérivés organométalliques réagissant de cette manière, on citera principalement les allylboranes, les allylsilicates, les allylaluminiums ainsi que les allylétains dans certaines conditions. L'exemple présenté dans la Figure 35 illustre la complémentarité du (*E*) et du (*Z*)-crotylpinacolborane **2-008** et **2-011** pour l'obtention des produits d'addition **2-010** et **2-013**, respectivement *anti* et *syn*.¹⁷

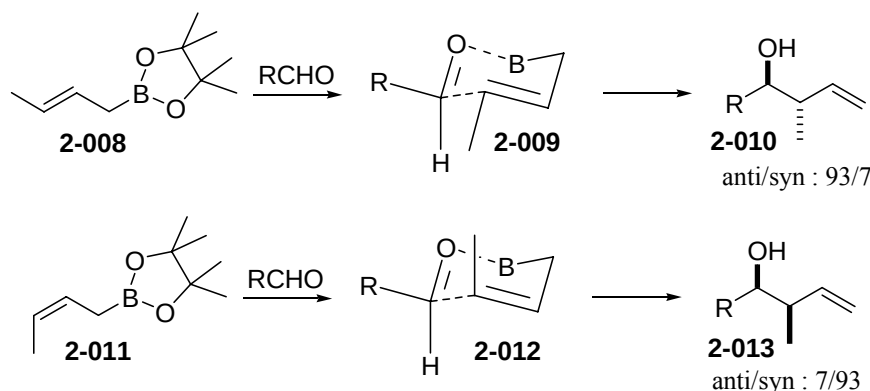


Figure 35

1.1.2. Les crotylmétaux de type II.

Les allylmétaux appartenant à cette catégorie réagissent avec les composés carbonylés en présence d'acides de Lewis. La réaction a tendance à être stéréoconvergente. L'état de transition impliqué étant ouvert, l'allylmétal s'additionne de manière antipériplanaire.¹⁸ Dès lors, la géométrie de l'oléfine de départ influence peu la diastéréosélectivité, qui est principalement dictée par la minimisation des interactions gauches dans l'état de transition (Figure 36), et le produit d'allylation *syn* est obtenu majoritairement. Les représentants les plus courants de cette classe sont les allylsilanes et les allyltrialkylstannanes.

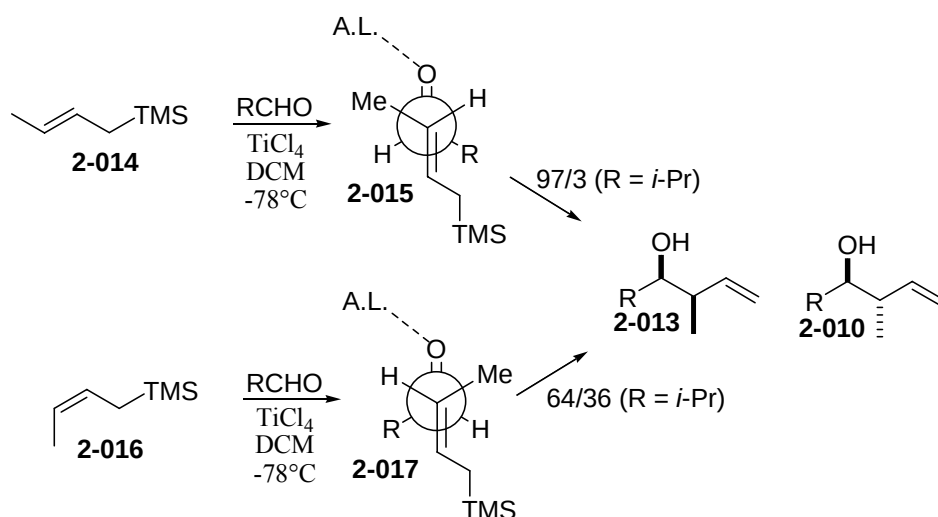


Figure 36

¹⁷ Hoffmann, R.W.; Zeiss, H.J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1309.

¹⁸ Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7107.

1.1.3. Les crotylmétaux de type III.

Cette catégorie est constituée par les allylmétaux instables qui sont préparés *in situ* et conduisent dans la plupart des cas à une sélectivité *anti*. Cette observation peut être rationalisée en postulant une série d'équilibres menant thermodynamiquement à l'allylmétal *E*, qui réagit alors avec le carbonyle *via* un état de transition cyclique. C'est, par exemple, le cas des allylchromes : le traitement aussi bien du bromure allylique *Z* (**2-018**) que *E* (**2-018**) par le chlorure de chrome(II) fournit l'alcool homoallylique *anti* **2-010** (Figure 37).¹⁹ Les allylzirconiums et les allyltitanes suivent ce mécanisme réactionnel.

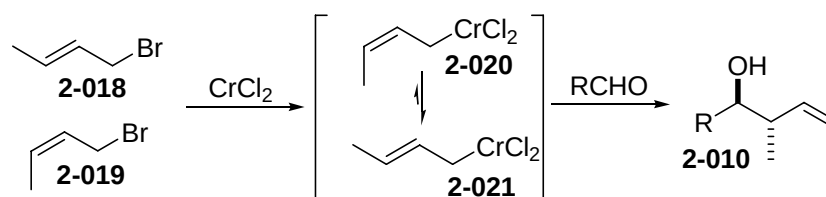


Figure 37

1.2. Utilisation de métaux allyliques pour la synthèse de fragments hydroxylés.

1.2.1. Les allyléthers et allylsilyléthers.

Les allyléthers et les allylsilyléthers peuvent être déprotonés, à basse température, en α de l'oxygène, par des bases fortes comme le *s*-BuLi. Le cation métallique a tendance à se placer en position γ pour assurer une chélation optimale avec l'oxygène.²⁰ La réaction d'addition de tels organolithiens sur les dérivés carbonylés est rarement sélective et génère le plus souvent un mélange de produits d'addition α (**2-026**) et γ (**2-027**), dont la proportion dépend notamment de la nature du groupe éther.²¹ Une transmétallation par du zinc, du cadmium, de l'aluminium, du bore ou encore de l'étain permet d'améliorer la sélectivité, mais uniquement en faveur du produit α **2-026** (Figure 38).²²

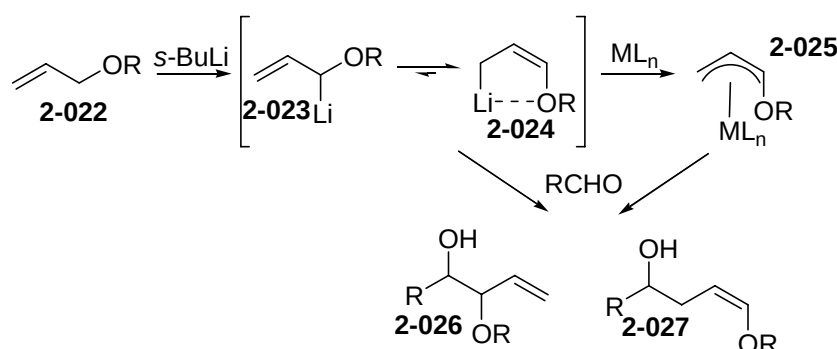


Figure 38

¹⁹ Hiyama, T.; Okuda, Y.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 561.

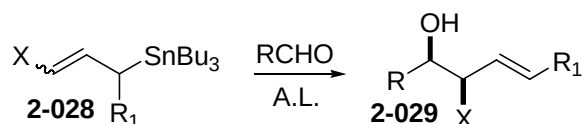
²⁰ Cet effet peut être accentué en plaçant des groupements chélatants sur la chaîne éther. Pour une version asymétrique, voir : Mukaiyama, T.; Hayashi, H.; Miwa, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1637.

²¹ Stowell, J.C. *Chem. Rev.* **1984**, 84, 409.

²² Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Saito, Y.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1096 et références citées.

1.2.2. Les γ -alcoxyallylstannanes.

De nombreux exemples d'allylstannanes substitués en γ sont apparus dans la littérature. Ils affichent une préférence pour les adduits *syn* lors de leur condensation sur des aldéhydes, bien que la sélectivité varie en fonction du type d'acide de Lewis utilisé.²³ Ainsi des groupements alcoxy,²⁴ MOM,²⁵ mais aussi thioalcoxy,^{24b} halo,²⁶ et triméthylsilyle^{24b} ont été utilisés (Figure 39).



X = MeO, EtO, *i*-PrO, *i*-PrS, Cl, TMS, ROCH₂CH₂O...

Figure 39

Dans le cas d'une activation thermique, l'oléfine *Z* est produite préférentiellement pour éviter une interaction stérique entre R₁ et un ligand de l'étain lors de l'état de transition cyclique **2-030** (Figure 40). A l'opposé, dans la plupart des réactions promues par un acide de Lewis, l'oléfine *E* est obtenue majoritairement pour éviter une interaction entre R₁ et l'hydrogène vinylique.

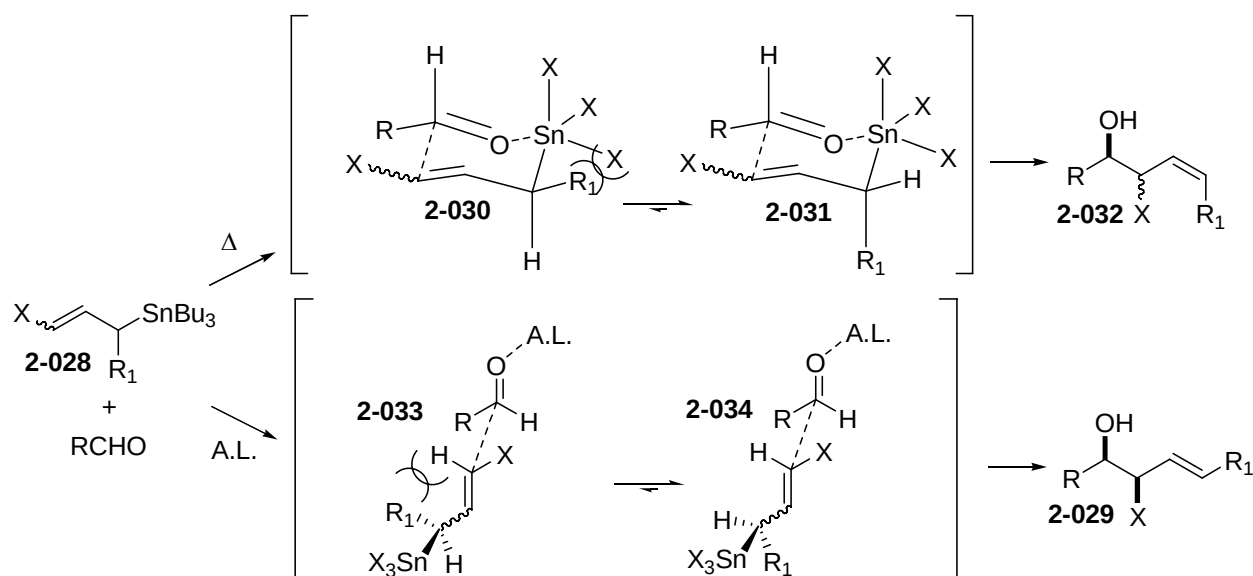


Figure 40

²³ Fleming, I. *Allylsilanes, Allylstannanes and Related Systems*, in Trost, B.M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 2, **1991**, 563.

²⁴ Quintard, J.-P. ; Elissondo, B. ; Pereyre, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1559. b) Yamamoto, Y. ; Saito, Y. ; Maruyama, K. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 292, 311. c) Koreeda, M. ; Tanaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 143.

²⁵ Marshall, J.A.; Hinkle, K.W. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1920.

²⁶ Hosomi, A. ; Kohra, S. ; Tominaga, Y. ; Ando, M. ; Sakurai, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 3058.

L'utilisation d'aldéhydes α -hydroxylés a permis la préparation de triols stéréodéfinis lorsqu'un allylstannane portant un oxygène en position γ est impliqué. Par exemple, G. Keck²⁷ a allylé les benzyloxyaldéhydes **2-035** et **2-038** avec l'allylstannane **2-036** pour fournir respectivement les triols *syn-syn* **2-037** et *anti-syn* **2-039** avec de bon rendements (Figure 41).

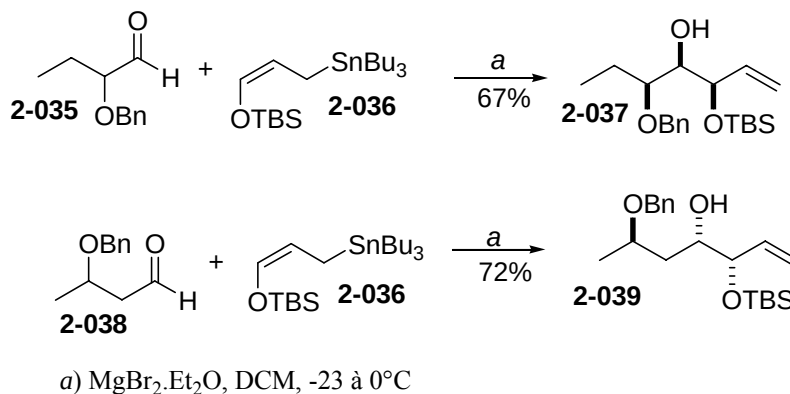


Figure 41

Dans ce cas, la stéréochimie des deux premiers centres chiraux est définie par la formation d'un chélate entre l'acide de Lewis et l'aldéhyde. On peut aussi citer des travaux similaires de Marshall²⁸ qui utilise des aldéhydes polyhydroxylés en combinaison avec un allylstannane chiral substitué pour bénéficier d'un effet « match » (Figure 42).

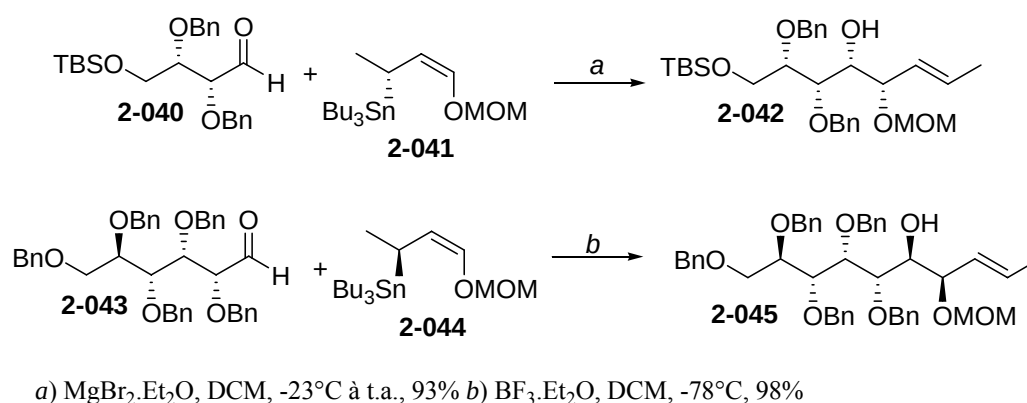


Figure 42

1.2.3. Les allylcarbammates.

Comme l'ont abondamment démontré les travaux de D. Hoppe, les allylcarbammates sont d'excellents substrats pour l'obtention d'anions allyliques configurationnellement stables. La déprotonation au pied des allyldiisopropylcarbammates **2-046** s'effectue efficacement par le *n*-BuLi en présence de TMEDA. L'anion lithié **2-047** ainsi généré réagit avec des aldéhydes pour donner majoritairement le produit d'allylation γ (**2-048**) de géométrie *Z* (Figure 43).²⁹

²⁷ Keck, G. ; Abbott, D.E. ; Wiley, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 139.

²⁸ Marshall, J.A. ; Luke, G.P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 483.

²⁹ Hoppe, D; Hanco, R.; Brönneke, A.; Lichtenberg, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 1024.

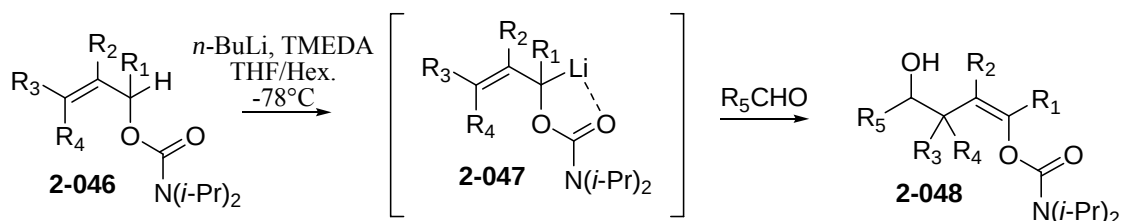


Figure 43

Depuis, cette méthodologie s'est largement développée et son champs d'application est aujourd'hui très large. La Figure 44 regroupe quelques possibilités offertes par les allylcarbamates.

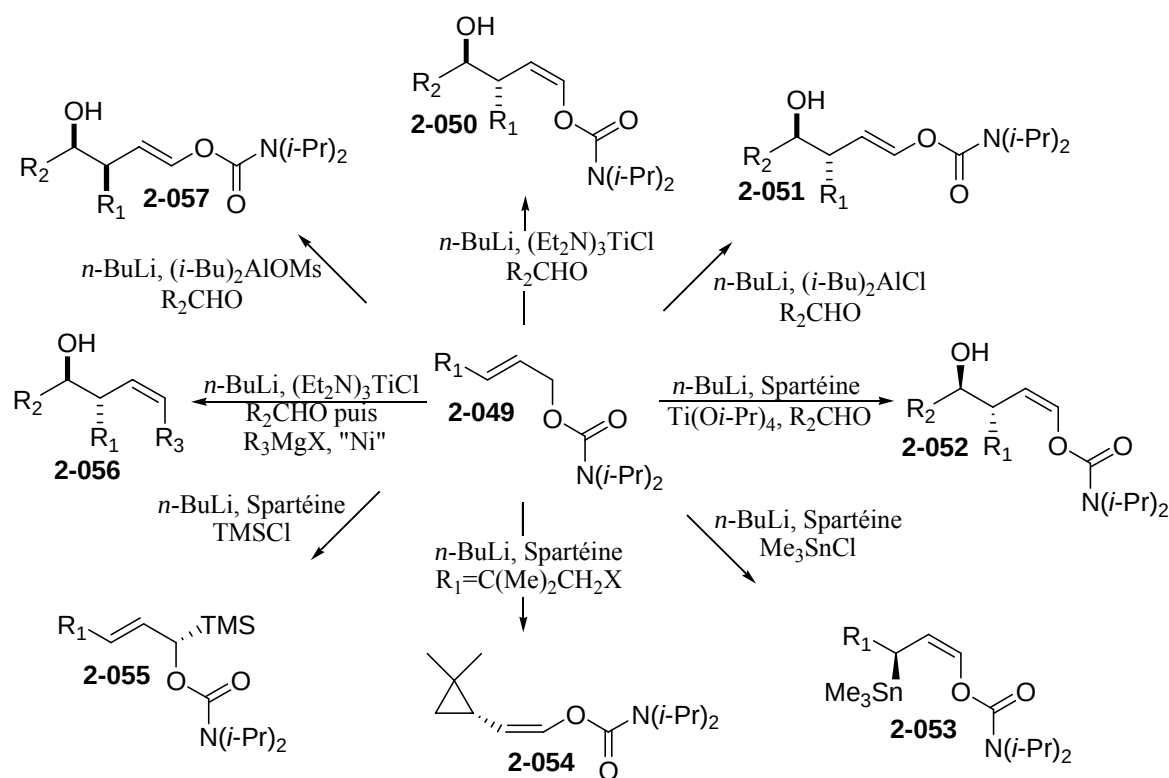


Figure 44

La transmétallation de l'espèce lithiée permet un stéréocontrôle plus rigoureux et celle-ci doit s'effectuer avec rétention de la position du métal, c'est-à-dire sans transfert allylique. A cet effet, des dérivés de l'aluminium, du titane et du bore ont été testés. Seuls les deux premiers métaux donnent de bons résultats, bien que la stéréosélectivité soit très différente d'un cas à l'autre. D. Hoppe a postulé que, dans l'état de transition de ces réactions, le groupement carbamate occupe une position *pseudo*-axiale pour chélater le titane (Figure 45). D'autre part, les dérivés allylaluminiums conduisent préférentiellement au produit de stéréochimie *E*. Dans ce cas, l'aluminium se place en position *pseudo*-équatoriale dans l'état de transition.

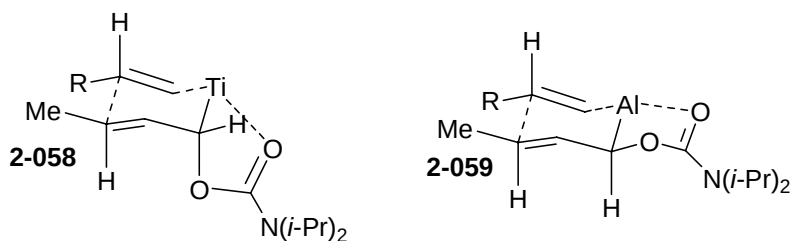


Figure 45

La relative stabilité de l'anion allylique a permis de développer une version énantiosélective de cette réaction. La déprotonation du (*E*)-crotylcarbamate **2-060** par la base chirale formée par le complexe *s*-BuLi / (-)-spartéine conduit à la formation préférentielle de l'anion lithié **2-062**.³⁰ La transmétallation de ce dernier par du tetraisopropoxyde de titane s'effectue avec une inversion de configuration et l'allyltitane résultant **2-063** réagit avec des dérivés carbonylés pour générer des alcool homoallyliques (*Z*)-*anti* avec une énantiosélectivité allant jusqu'à 92 % (Figure 46).³¹

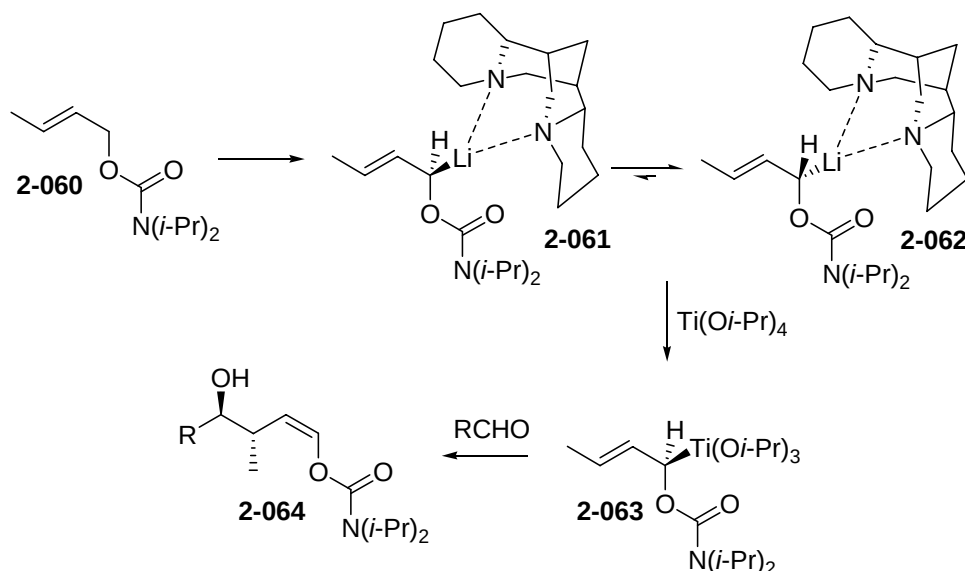


Figure 46

Enfin des électrophiles non carbonylés peuvent être utilisés, tels que le Me_3SnCl ou le TMSCl . L'électrophile peut aussi être incorporé dans le substrat. Dans ce cas, des cyclopropanes sont obtenus.³²

2. Cas des allylstannanes.

Les allylstannanes sont des espèces organométalliques particulières car ils peuvent être classés dans tous les types précédemment cités selon les conditions expérimentales employées.

³⁰ Zschage, O.; Hoppe, D. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5657.

³¹ Paulsen, H.; Graeve, C.; Hoppe, D. *Synthesis* **1996**, 141.

³² Brandau, S.; Hoppe, D. *Tetrahedron* **2005**, 61, 12244.

2.1. Comportement de type I : réaction thermique et sous haute pression.

Lorsque les allylstannanes sont activés thermiquement ou sous haute pression, leur condensation avec un aldéhyde s'effectue *via* un état de transition cyclique. Comme tous les métaux allyliques de type I, la stéréochimie de la double liaison du réactif détermine la configuration relative du produit d'arrivée (Figure 47).

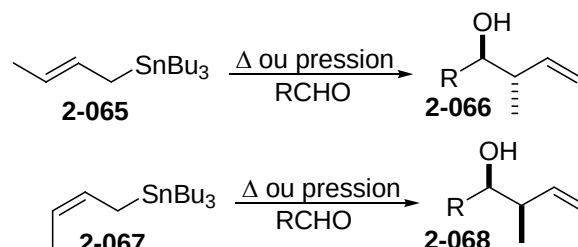


Figure 47

2.2. Comportement de type II : activation par un acide de Lewis.

En présence de certains acides de Lewis, les allyltrialkylétains réagissent comme des allylmétaux de type II. Ainsi, quelque soit la stéréochimie du crotylstannane, celui-ci réagit avec un aldéhyde, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, pour fournir de façon convergente le composé *syn* 2-068 (Figure 48).

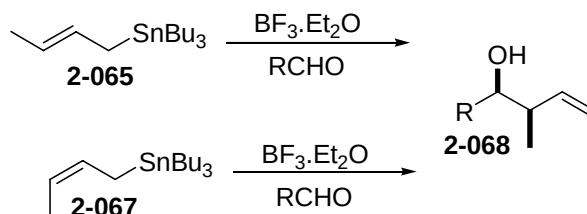


Figure 48

2.3. Comportement de type III : activation par transmétallation.

En présence de certains acides de Lewis, les réactions d'allylation peuvent être plus complexes. En effet, les allylstannanes peuvent subir des réactions de transmétallation rapides, générant *in situ* les allylmétaux correspondants. Ce phénomène a été observé pour les acides de Lewis suivants : SnCl_4 , BuSnCl_3 ,³³ Bu_2SnCl_2 ,³⁴ MeSnCl_3 ,³⁵ $\text{SnCl}_2 \cdot \text{MeCN}$,³⁶ TiCl_4 ,³⁷ AlCl_3 ,³⁸ FeBr_3 ,³⁹ InI_3 ,⁴⁰ InCl_3 ,⁴¹ BCl_3 ,⁴² BBr_3 .⁴³

³³ Gambaro, A. ; Boaretto, A. ; Marton, D. ; Tagliavini, G. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 260, 255.

³⁴ Gambaro, A. ; Marton, D. ; Tagliavini, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 210, 57. b) Gambaro, A. ; Ganis, P. ; Marton, D. ; Peruzzo, V. ; Tagliavini, G. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 231, 307. c) Boaretto, A. ; Marton, D. ; Tagliavini, G. ; *J. Organomet. Chem.* **1987**, 321, 199.

³⁵ Marshall, R.L. ; Young, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2369.

³⁶ Yasuda, M. ; Sugawa, Y. ; Yamamoto, A. ; Shibata, I. ; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5951.

³⁷ Keck, G.E. ; Boden, E.P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1879. b) Yamamoto, Y. ; Taniguchi, K. ; Maruyama, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1429.

Dans ce cas, l'ordre d'addition des réactifs est crucial pour la stéréosélectivité de la réaction. L'addition de l'acide de Lewis sur l'aldéhyde, suivie de l'ajout de l'allylstannane, favorisera l'allylation γ classique. Par contre, le mélange de l'allylstannane et de l'acide de Lewis va induire une transméallation avec transposition allylique pour conduire à l'espèce **2-069**. L'addition de l'aldéhyde à ce stade mènera, après une nouvelle allylation γ , à l'alcool homoallylique **2-071** correspondant *in fine* à une addition α . Enfin, si après la transméallation, l'intermédiaire **2-069** a le temps de réarranger en position α avant l'addition de l'aldéhyde, ou encore si cet aldéhyde est peu réactif, on observera le produit d'addition γ **2-066** mais avec la stéréochimie correspondant à un état de transition cyclique.⁴⁴ Tous ces chemins réactionnels sont illustrés dans la Figure 49.

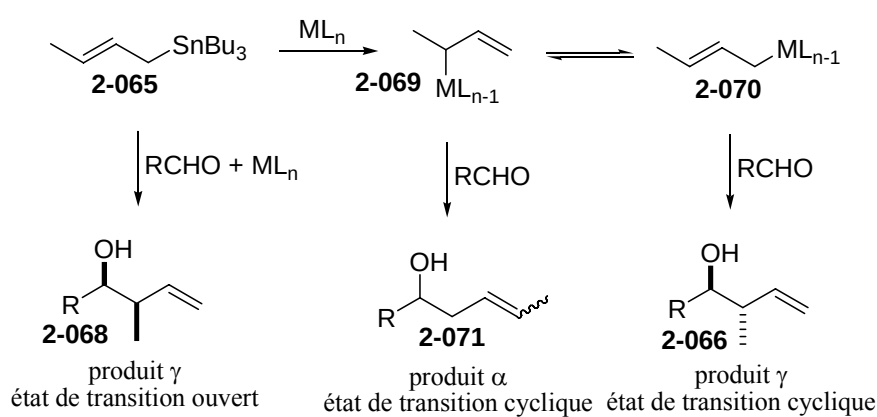


Figure 49

Une étude RMN de cette transméallation a été effectuée par les groupes de G. Keck,⁴⁵ S. Denmark⁴⁶ et K. Maruyama.⁴⁷ Elle démontre de façon non ambiguë un échange quasi instantané révélé par l'apparition de Bu_3SnCl . Ensuite, la composition du mélange fluctue en fonction de la quantité d'acide de Lewis ajoutée et du temps, comme le montre le Tableau 1.

³⁸ Yamamoto, Y. ; Maeda, N. ; Maruyama, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 742.

³⁹ Corey, E.J. ; Walker, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8108.

⁴⁰ Miyai, T. ; Inoue, K. ; Yasuda, M. ; Baba, A. *Synlett* **1997**, 669.

⁴¹ Yasuda, M. ; Takashi, M. ; Ikuya, S. ; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9497 b) Marshall, J.A. ; Hinkle, K.W. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1920.

⁴² Hagen, G. ; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4954. b) Marton, D. ; Tagliavini, G. ; Zordan, M. ; Wardell, J.L. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 390, 127.

⁴³ Harston, P. ; Wardell, J.L. ; Marton, D. ; Tagliavini, G. ; Smith, P.J. *Inorg. Chim. Acta* **1989**, 162, 245. Pour l'utilisation de bromure de bores chiraux voir : Corey, E.J. ; Kim, S.S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3715.

⁴⁴ Keck, G.E. ; Abbott, D.E. ; Boden, F.P. ; Enholm, E.J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3927 b) Yamamoto, Y. ; Maeda, N. ; Maruyama, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 742. c) Boaretto, A. ; Marton, D. ; Tagliavini, G. ; Ganis, P. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 321, 199.

⁴⁵ Keck, G.E. ; Andrus, M. ; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8136.

⁴⁶ Denmark, S.E. ; Wilson, T. ; Willson, T.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 984.

⁴⁷ Naruta, Y. ; Nishigaichi, Y. ; Maruyama, K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1067.

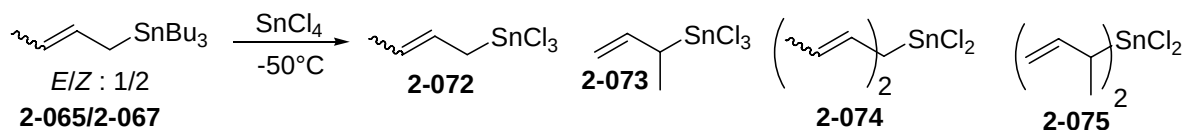


Tableau 1

Entrée	Equ. de SnCl ₄	Ratio %				
		(E) 2-072	(Z) 2-072	2-073	2-074	2-075
1	0.5	0	0	0	16	84
2	0.5+0.5	14	58	23	5	0
3	1.0	18(41 ^a)	27(41 ^a)	55(18 ^a)	Traces(0 ^a)	0
4	1.2	17	36	47	0	0
5	1.7	25	31	44	0	0
6	3	44	44	12	0	0

a) après 60 minutes à -50°C

Dès l'ajout de 1 équivalent de SnCl₄, les formes diallyliques **2-074** et **2-075** disparaissent totalement au profit des composés trichloroétains. Il a aussi été observé que l'espèce α **2-073** est peu à peu consommée lorsque l'on laisse la réaction s'équilibrer à basse température, ce qui indique que la forme γ **2-072** est thermodynamiquement favorisée.

Toutefois, de nombreux paramètres peuvent influencer ces résultats. Notamment, le groupe de G. Keck a démontré que si un agent coordinant est présent dans le milieu, la transmétalement est totalement inhibée et on retourne à un comportement de type II. Cet agent chélateur peut être le solvant (par exemple de l'Et₂O) ou bien l'aldéhyde lui-même. En effet, lorsque le SnCl₄ et l'aldéhyde, (à plus forte raison lorsque celui-ci est bidentate, par exemple un alcoxyaldéhyde), sont mélangés avant l'ajout de l'allyltrialkylstannane, aucune transmétalement n'a lieu.

3. Développement d'un nouvel agent d'allylation.

3.1. Travaux antérieurs.

Lors de ses travaux de thèse, B. Leroy⁴⁸ a réalisé la synthèse de l'allylstannane **2-076**, puis a condensé celui-ci sur différents aldéhydes en présence de BF₃.Et₂O pour obtenir les diols correspondants. Dans ce cas, **2-076** se comporte comme un métal allylique de type II et la stéréochimie des diols est uniquement *syn* (Figure 50).

⁴⁸ Leroy, B. *Thèse de Doctorat*, 2001, UCL.

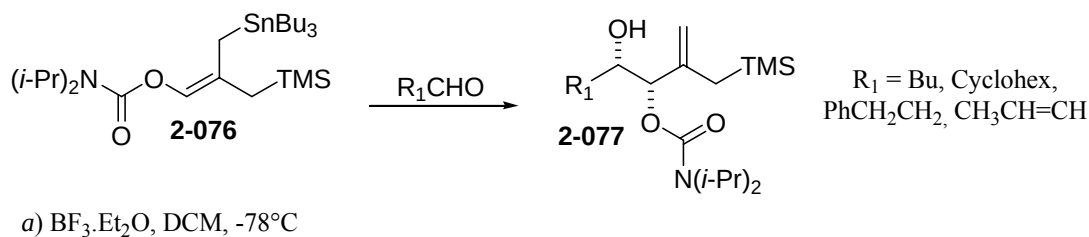


Figure 50

Cependant, la transposition de ces résultats à des aldéhydes portant un oxygène en α , s'est révélée être plus problématique et a requis une optimisation des conditions. C'est ainsi qu'il a été découvert qu'en présence d'un équivalent de SnCl_4 , le triol *syn-anti* **2-079** est obtenu préférentiellement, alors que l'utilisation de deux équivalents de ce même acide de Lewis fournit le triol *syn-syn* **2-080** (Figure 51).

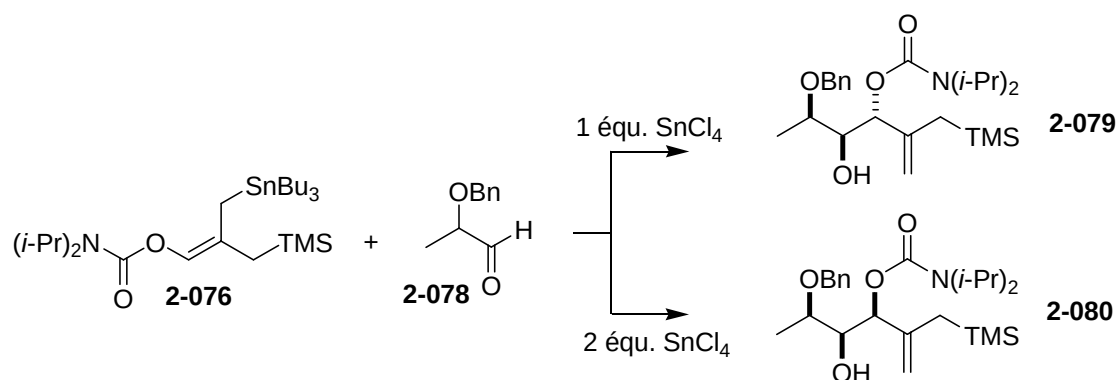


Figure 51

Il a été souligné précédemment, que le SnCl_4 permettait une transmétallation rapide d'un allyltrialkylétain pour fournir l'allyltrichloroétain correspondant. Ainsi, deux espèces en équilibre, probablement par transfert intramoléculaire, sont produites par cet échange. Chacune peut réagir avec l'aldéhyde pour former dans un cas l'adduit **2-083** correspondant à une addition α ou bien **2-084** résultant d'une addition γ (Figure 52).

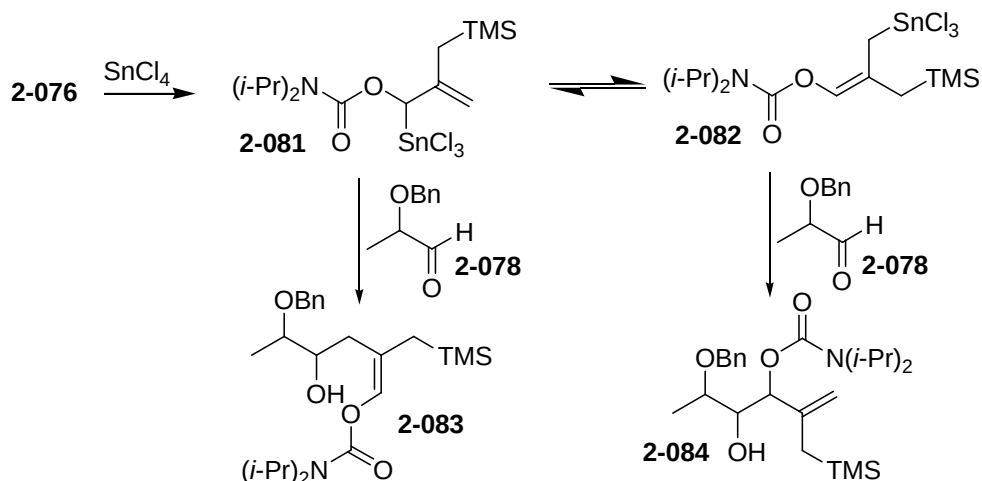


Figure 52

Cependant, les travaux de Keck et Maruyama ont montré que **2-082** est thermodynamiquement favorisé et que l'équilibre est déplacé en sa faveur lorsque le mélange est agité suffisamment longtemps. Il est donc possible de n'obtenir que **2-084** si un temps d'équilibration suffisant est observé. Une fois l'aldéhyde additionné, il va réagir avec l'intermédiaire **2-082** via un état de transition cyclique. De plus, la chaîne latérale de l'aldéhyde va adopter une position *pseudo*-axiale pour positionner l'éther benzylique de manière à assurer une chélation optimale du métal. Comme l'aldéhyde α -oxygéné est maintenant bloqué sous forme de chélate, l'allylmétal va préférer attaquer ce dernier du côté le moins encombré, c'est-à-dire celui occupé par l'hydrogène H_a . Toutes ces raisons favorisent l'obtention du produit *syn-anti* **2-079** observé expérimentalement (Figure 53).

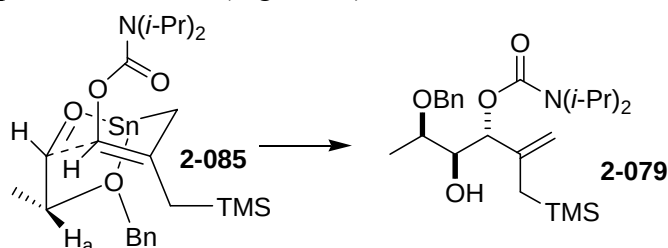


Figure 53

Par contre, dans le cas où l'on utilise deux équivalents de SnCl_4 , le second équivalent d'acide de Lewis sert à chélater 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, il préfère occuper une position *pseudo*-équatoriale pour minimiser les interactions stériques. Encore une fois, la face la moins encombrée du chélate subit l'approche de l'allylmétal (**2-087**).
- L'aldéhyde n'interagit plus du tout avec l'allylétain et un état de transition ouvert est favorisé. Le carbamate se place pour éviter des interactions stériques et l'approche se fait du côté de l'hydrogène (**2-088**).

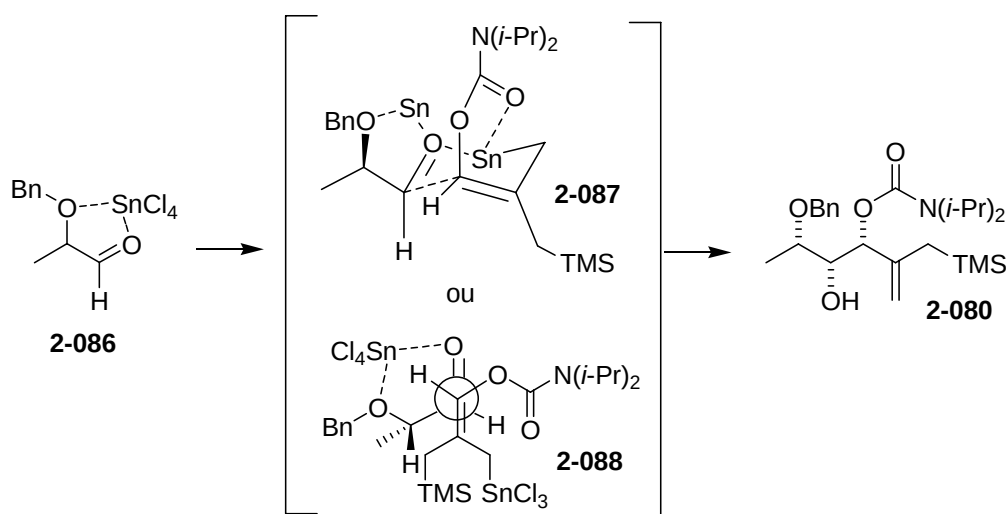
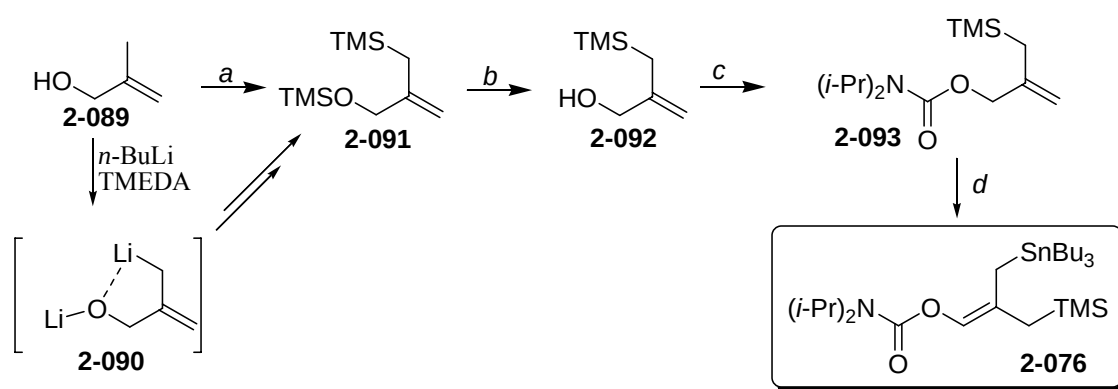


Figure 54

C'est dans ce contexte que les travaux de cette thèse ont été initiés. Le premier objectif était de reproduire ces résultats, d'identifier les paramètres réactionnels qui jouent un rôle prépondérant, d'optimiser les conditions, puis d'étendre la méthodologie à d'autres substrats.

3.2. Synthèse de 2-076.

2-076 est préparé en 4 étapes au départ de l'alcool allylique 2-089 en suivant un protocole décrit par B. Trost.⁴⁹ L'alcène 2-089, traité par plus de deux équivalents de *n*-BuLi en présence de TMEDA, subit une double déprotonation conduisant au dianion 2-090. La seconde déprotonation n'est possible que grâce à la chélation de l'alkyllithien résultant avec l'alcoolate. Le traitement de ce dianion par le chlorure de triméthylsilyle conduit à l'allylsilane 2-091 avec un rendement de 47 % (Figure 55).



a) *n*-BuLi, TMEDA, TMSCl, Et₂O/THF, -78°C b) H₂SO₄, THF, t.a., 47% (2 étapes) c) (i-Pr)₂NCOCl, NaH, Et₂O, 0°C à t.a., 93% d) *s*-BuLi, TMEDA, Ti(Oi-Pr)₄, Bu₃SnCl, Et₂O, -78°C, 80%.

Figure 55

Le TMS éther est ensuite hydrolysé en conditions acides puis l'alcool allylique résultant est protégé sous forme de diisopropylcarbamate. Cette réaction est réalisée efficacement par déprotonation avec du NaH puis capture de l'alcoolate avec du chlorure de diisopropylcarbamoyl. Le déprotonation de 2-093 en α du carbamate est effectuée par du *s*-BuLi puis l'anion lithié est transmétallé par du Ti(Oi-Pr)₄ pour fournir l'allyltitane correspondant. Celui-ci est capturé par du Bu₃SnCl pour produire 2-076 avec 80 % de rendement et sous la forme d'un seul stéréoisomère. Cette procédure reste efficace même à l'échelle du gramme puisque 100 g de 2-076 ont pu être préparés en une fois.

3.3. Mécanisme réactionnel.

Le mécanisme réactionnel de cette dernière étape est proposé à la Figure 56.

⁴⁹ Trost, B.M.; Chan, D.M.T.; Ninninga, T.N. *Org. Synth.* **1984**, 62, 58.

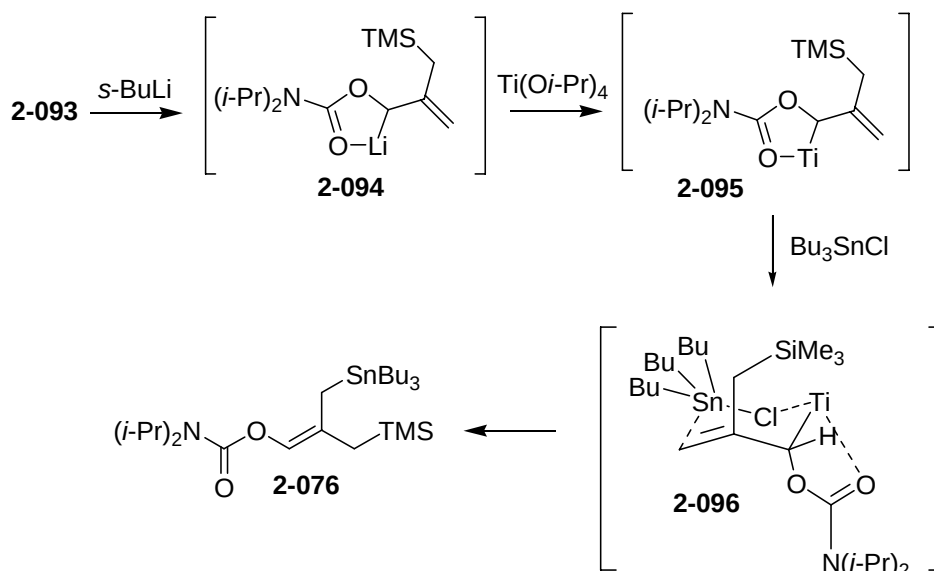


Figure 56

La déprotonation de **2-093** est permise grâce au carbamate qui stabilise l'anion lithié par chélation interne, tel que cela a été décrit par D. Hoppe. Ensuite, le lithium est échangé par du titane qui reste en position α toujours grâce au carbamate. L'allyltitane **2-095** réagit avec le Bu_3SnCl selon un état de transition de type Zimmerman-Traxler **2-096** dans lequel le carbamate adopte une disposition pseudo-axiale pour chélater le métal de façon optimale mais aussi pour éviter d'éventuelles interactions stériques avec les ligands du titane. De fait, seul le composé **2-076** possédant une double liaison Z est obtenu.

4. Allylation d' α -alcoxyaldéhydes.

4.1. Choix du groupement protecteur.

Puisque la sélectivité de la réaction réside dans la capacité de l'aldéhyde à chélater l'étain, qu'il soit sous forme libre ou bien transmétaillé, le choix du groupement protecteur est crucial. Les groupes de M. Reetz⁵⁰ et G. Keck⁵¹ ont démontré, par RMN et diffraction de rayons X, qu'une forte basicité de Lewis de l'oxygène en α de l'aldéhyde favorisait la formation d'un chélate avec un acide de Lewis tels que SnCl_4 ou TiCl_4 . C'est notamment le cas lorsque des groupements protecteurs de type éthers méthyliques ou benzyliques sont utilisés. *A contrario*, les éthers silylés présentent un appauvrissement de la densité électronique de l'oxygène par transfert $n\text{-}\sigma^*(\text{C-Si})$. Dans ce cas aucun chélate n'est observé et l'acide de Lewis interagit simplement avec l'oxygène du carbonyle (Figure 57).

⁵⁰ Reetz, M. ; Harms, K. ; Reif, W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 28, 5881.

⁵¹ Keck, G.E. ; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3847. b) Keck, G.E. ; Castellino, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5881.

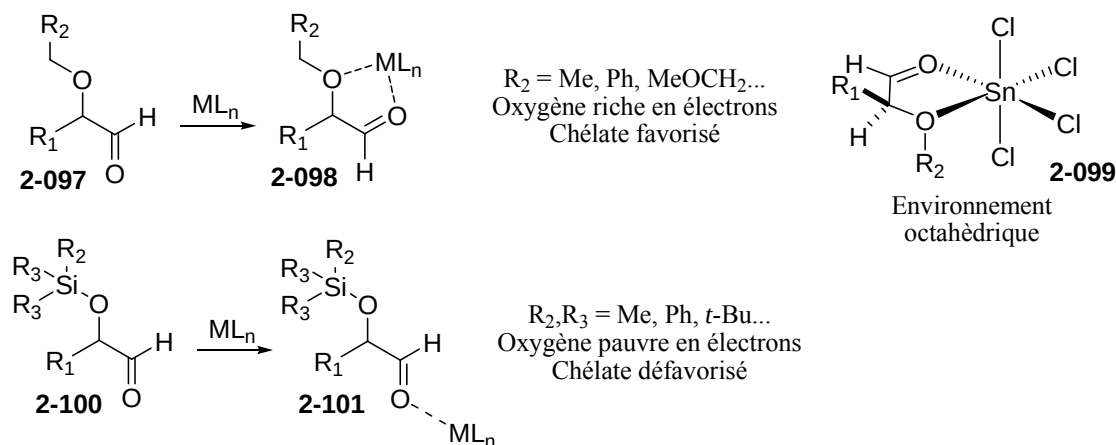


Figure 57

Ainsi, dans un chélate, les liaisons C=O, C-C et C-O sont quasiment maintenues dans un plan.

C'est pourquoi il a été choisi de préparer uniquement des α -benzyloxyaldéhydes afin d'optimiser les conditions de réaction. La synthèse de l'aldéhyde **2-078**, dérivé du lactate de méthyle racémique **2-102**, est exposée à la Figure 58.

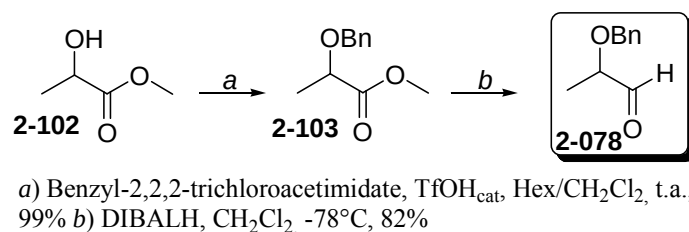


Figure 58

Tout d'abord, l'alcool libre de **2-102** est protégé sous forme d'éther benzylique, par du benzyl-2,2,2-trichloroacétimide en présence d'une quantité catalytique d'acide triflique, pour fournir **2-103** avec un rendement quantitatif. L'ester est ensuite réduit en aldéhyde par du DIBALH.

4.2. Optimisation des conditions.

Une série d'expériences a été réalisée afin d'affiner les conditions d'allylation (Tableau 2). Le DCM a été choisi comme solvant de référence car il possède un point de fusion bas⁵² et sa faible polarité favorise la chélation. Un temps d'équilibration, correspondant à la durée pendant laquelle **2-076** est mélangé en présence de SnCl₄ seul, a été observé pour favoriser l'allylation γ .

⁵² - 98°C

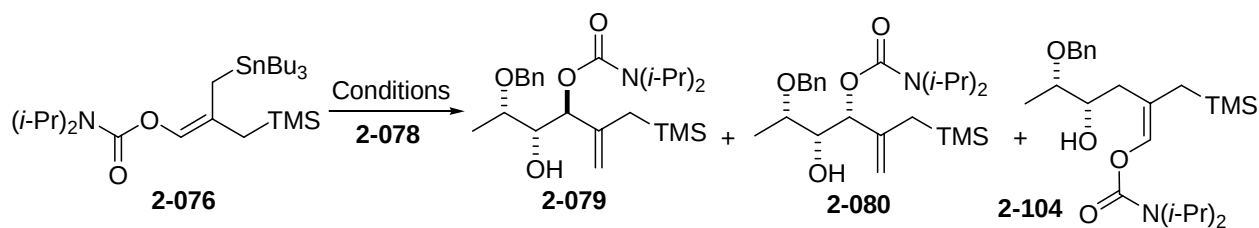


Tableau 2

Entrée	Equ. de SnCl ₄	T°	Solvant	Temps d'équilibration	Ratio 2-079/2-080/2-104 ^b
1	1	-60°C	CH ₂ Cl ₂	1 h 30	85/15/0
2	1	-76°C	CH ₂ Cl ₂	1 h	96/4/0
3	1	-96°C	CH ₂ Cl ₂	1 h	97/3/0
4	1	-76°C	CH ₂ Cl ₂	2 h 30	97/3/0
5	2	-60°C	CH ₂ Cl ₂	1 h 30	16/31/53
6	2	-76°C	CH ₂ Cl ₂	1 h 30	7/57/36
7	2	-96°C	CH ₂ Cl ₂	1 h	1/83/16
8	2	-102°C	1,2-Cl ₂ C ₂ H ₄	1 h	20/80/0
9	2	(±)120°C	CClF ₃ / CH ₂ Cl ₂ 9 / 1	1 h	7/45/48

a) Les rendements isolés sont égaux aux rendements RMN. b) Déterminés par intégration des signaux ¹H RMN appartenant aux protons vinyliques.

Les premiers essais mettent en valeur l'importance d'un contrôle rigoureux de la température (entrées 1, 2 et 3). Une diminution de celle-ci permet un gain léger de sélectivité. Ensuite, une augmentation du temps d'équilibration (entrée 4) n'apporte pas d'amélioration notable et 1 h semble être suffisante. Dans le cas où l'on utilise deux équivalents de SnCl₄, on remarque la présence d'une très grande proportion d'adduit α **2-104**. Une diminution de la température est une fois de plus bénéfique, mais il est très difficile de supprimer totalement la formation de **2-104**. Finalement, l'utilisation de 1,2-dichloropropane (entrée 8), qui possède un point de fusion de -103 °C, permet de résoudre ce problème mais au prix d'une réduction de la diastéréosélectivité. L'emploi d'un mélange de Fréon et de DCM (entrée 9), autorisant des manipulations à plus basse température, est, en revanche, très décevant.

Cette présence accrue de l'isomère α, peut être expliquée par une réactivité plus élevée de l'aldéhyde lorsque deux équivalents de SnCl₄ sont utilisés. La cinétique de réaction est tellement grande dans ce cas que l'équilibre entre les espèces allyliques **2-081** et **2-082** est figé au moment où l'aldéhyde est ajouté. Ainsi, la composition du mélange à cet instant détermine la proportion d'isomère. Dans le cas où 1 équivalent de SnCl₄ est introduit, la réaction est plus lente et l'on

peut imaginer que l'équilibre entre **2-081** et **2-082** a encore le temps de se déplacer vers **2-082**. La formation d'un triol est donc favorisée. Une diminution de la température réduit la vitesse de réaction et permet à l'équilibre d'évoluer.

Une augmentation de la dilution doit d'ailleurs confirmer ce résultat. En effet, dans ce cas, la vitesse de réaction est réduite alors que la vitesse d'équilibre, principalement intramoléculaire, doit être inchangée. Ce phénomène est effectivement observé car, lorsque l'on dilue la solution 10 fois, la proportion de **2-104** diminue légèrement (Tableau 3).

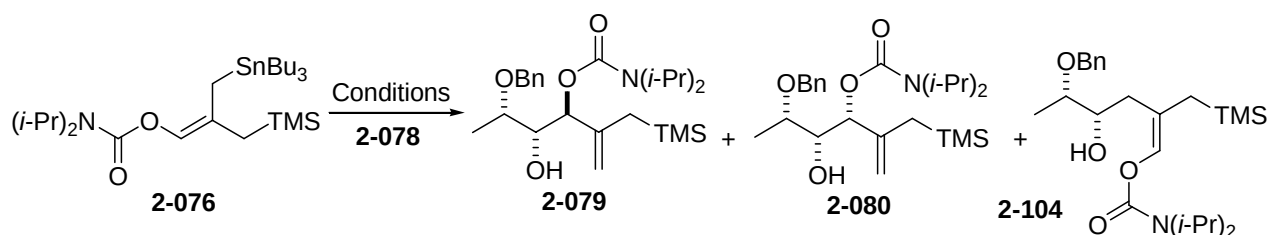


Tableau 3

Entrée	Equ. de SnCl ₄	T°	Solvant	Dilution	Ratio 2-079/2-080/2-104 ^b
1	2	-96°C	CH ₂ Cl ₂	0.03 M	1/83/16
2	2	-96°C	CH ₂ Cl ₂	0.003 M	1/86/13

4.3. Considérations mécanistiques.

Afin de valider les états de transition proposés, le chélate a été préformé à part puis ajouté à une solution de **2-076** transmétaillé par un équivalent de SnCl₄. Normalement, la même sélectivité *syn-syn* doit être observée que lorsque l'on ajoute l'aldéhyde à une solution de **2-079** et 2 équivalents de SnCl₄. Les résultats du Tableau 4 vont tout à fait dans ce sens.

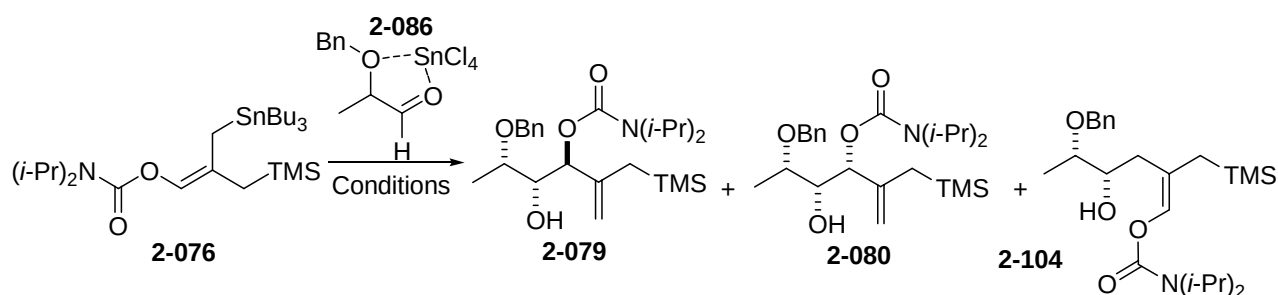


Tableau 4

Entrée	Equ. de SnCl ₄	T°	Solvant	Temps d'équilibration	Ratio 2-079/2-080/2-104 ^b
1	2	-96°C	CH ₂ Cl ₂	1 h	1/78/21
2	2	-102°C	1,2 dichloropropane	1 h	15/75/5

a) Les rendements isolés sont égaux aux rendements RMN b) Déterminés par intégration des signaux ¹H RMN appartenants aux protons vinyliques.

4.4. Préparation des α -benzyloxyaldéhydes optiquement purs.

Des aldéhydes α -benzylés et optiquement purs ont été préparés afin d'obtenir des triols énantiomériquement purs (Figure 59).

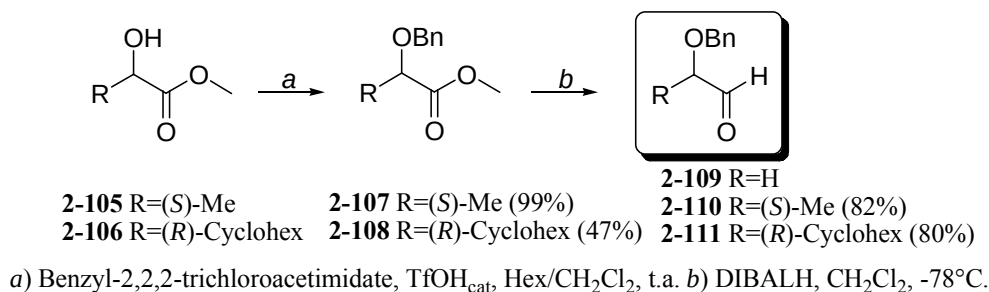


Figure 59

La pureté optique a été contrôlée par RMN en utilisant un complexe Eu(hfc)₃ comme agent de résolution.

4.5. Exemple de la méthodologie.

Ces aldéhydes sont d'abord allylés en présence d'un seul équivalent de SnCl₄ et, dans tous les cas, les triols *syn-anti* sont obtenus avec une diastéréosélectivité supérieure à 90 % et de très bons rendements (Tableau 5). La pureté optique des aldéhydes est conservée et tous les substrats présentent un e.e. supérieur à 95 % (déterminée par HPLC chirale).

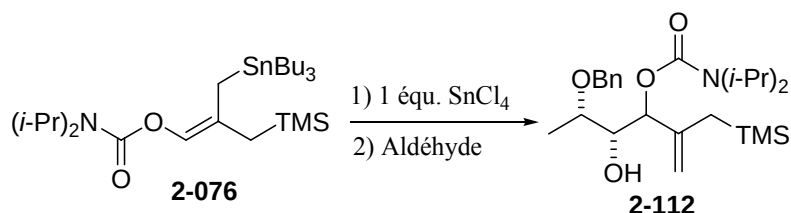
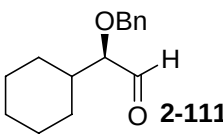
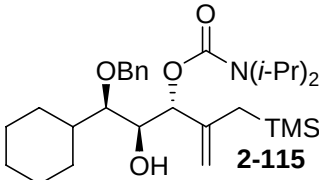


Tableau 5

Entrée	Aldéhyde	Produit	Rendement ^a	d.e. ^b	e.e. ^c
1	 2-109	 2-113	84 %	90 %	n.a ^d
2	 2-110	 2-114	96 %	94 %	>95 %

3			81 %	94 %	>95 %
---	---	---	------	------	-------

a) Rendements isolés b) Déterminés par intégration des signaux ^1H RMN appartenant aux protons vinyliques c) Déterminés par HPLC chirale d) Diol obtenu sous forme de racémate

En présence de deux équivalents de SnCl_4 , les triols *syn-syn* sont produits sélectivement (d.e. > 90 %) et avec des rendements un peu plus faibles, du fait de la présence d'une quantité variable d'isomère α (Tableau 6).

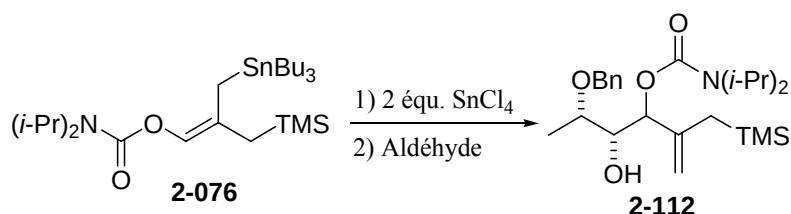
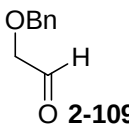
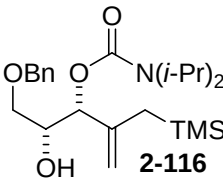
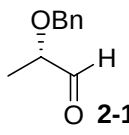
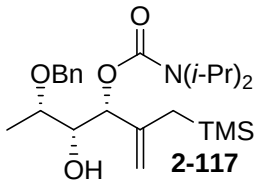
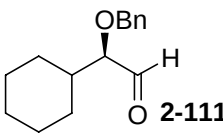
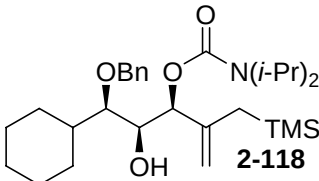


Tableau 6

Entrée	Aldéhyde	Produit	Rendement ^a	d.e. ^b	e.e. ^c
1			70 %	91 %	n.a. ^d
2			83 %	97 %	>95 %
3			81 %	90 %	>95 %

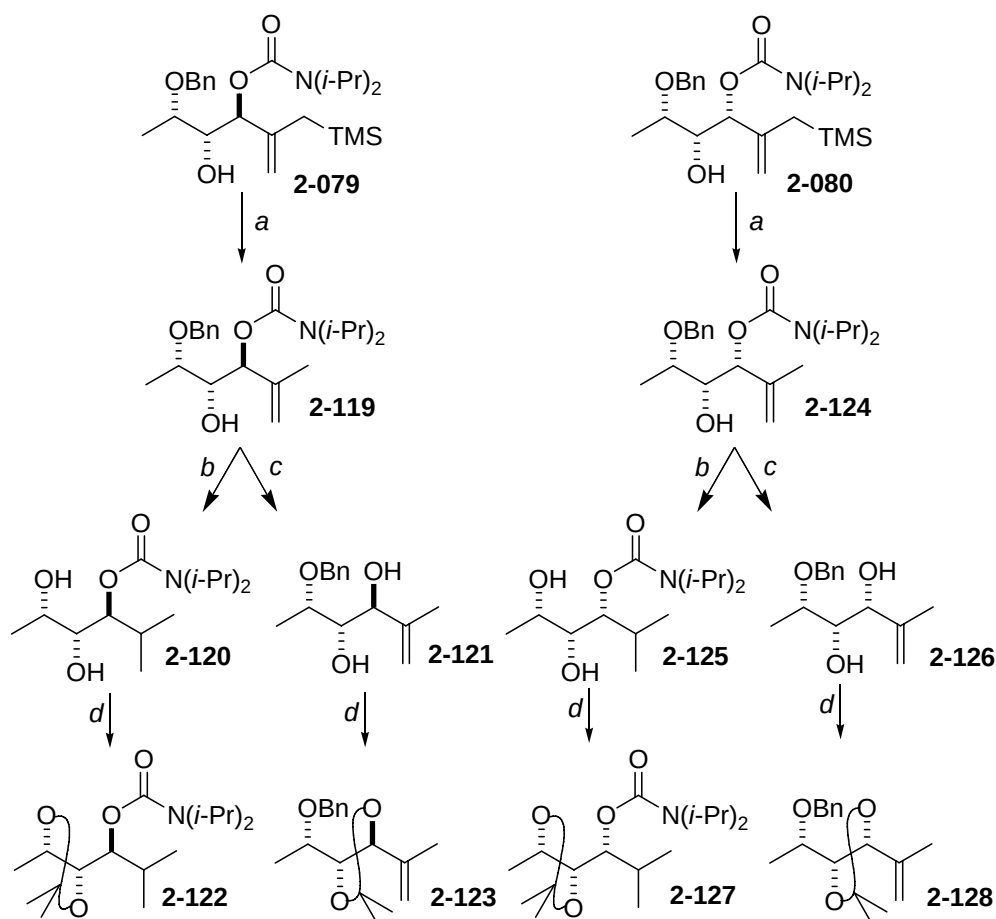
a) Rendements isolés b) Déterminés par intégration des signaux ^1H RMN appartenant aux protons vinyliques c) Déterminés par HPLC chirale d) Diol obtenu sous forme de racémate

Ces différents exemples permettent de conclure que la méthodologie développée est fiable et permet l'assemblage rapide de fragments trihydroxylés avec de bonnes sélectivités (90-97 %) et d'excellents rendements (70-96 %).

5. Confirmation de la stéréochimie.

5.1. Par RMN.

Lors d'études préliminaires, B. Leroy avait établi la stéréochimie des triols en préparant tous les diols consécutifs possibles et en analysant les constantes de couplage en RMN ^1H des acétonides correspondants (Figure 60).



a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, -15°C b) H_2 , Pd/C cat., AcOEt, 40°C c) LiAlH_4 , THF, reflux d) Acétone, APTS, reflux.

Figure 60

Ainsi, seul **2-123** affiche une constante de couplage $J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$ inférieure à 7 Hz indiquant un arrangement *anti*. Tous les autres composés possèdent des constantes de l'ordre de 8.5 Hz, conséquence d'une stéréochimie *syn* (Figure 61).

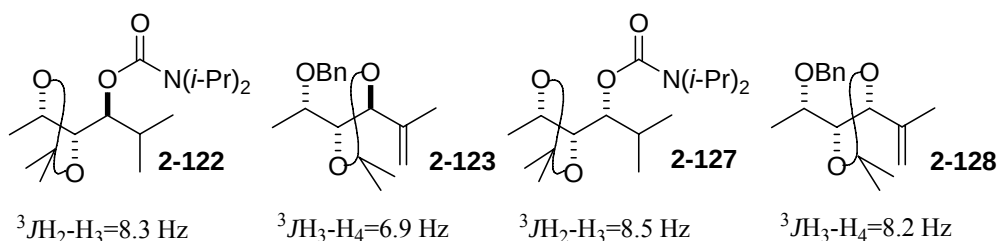


Figure 61

Une étude comparative de tous les triols préparés précédemment permet de déterminer plusieurs critères, purement qualitatifs et empiriques, caractéristiques d'un agencement stéréochimique donné. Ainsi, les triols *syn-anti* présentent toujours en RMN ^1H :

- une différence de déplacement chimique entre les deux protons vinyliques de l'ordre de 0.16 ppm.
- un des protons vinyliques possède un déplacement chimique très légèrement supérieur à 5.00 ppm.
- les protons du CH_2 allylique apparaissent sous la forme d'un singulet.

Dans le cas d'une stéréochimie *syn-syn*, les observations suivantes ont été effectuées :

- une différence de déplacement chimique entre les deux protons vinyliques de l'ordre de 0.13 ppm.
- les deux protons vinyliques possèdent un déplacement chimique inférieur à 5.00 ppm.
- les protons du CH_2 allylique se comportent comme un système AB et apparaissent sous la forme de deux doublets avec un effet de toit prononcé.

Ces règles, qui n'ont jamais été prises en défaut, permettent d'estimer la stéréochimie d'un nouveau triol sans devoir préparer tous les acétonides correspondants.

5.2. Par diffraction de rayons X.

Afin d'obtenir une preuve non ambiguë de la stéréochimie de ces adduits, nous avons généré divers dérivés de **2-114** et **2-117** dans l'espoir d'effectuer une analyse par diffraction des rayons X. Les composés **2-129** à **2-132** donc ont été préparés puis cristallisés dans différents solvants. Malheureusement, tous se présentent sous formes d'huiles très visqueuses et aucun monocristal n'a pu être obtenu (Figure 62).

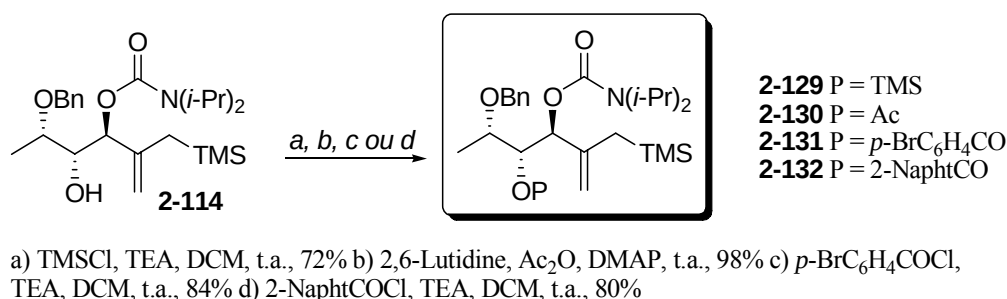


Figure 62

Cependant, l'acétate **2-130**, après une durée prolongée à basse température, a fini par donner un cristal (d'environ 1 g) qui a été découpé puis analysé. Une vue ORTEP de l'analyse par diffraction des rayons X est présentée à la Figure 63.

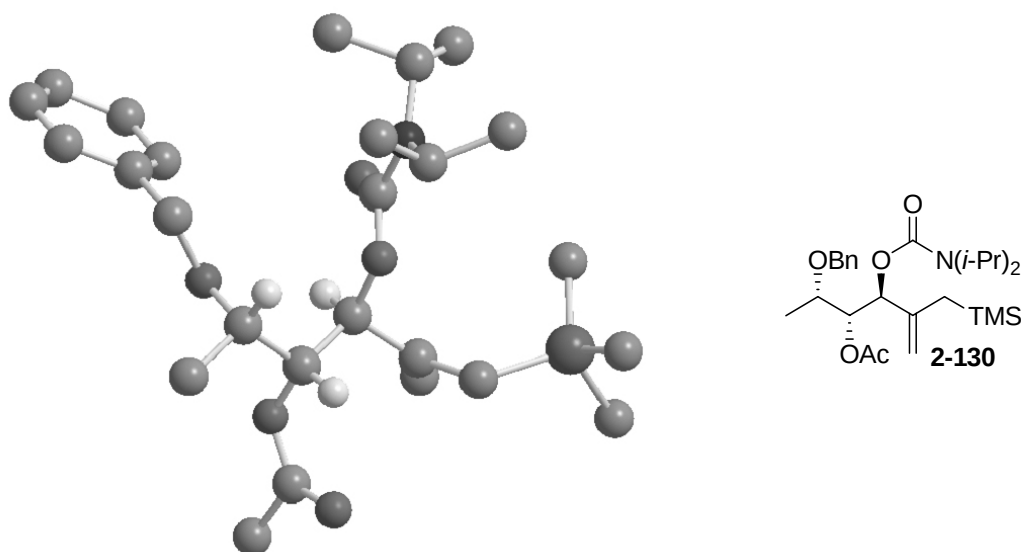


Figure 63

La stéréochimie *syn-anti* est confirmée. L'acétate issu de **2-117** a aussi été préparé. Toutefois, aucun cristal n'a pu être obtenu (Figure 64).

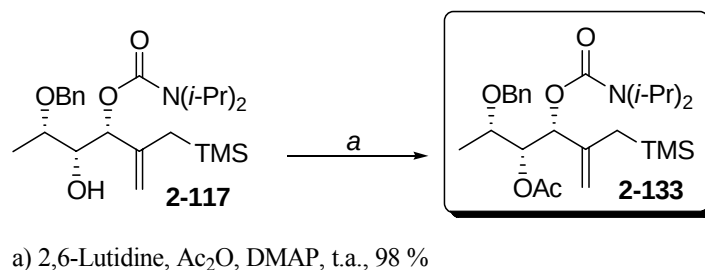


Figure 64

6. Conclusions.

L'allylation d' α -benzyloxyaldéhydes par l'allylstannane **2-076** est sans précédent dans la littérature. La stéréodivergence observée, qui permet d'obtenir des triols *syn-anti* ou *syn-syn* en fonction de la quantité d'agent de transmétallation utilisée, est particulièrement intéressante en terme de souplesse de la réaction.

Une optimisation poussée des conditions opératoires a permis de déterminer les paramètres clefs de ce procédé. Notamment, la nécessité d'opérer un contrôle rigoureux de la température a été soulignée ainsi que l'effet bénéfique d'une dilution élevée.

La réaction a ensuite été appliquée à divers aldéhydes chiraux et des fragments trihydroxylés optiquement actifs ont été obtenus avec d'excellentes sélectivités et de bons rendements (Figure 65).

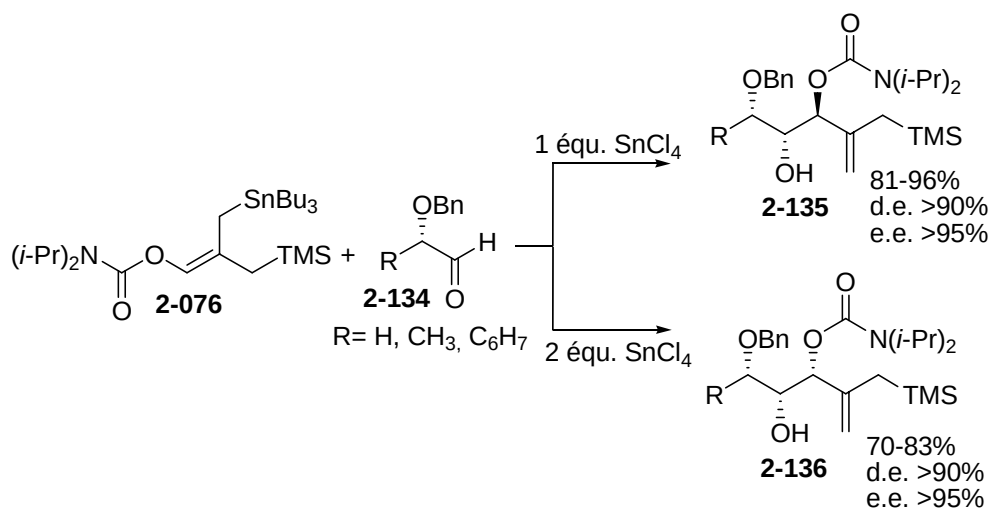


Figure 65

La stéréochimie des produits a été établie de façon non ambiguë grâce à l'analyse par diffractions des rayons X de l'acétate **2-130**.

7. Perspectives.

Les possibilités offertes par cette méthodologie semblent innombrables et l'on peut imaginer quelques axes de recherches particulièrement intéressants. Tout d'abord, l'utilisation de β -benzyloxyaldéhydes, comme **2-136**, devrait permettre l'introduction d'un méthylène supplémentaire tout en conservant un control total de la stéréochimie (Figure 66).

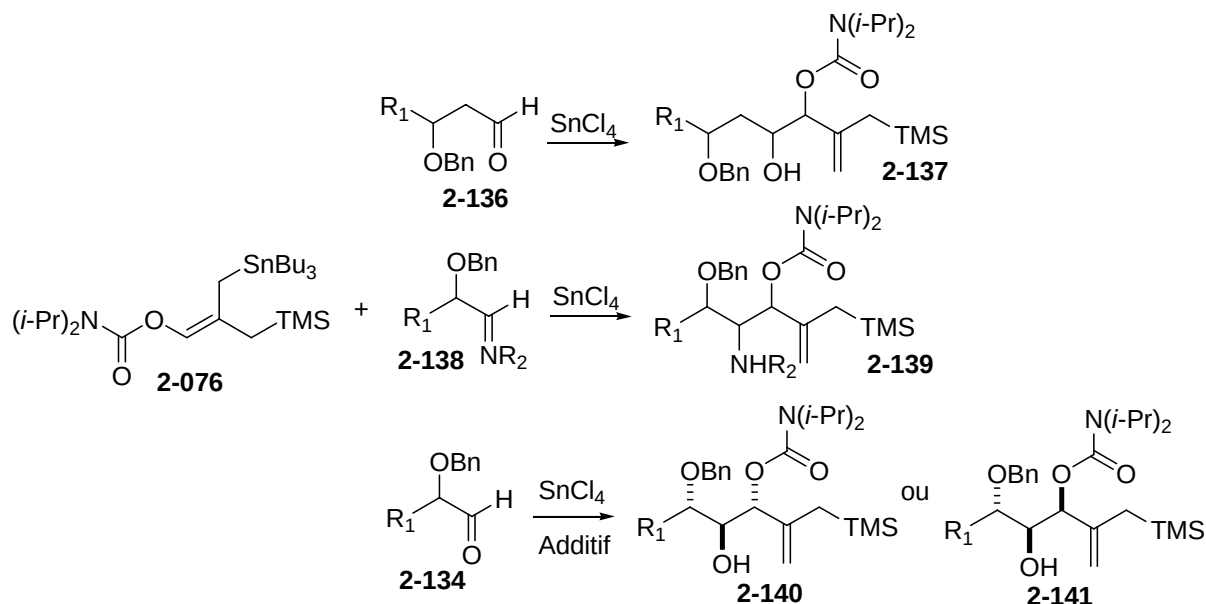


Figure 66

Des imines pourrait aussi être utilisées pour produire les amines correspondantes. Enfin, il serait utile de pouvoir obtenir des triols stéréocomplémentaires *anti-anti* et *anti-syn*. Pour cela, l'ajout d'un additif, qui modifierait le pouvoir chélatant de l'acide de Lewis, devrait perturber

les états de transitions cycliques ou ouverts proposés précédemment et modifier l'issue de la réaction en terme de stéréochimie.⁵³ Par exemple, une amine, comme la TMEDA ou l'EDA, ou la triphénylphosphine pourraient coordonner l'allyltrichloroétain et modifier sa réactivité. D'ailleurs, des études préliminaires ont déjà été effectuées et il semble possible d'obtenir de nouveaux stéréoisomères jusqu'à lors inaccessibles (en utilisant une diamine comme la TMEDA notamment). Malheureusement, un manque de données tangibles a poussé à exclure ces travaux de cet ouvrage.

Enfin, il doit être possible d'utiliser la fonction allylsilane présente dans les substrats **2-135** pour effectuer une réaction de Sakurai avec un nouvel α -benzyloxyaldéhyde et produire des fragments hautement fonctionnalisés comme **2-143** (Figure 67).

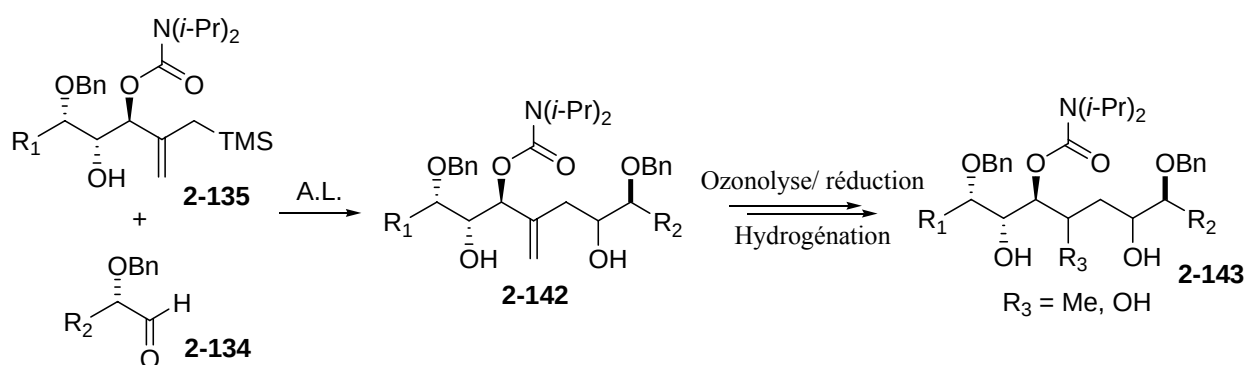


Figure 67

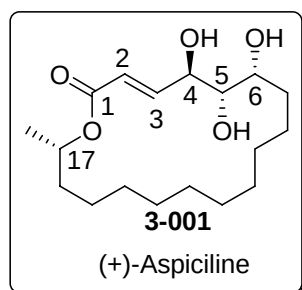
⁵³ Par exemple l'ajout d'isopropanol à de l' AlCl_3 ou de PPh_3 à du TiCl_4 change totalement les propriétés de ces acides de Lewis : Yamamoto, Y. ; Maeda, N. ; Maruyama, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 742. b) Yamamoto, Y. ; Suzuki, I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4783.

Chapitre 3

L'Aspiciline : isolation, caractérisation et synthèses totales

1. Isolation et caractérisation.

La (+)-Aspiciline est le premier macrolide extrait d'un lichen⁵⁴ (Figure 68). L'élucidation de sa structure s'est faite pas à pas et il aura fallu près de 85 ans pour déterminer sa configuration absolue.



4*R*, 5*S*, 6*R*, 17*S*

Formule brute: C₁₈H₃₂O₅

Poids moléculaire: 328,44 g/mol

Analyse élémentaire: C, 65.82; H, 9.82; O, 24.36

[α]_D²⁰ : + 38.5 (c 1.05 CHCl₃)

p.f.: 154-156°C

Figure 68

Bien que de nombreux groupes s'y soient intéressés, aucune activité biologique n'est rapportée à ce jour et son rôle au sein du lichen reste un mystère.

1.1. Isolation.

L'Aspiciline fait son apparition en 1900, lorsque Hesse⁵⁵ collecte des lichens dans la forêt noire en Allemagne et réalise l'extraction d'un produit de structure inconnue de formule brute C₁₈H₃₂O₅. L'espèce étudiée, et déjà connue, s'appelant *Aspicilia Gibbosa* (Figure 69), le produit naturel devient alors l'Aspiciline. L'affiliation phylogénique de cette espèce est complexe et changeante d'une source bibliographique à une autre et dans le temps ce qui rend particulièrement difficile son appréhension. Cependant, sans entrer dans les détails car cela n'est pas le but recherché, la classification suivante peut être établie :⁵⁶

⁵⁴ Végétal formé par l'association symbiotique d'un champignon et d'un organisme chlorophyllien unicellulaire (algue verte ou cyanobactérie).

⁵⁵ Hesse, O. *J. Prakt. Chem.* **1900**, 62, 430 b) Hesse, O. *J. Prakt. Chem.* **1904**, 70, 449.

⁵⁶ www.wikipedia.com b) Elvebakk, A. Classification of lichen-forming fungi, cours BIO-3114, juin **2003**. c) Depriest, P.T. *Annu. Rev. Microbiol.* **2004**, 58, 273.

Règne : Champignons

Division (Phylum) : Ascomycota⁵⁷

Sub-phylum : Pezizomycotina⁵⁸

Classe : Lecanoromycetes⁵⁹

Sous-classe : Ostropomycetidae

Ordre : Familia incertae sedis (Lecanorales)

Famille : Hymeneliaceae

Genre : *Aspicilia*

Espèce : *Aspicilia Gibbosa*⁶⁰

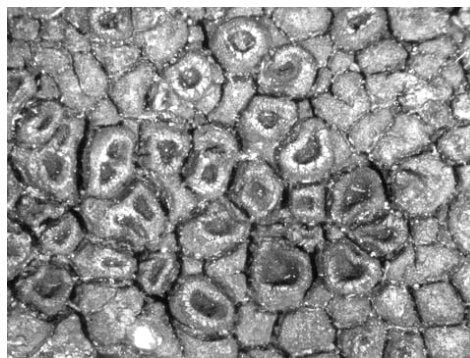


Figure 69 : *Aspicilia Gibbosa*

L'*Aspicilia Gibbosa* est une espèce répandue sur tout le globe puisqu'elle est répertoriée dans de nombreux pays européens (Allemagne, France, pays scandinaves) mais aussi en Amérique du nord et au Canada. Il s'est avéré que de nombreuses espèces appartenant au genre *Aspicilia* produisent de l'Aspiciline. Par exemple, l'espèce *Aspicilia Caesiocinerea* en contient assez abondamment (400 mg dans 50 g de matière sèche). De plus, de nombreuses références à des espèces issues de la famille des *Lecanoraceae* et contenant de l'Aspiciline⁶¹ laissent à penser que le groupe de lichens concernés s'étend sûrement au delà des *Aspicilia* (d'autant plus que l'ordre des *Lecanorales* est le plus grand ordre connu).

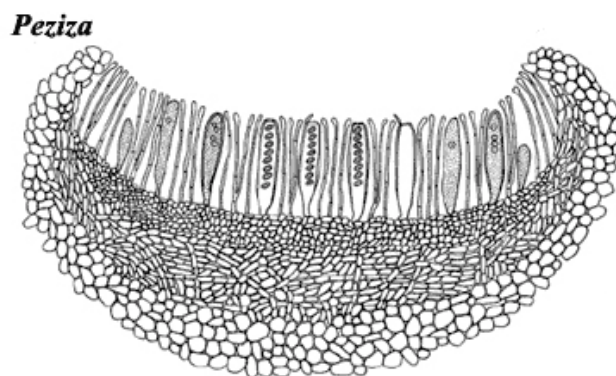


Figure 70 : *Pezizomycotina* : structure schématique

1.2. Structure brute.

En 1973, Huneck et Schreiber publient la structure brute de l'Aspiciline⁶² grâce à une étude approfondie des spectres RMN, de masse haute résolution et de l'infrarouge d'un échantillon authentique de produit naturel. Pour cela, 184 g d'*Aspicilia Gibbosa* sont collectés, séchés à l'air et moulus, puis extraits avec de l'éther. La solution est lavée avec de la soude puis évaporée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour fournir 350 mg d'Aspiciline qui

⁵⁷ Les ascomycètes (Ascomycota) constituent un vaste embranchement de champignons, caractérisés par des spores formées à l'intérieur d'asques.

⁵⁸ Champignons possédant une membrane plasmique (Figure 70).

⁵⁹ Possédant des asques avec une paroi à double couche et un système d'ouverture spécial.

⁶⁰ Gibbosa : issu de « Gibbus » qui signifie bossu et « ossus » qui signifie plénitude ou développement notable (cf. Dictionary of botanical epithets).

⁶¹ Feige, G.B. ; Lumbsch, H.T. ; Huneck, S. ; Elix, J.A. *Chromatogr.* **1993**, 646, 417.

⁶² Huneck, S. ; Schreiber, K. ; Steglich, W. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3687.

est recristallisée dans un mélange éther de pétrole / méthanol. On ne peut que s'étonner de la relative abondance de ce produit (0.19 % par rapport à la masse sèche)

L'analyse infrarouge révèle des bandes d'absorption intenses à 1704 cm^{-1} , 3350 cm^{-1} et 3500 cm^{-1} qui traduisent la présence d'un ester α - β -insaturé et alcools. Le spectre RMN à 90 MHz permet, grâce à des séquences INDOR, de déterminer la structure du triol et la configuration *trans* de l'ester insaturé ($J = 16\text{ Hz}$). La préparation de dérivés tels que « l'acide nor-Aspicilique » **3-002** (par oxydation de Jones), la triacétyl-Aspiciline **3-003** ou la dihydro-Aspiciline **3-004** permettent d'établir la présence de l'alcool en C17 et la présence du macrocycle (Figure 71).

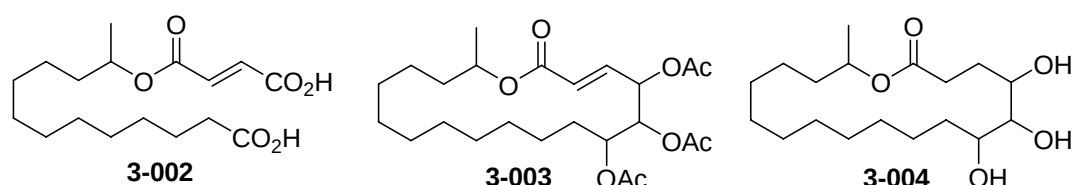


Figure 71

D'un autre coté, l'étude du spectre de masse (ES) permet d'identifier la structure des différents fragments avec précision et corrobore les résultats obtenus par dégradation/modification. Les fragments majeurs sont décrits dans la Figure 72.

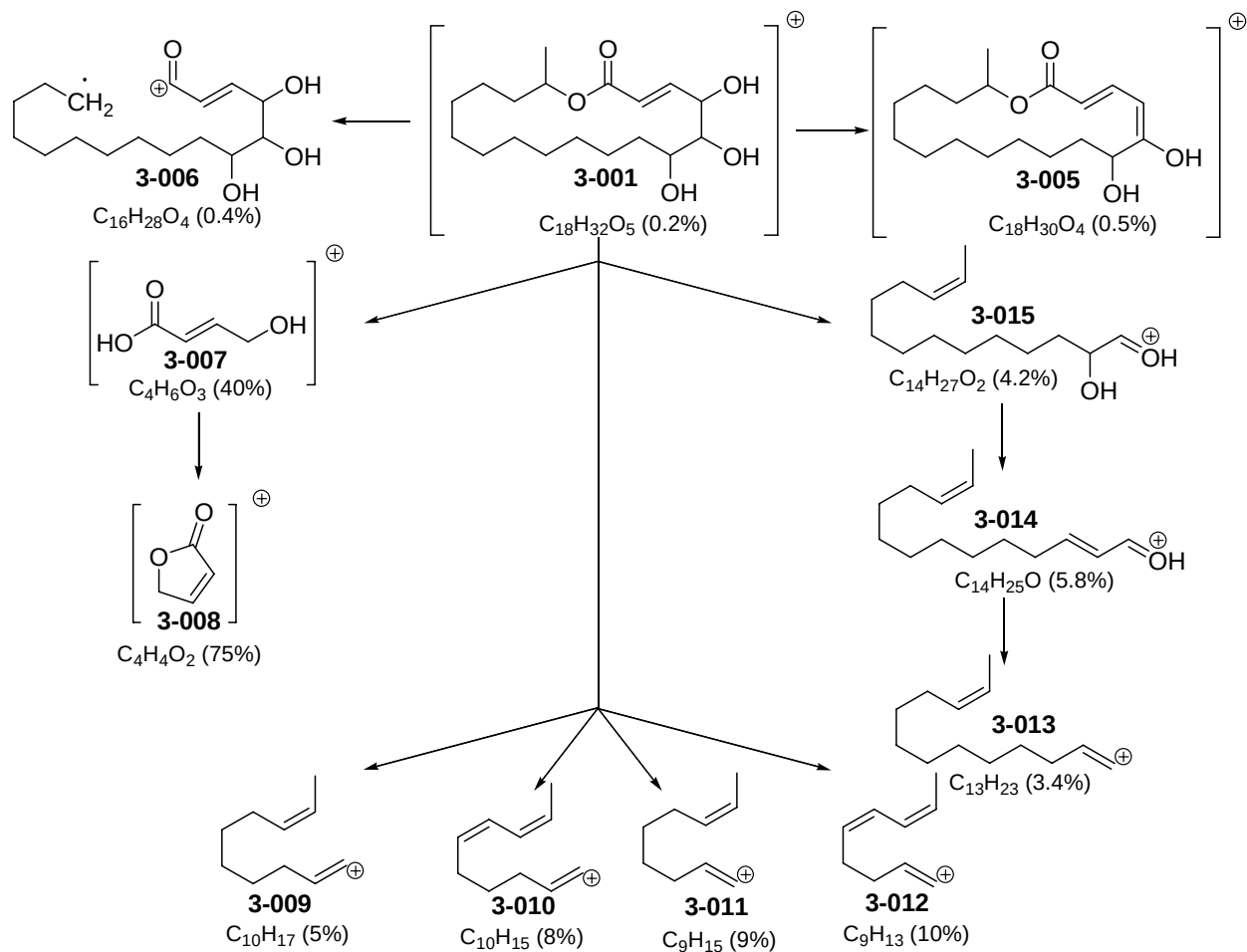
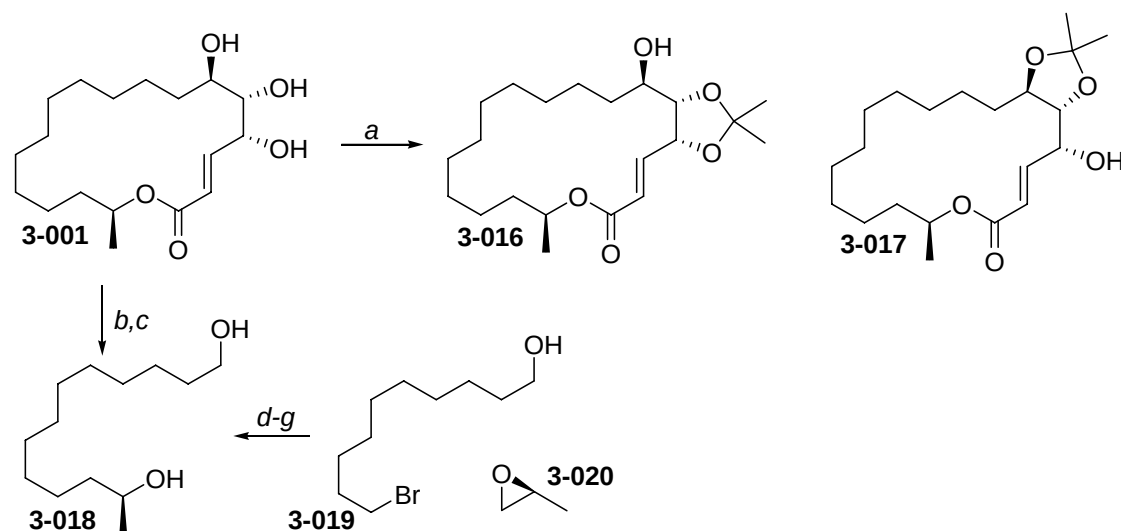


Figure 72

1.3. Stéréochimie relative et absolue.

Ce n'est que 12 ans plus tard que la stéréochimie absolue de la (+)-Aspiciline est déterminée.⁶³ Tout d'abord, l'étude RMN (constantes de couplage et expériences NOE) des deux acétonides **3-016** et **3-017** permet d'établir la triade *syn-anti* (Figure 73).



a) $(\text{MeO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, PPTS b) NaIO_4 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ c) LiAlH_4 , Et_2O d) HBr e) DHP, PPTS, DCM f) Mg , CuCl.COD , oxyde de propylène, THF g) PPTS, MeOH .

Figure 73

Ensuite, la dégradation du produit naturel par coupure oxydative, suivie d'une réduction au LiAlH_4 , génère le fragment **3-018** dont la stéréochimie est établie de façon non ambiguë par synthèse des deux énantiomères au départ d'oxyde de propylène. Enfin, l'étude par diffraction des rayons X d'un monocristal d'Aspiciline permet de confirmer l'ensemble de ces résultats : la configuration de l'Aspiciline naturelle devient $4R, 5S, 6R, 17S$.

2. Synthèses totales.

Quatorze synthèses totales de l'Aspiciline sont décrites à ce jour (onze de l'énantiomère naturel (+), deux du non naturel (-) et une synthèse formelle). La structure complexe mais abordable de ce produit en fait une cible idéale pour évaluer l'efficacité et la versatilité d'une nouvelle méthodologie, ce qui explique que de nombreuses équipes s'y soient intéressées. Une brève description de chaque synthèse, par ordre chronologique de publication, est proposée dans les pages qui suivent.

⁶³ Quinkert, G. ; Heim, N. ; Bats, J.W. ; Oschkinat, H. ; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 987.

2.1. Synthèse par Zwanenburg (1987).

2.1.1. Analyse rétrosynthétique.

La première synthèse de la (-)-Aspiciline est publiée en 1987⁶⁴ par Zwanenburg. Ayant débuté avant la publication de la structure RX et de la détermination de la configuration absolue de l'Aspiciline naturelle, les auteurs ont dû faire un choix et ils ont opté pour l'utilisation des produits commerciaux les moins onéreux. Bien que la stéréochimie relative publiée en 1985 soit en accord avec les produits déjà obtenus, la stéréochimie absolue, par contre, est erronée. Zwanenburg a donc synthétisé la (-)-Aspiciline, énantiomère du produit naturel.

L'étape clef de cette approche consiste en un réarrangement photochimique d'une α,β -époxy-diazométhyl cétone, dans le méthanol, en 4-hydroxy alcénoate de méthyle.⁶⁵ L'époxyde est obtenu énantiomériquement pur par époxydation de Sharpless d'un dérivé du tartrate d'éthyle. La chaîne saturée C8-C18 est, quand à elle, construite par fonctionnalisation des deux extrémités du 2-propyn-1-ol grâce au sel de potassium de la 3-aminopropylamine. Enfin la macrolactonisation est réalisée dans les conditions de Yamaguchi.

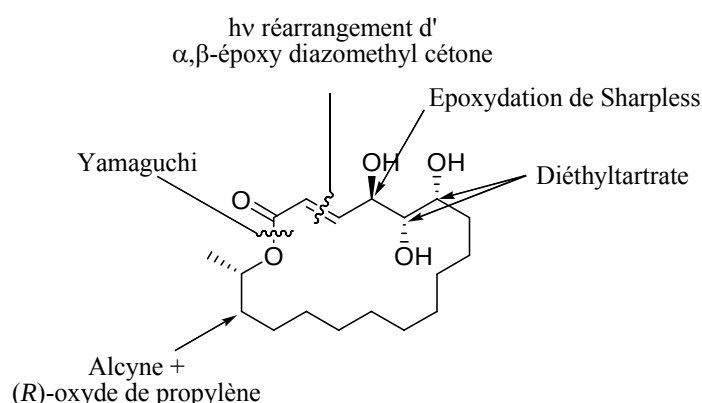


Figure 74

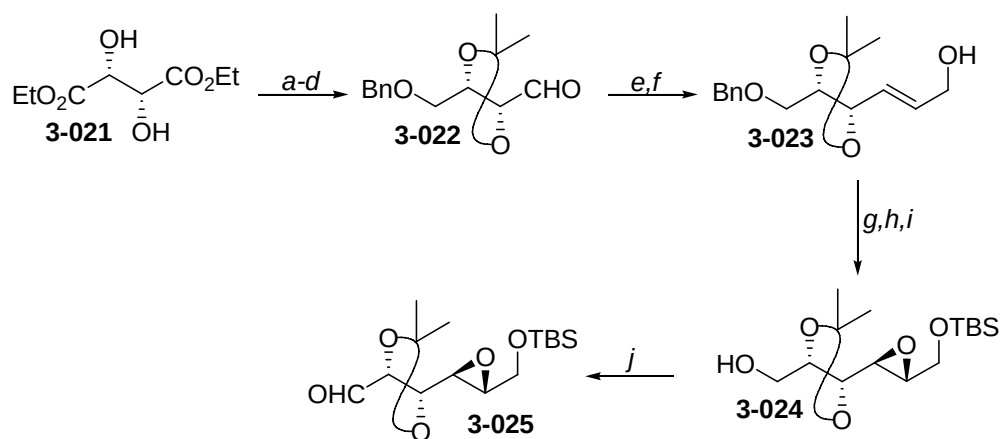
2.1.2. Description.

La synthèse du fragment C1-C7 utilise le diéthyltartrate comme source de chiralité (Figure 75). Celui-ci est protégé sous forme de dioxolane, puis est réduit pour fournir le diol correspondant. Une monobenzylation est effectuée avec 72 % de rendement puis l'alcool primaire est oxydé dans les conditions de Swern pour fournir **3-022**. L'alcool allylique **3-023** est obtenu en utilisant une réaction de Wittig-Horner puis une réduction au DIBALH. Ce produit est ensuite époxydé dans les conditions de Sharpless,⁶⁶ en présence de D-(-)-DIPT, puis protégé sous forme de TBS éther. La débenzylation sélective par hydrogénation suivie d'une oxydation de Swern, délivre enfin le fragment **3-025**.

⁶⁴ Waanders, P. P. ; Thijs, L. ; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2409.

⁶⁵ Van Haard, P. M. M. ; Thijs, L. ; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 15, 803.

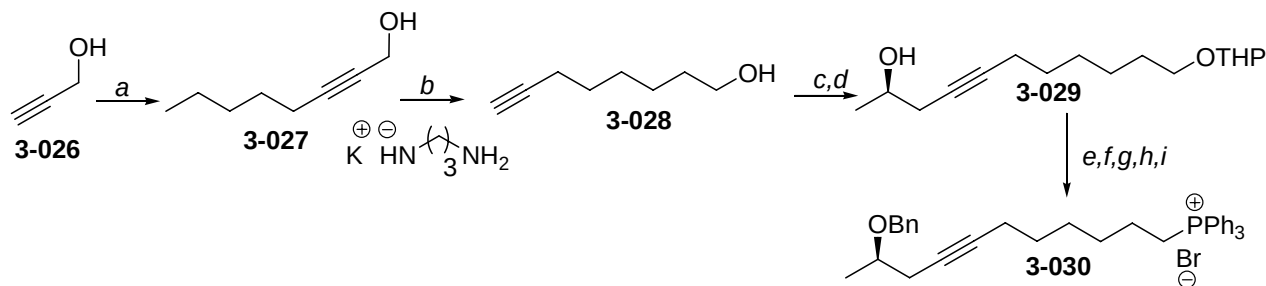
⁶⁶ Katsuki, T. ; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.



a) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, p -TsOH, 96% b) LiAlH_4 , 85% c) NaH , DMF, BnBr , 72% d) Oxydation de Swern, 88% e) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, LiCl , DIPEA, MeCN, 90% f) DIBALH, 100% g) t -BuOOH, $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, D(-)-DIPT, 85% h) TBSCl, imidazole, 87 % i) H_2 , Pd/C, 100% j) Oxydation de Swern, 81%.

Figure 75

Le fragment saturé C8-C18 est quand à lui obtenu au départ de 2-propyn-1-ol (Figure 76). Celui-ci est déprotoné puis condensé avec du bromopentane pour fournir **3-027**. La triple liaison est alors isomérisée en position terminale, en utilisant le KAPA (potassium 3-aminopropylamine) dans les conditions décrites par Brown,⁶⁷ avec 90 % de rendement. L'alcyne **3-028** est ensuite protégé puis couplé avec le (*R*)-oxyde de propylène pour générer **3-029**. Enfin, après introduction d'un éther benzylique, hydrolyse du THP, bromation puis réaction avec la triphényl phosphine, le sel de phosphonium **3-030** est prêt pour le couplage.



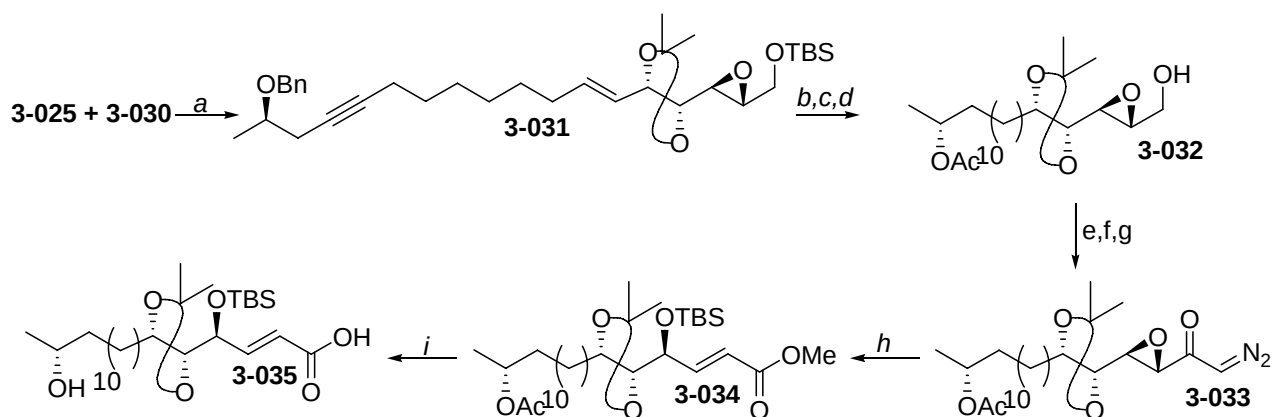
a) LiNH_2 , NH_3liq , $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{Br}$, 85% b) NH_3liq , 90% c) DHP, TsOH, 96% d) n -BuLi, HMPA/THF, (*R*)-oxyde de propylène 55% e) NaH , BnBr , 80% f) MeOH, p -TsOH, 100% g) p -TsCl, pyridine, 95% h) LiBr, Me_2CO 93% i) PPh_3 , MeCN, 89%.

Figure 76

Les deux sous-unités ainsi préparées sont couplées en présence de n -BuLi pour fournir le produit désiré **3-031** avec 59 % de rendement (Figure 77). L'éther benzylique ainsi que la double et la triple liaison sont hydrogénés puis l'alcool généré est reprotégé sous forme d'acétate. Le TBS éther est clivé en présence de TBAF et l'alcool est oxydé jusqu'à l'acide par une oxydation de Swern suivie d'un traitement au chlorite de sodium. L'acide carboxylique est activé en présence de chloroformate d'isobutyle, puis du diazométhane est ajouté pour obtenir l' α,β -époxy-diazométhyl cétone **3-033**, requise pour le réarrangement. En irradiant ce composé dans le méthanol, puis en effectuant la protection de l'alcool généré *in situ* avec du TBSCl,

⁶⁷ Brown, C. A. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3913.

l'ester insaturé **3-034** est obtenu avec un rendement modeste de 46 %. La saponification de l'ester et de l'acétate est ensuite réalisée pour fournir le précurseur de la macrocyclisation **3-035**.



a) *n*-BuLi, THF/HMPA, 59% b) H₂, Pd/C 92% c) Ac₂O, pyridine, DMAP, 95% d) TBAF, THF, 100% e) Oxydation de Swern, 98% f) NaClO₂, 100% g) *i*-BuOC(O)Cl, TEA puis CH₂N₂, 60% h) hv, MeOH puis TBSCl, imidazole, DMF, 46% i) LiOH, THF/H₂O puis acide tartrique, 98%.

Figure 77

Le mécanisme de ce réarrangement, décrit à la Figure 78, est analogue au mécanisme proposé pour une réaction de Wolf.⁶⁸ Le diazométhane est additionné sur l'acide activé pour fournir la diazométhylcétone **3-036** qui, sous irradiation, donne le carbène **3-037**. Ce dernier se réarrange pour fournir le cétène **3-038** qui réagit avec le méthanol utilisé comme solvant. L'énol ainsi produit tautomérise et ouvre l'époxyde probablement sous catalyse acide.

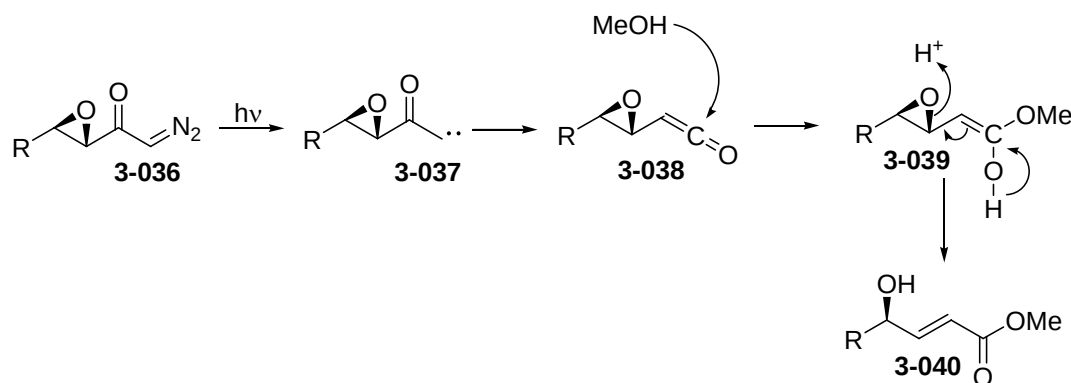


Figure 78

L'anhydride mixte est préparé par réaction avec le chlorure de 2,6-dichlorobenzoyl puis est additionné à une solution de DMAP dans le toluène au reflux pour fournir le macrocycle **3-042** (Figure 79) avec 68 % de rendement. Deux étapes de déprotection, aux rendements modestes, sont nécessaires pour obtenir la (-)-Aspiciline.

⁶⁸ The Merck Index Electronic Edition, Organic Named Reactions 2001, CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA, USA

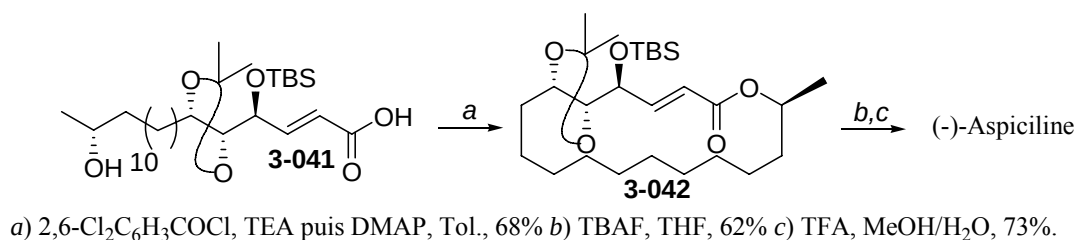


Figure 79

2.1.3. Analyse.

Cette synthèse est la première synthèse totale de l'Aspiciline. Malheureusement, la stéréochimie absolue choisie par les auteurs s'avère être erronée et c'est l'énantiomère du produit naturel qui est obtenu. Au total, 31 étapes sont nécessaires ; la séquence linéaire la plus longue faisant 22 étapes (Figure 80).

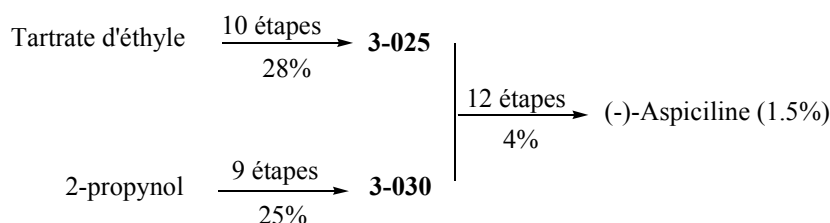


Figure 80

Même si les auteurs ne publient pas de rendement global, on peut estimer que la (-)-Aspiciline est obtenue avec environ 1.5 % de rendement sur la séquence linéaire la plus longue.

2.2. Synthèse par Quinkert (1987).

2.2.1. Analyse rétrosynthétique.

Après avoir publié la stéréochimie absolue de la (+)-Aspiciline,⁶³ le groupe de Quinkert réalise sa synthèse totale^{69,70} en 1985. Cette approche met à profit les études du groupe sur la photolactonisation une méthode originale pour la construction de macrocycles. Le centre chiral C6 est obtenu de façon remarquable par réduction de la cétone correspondante sous le seul contrôle du méthyle en C17 (Figure 81).

⁶⁹ Quinkert, G. ; Helm, N. ; Glennenberg, J. ; Döller, U. ; Elchhorn, M. ; Billardt, U.-M. ; Schwarz, C. ; Zimmermann, G. ; Bats, J. W. ; Dürner, G. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1719.

⁷⁰ Quinkert, G. ; Helm, N. ; Glennenberg, J. ; Billardt, U. -M. ; Autze, V. ; Bats, J. W. ; Dürner, G. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 363.

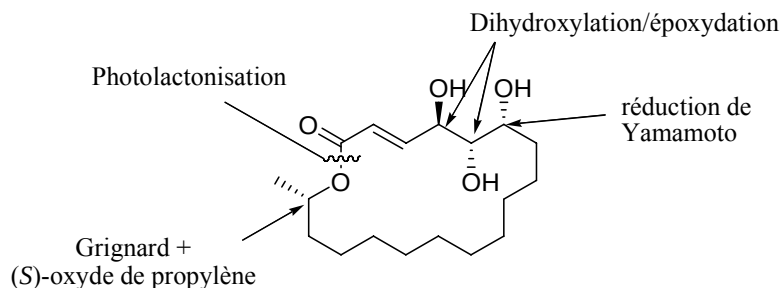


Figure 81

Enfin le diol en C4-C5 peut être obtenu de différentes façons : par dihydroxylation⁶⁹ ou par ouverture de l'époxyde.⁷¹

2.2.2. Description.

Le nonanediol **3-043**, après monobromation et protection (Figure 82), est utilisé pour alkyler le phénol, protégé sous forme de MOM éther **3-044**. La déprotonation en position *ortho* de **3-044** est rendue possible par la présence du groupe MOM qui stabilise l'anion lithié par chélation.

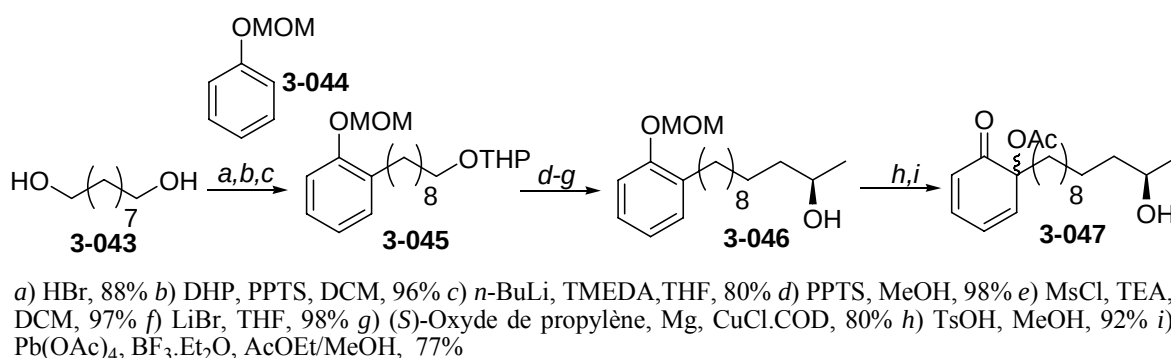
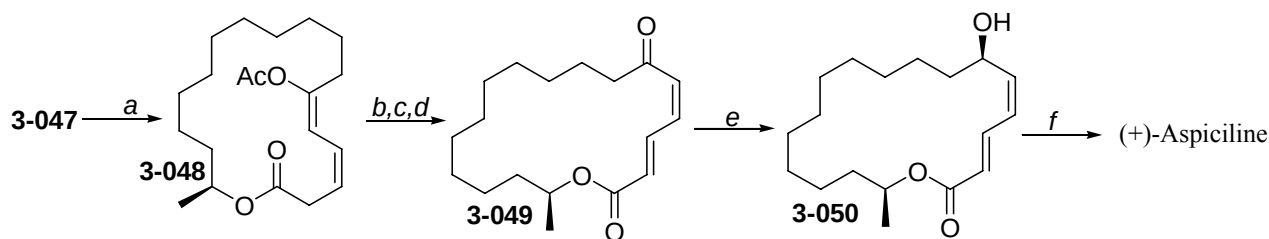


Figure 82

Le THP est ensuite hydrolysé en conditions acides. L'alcool obtenu est converti en bromure puis est condensé sur le (S)-oxyde de propylène *via* le Grignard correspondant (en présence de CuCl.COD). Le composé **3-046** est ensuite oxydé par le Pb(OAc)₄ pour fournir l' α -acétoxy-cétone **3-047**. L'irradiation de **3-047**, en présence de DABCO, conduit au macrocycle **3-048** avec 88 % de rendement (Figure 83).

⁷¹ Quinkert, G. ; Becker, H. ; Dürner, G. ; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7397.



a) $h\nu$, Tol., DABCO, 62% b) NBS, dioxane, 96% c) DBU, Tol., 96% d) $h\nu$, 72% e) DIBALH, 2,6-di-*t*-butyl-4-méthylphénol, 96% f) OsO_4 , DCM, pyridine, H_2S , 40%

Figure 83

Un traitement par du NBS puis par du DBU produit un mélange de diènes qui sont isomérisés par 3 cycles de séparation/irradiation pour fournir le seul isomère *trans-trans* **3-049**. La réduction de la cétone dans les conditions de Yamamoto⁷² forme, très sélectivement, l'alcool de configuration (*R*). Enfin, une dihydroxylation dirigée par l'alcool en C6 permet d'obtenir la (+)-Aspiciline avec un rendement modeste de 40 %.

Deux versions alternatives sont publiées un peu plus tard.^{69b,71} Tout d'abord l'utilisation du phénol substitué **3-051** évite une étape de bromation (Figure 84) et la dernière étape peut être remplacée par une époxydation, suivie d'une hydrolyse, ce qui permettent d'augmenter substantiellement le rendement global.

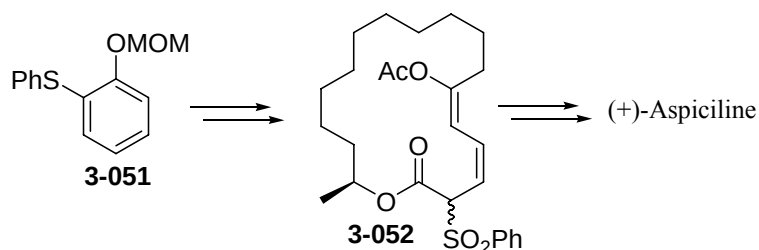


Figure 84

2.2.3. Analyse.

Dans sa version originale, cette synthèse requiert 16 étapes sur la séquence linéaire la plus longue (17 au total) et fournit la (+)-Aspiciline avec 6.6 % de rendement (Figure 85). Les optimisations réalisées par la suite permettent d'augmenter ce rendement de 2 à 3 %.

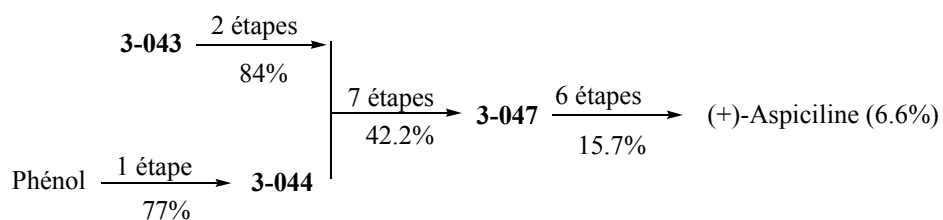


Figure 85

⁷² Iguchi, S. ; Nakai, N. ; Hayashi, M. ; Yamamoto, H. ; Maruoka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 3033.

On peut souligner l'efficacité de la réduction dans les conditions de Yamamoto qui génère un seul diastéréoisomère malgré la grande distance qui sépare la cétone du centre chiral en C17.

2.3. Synthèse par Quinkert (1989).

2.3.1. Analyse rétrosynthétique.

Quinkert publie une seconde approche en 1989, basée sur la transformation du D-Mannose^{73,74} (Figure 86).

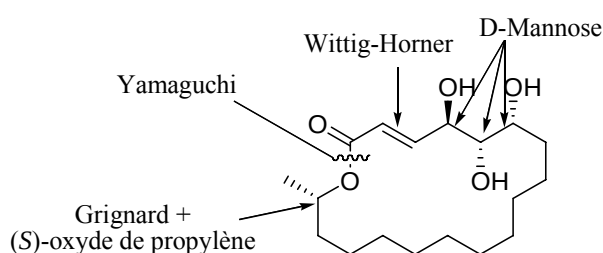


Figure 86

La chaîne C7-C18 est construite à partir du (S)-oxyde de propylène puis est connectée grâce à une réaction de Julia ou *via* le Grignard correspondant. Enfin, une macrolactonisation de Yamaguchi est utilisée pour former le macrocycle.

2.3.2. Description.

Le D-Mannose est traité par de l'acétone en milieu acide pour fournir le di-acétonide **3-053** qui est benzylé puis hydrolysé sélectivement (Figure 87). Le diol résultant est soumis à une coupure oxydative par du NaIO₄ produisant l'aldéhyde **3-054** avec 96 % de rendement.

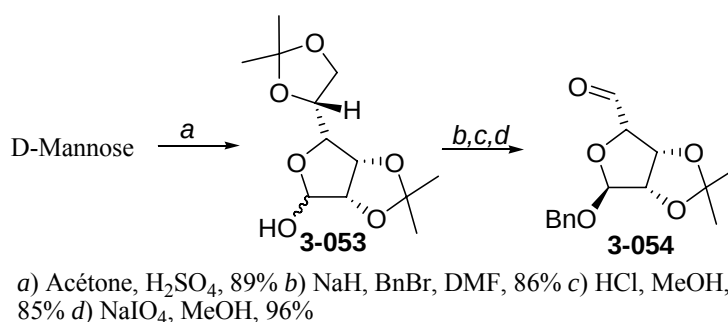
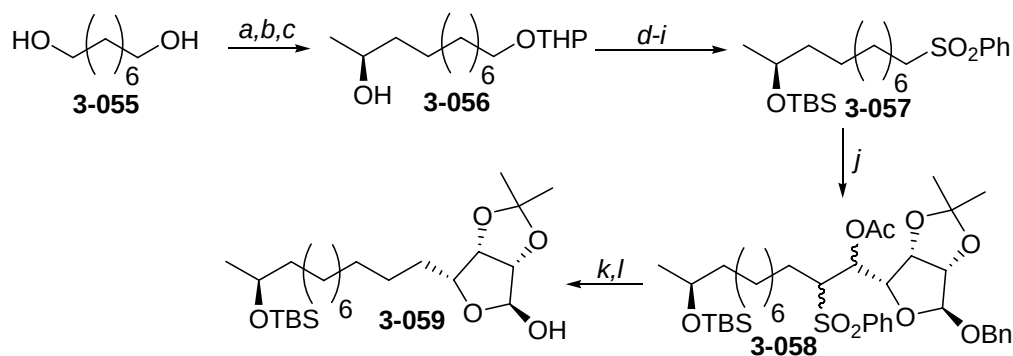


Figure 87

La sulfone **3-057** est préparée au départ de (S)-oxyde de propylène puis est couplée avec l'aldéhyde **3-054** dans les conditions de Julia (Figure 88). Après hydrogénation, le produit **3-059** est obtenu.

⁷³ Quinkert, G.; Fernholz, E.; Eckes, P.; Neumann, D.; Dürner, G. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1753.

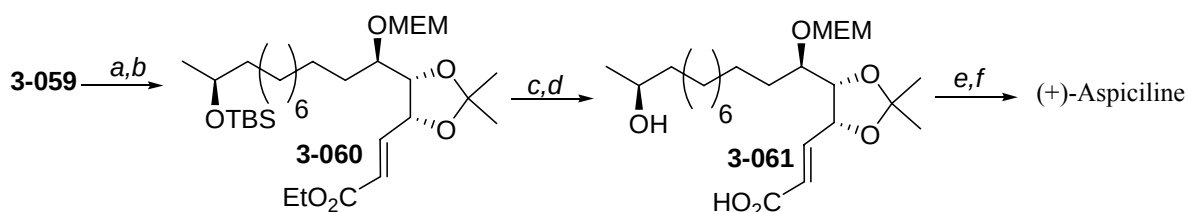
⁷⁴ Quinkert, G. *Synform* **1989**, 159, 99.



a) HBr, 88% b) DHP, DCM, PPTS, 93% c) Mg, CuCl.COD, (S)-oxyde de propylène d) Ac₂O, pyridine, 98% e) PPTS, MeOH, 95% f) CBr₄, PPh₃, DCM, 97% g) PhSH, NaOMe, 98% h) *m*-CPBA, MeOH i) TBSCl, imidazole, DMAP, DMF j) *n*-BuLi, THF, Ac₂O, pyridine, **3-054** k) Li, NH₃, THF, 57% l) H₂, Pd/C, 93%

Figure 88

6 étapes sont ensuite nécessaires pour obtenir la (+)-Aspiciline via une réaction de Wittig puis de Yamaguchi (Figure 89).



a) Ph₃PCHCO₂Et, Tol., 83% b) MEMN⁺Et₃Cl⁻, MeCN, 70% c) NBS, DMSO/THF/H₂O, 95% d) LiOH, THF/H₂O, 90% e) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl, TEA, THF puis pyrrolidinopyridine, 85% f) TFA, MeOH/H₂O, 60%

Figure 89

Une variante, passant par le biais du tosylo primaire **3-063** et par l'addition addition du cupro-magnésien issu du bromure **3-065** (Figure 90) permet d'économiser quelques étapes et évite la réaction de Julia qui souffrait d'un rendement moyen.

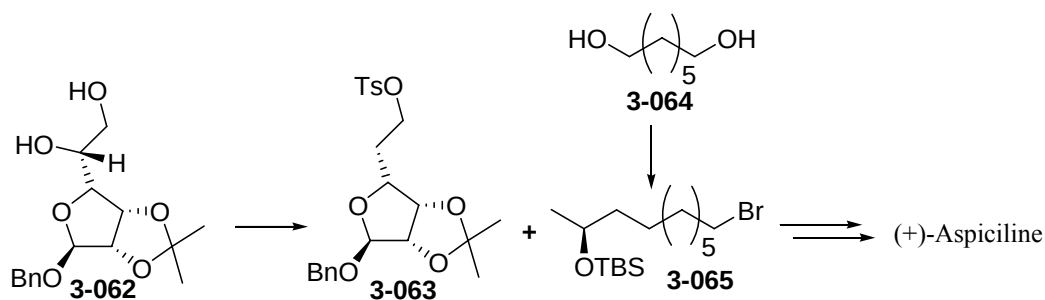


Figure 90

2.3.3. Analyse.

Pour sa deuxième synthèse totale, Quinkert réussit à réduire le nombre d'étapes et ainsi à augmenter substantiellement le rendement global. La première approche conduit à l'Aspiciline

en 18 étapes sur la séquence linéaire la plus longue (22 au total) et avec 7.0 % de rendement global (Figure 91).

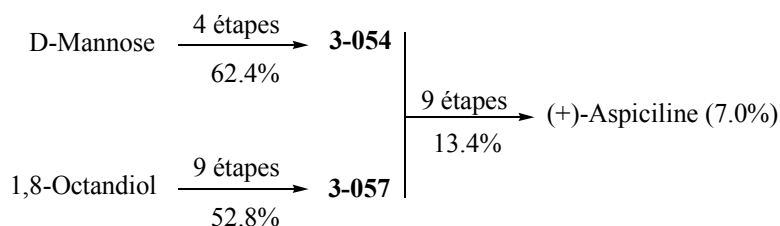


Figure 91

La seconde approche économise 3 étapes et le rendement global passe à 8.7 % (Figure 92).

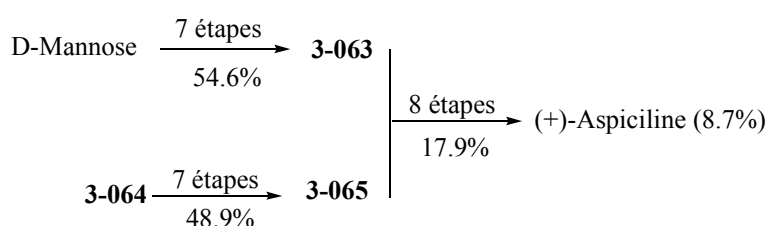


Figure 92

2.4. Synthèse par Solladié (1991).

2.4.1. Analyse rétrosynthétique.

En 1991, Guy Solladié publie, dans un premier temps, la synthèse du fragment C3-C9 de la (-)-Aspiciline⁷⁵ puis, dans un second temps, la synthèse totale⁷⁶ de ce même énantiomère. Son approche est basée sur l'utilisation de sulfoxydes chiraux combinée avec une réduction diastéréosélective qui lui permet de créer les centres chiraux C4 et C17. La double liaison *trans* est obtenue par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons et la macrocyclisation est réalisée par la méthode de Yamaguchi. Les deux alcools manquants en C5 et C6 sont ensuite introduits par dihydroxylation avec du tétraoxyde d'osmium (Figure 93).

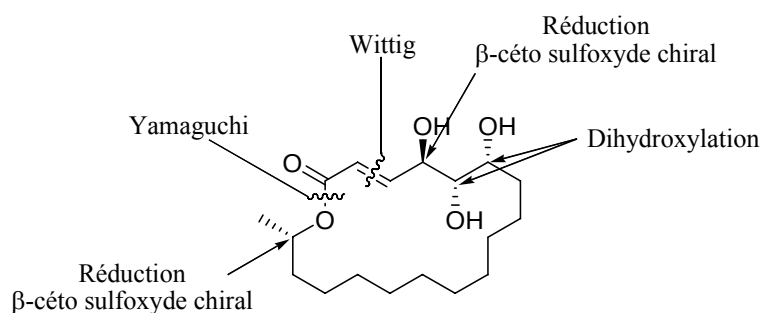


Figure 93

⁷⁵ Solladié, G. ; Fernandez, I. ; Maestro, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 509.

⁷⁶ Solladié, G. ; Fernandez, I. ; Maestro, C. *Tetrahedron : Asym.* **1991**, 2, 801.

2.4.2. Description.

La synthèse débute avec la préparation de **3-067** par addition de l'anion dérivé du (*R*)-Méthyl *p*-tolylsulfoxyde sur le diester **3-066** (lui même obtenu en 3 étapes à partir du diester méthylique) avec 88 % de rendement (Figure 94). Le β -céto-sulfoxyde **3-067** obtenu est ensuite réduit avec du DIBALH. La coordination de l'agent réducteur à l'oxygène du sulfoxyde induit la sélectivité faciale et l'alcool de configuration (*S*) est obtenu. La diastéréosélectivité de ce procédé est remarquable puisqu'un seul diastéroisomère est observé par RMN. La copule chirale est supprimée avec du Nickel de Raney (sans pouvoir être récupérée) puis l'alcool est protégé sous forme d'éther de TBS. L'ester est ensuite réduit au LiAlH₄ avec 97 % de rendement. Deux étapes sont encore nécessaires pour obtenir le phosphonium **3-069** requis pour une future réaction de Wittig.

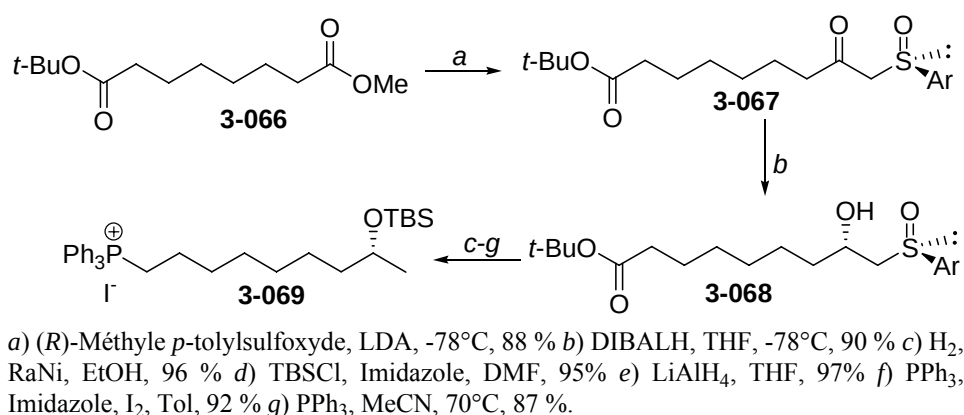


Figure 94

Un deuxième fragment (Figure 95) est préparé à partir de dihydrofuranne **3-070** qui est ouvert en 2 étapes pour fournir l'hydroxythioacétal **3-072**. Après benzylation, le thioacétal est hydrolysé et engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour fournir l'ester insaturé *trans* **3-074**.

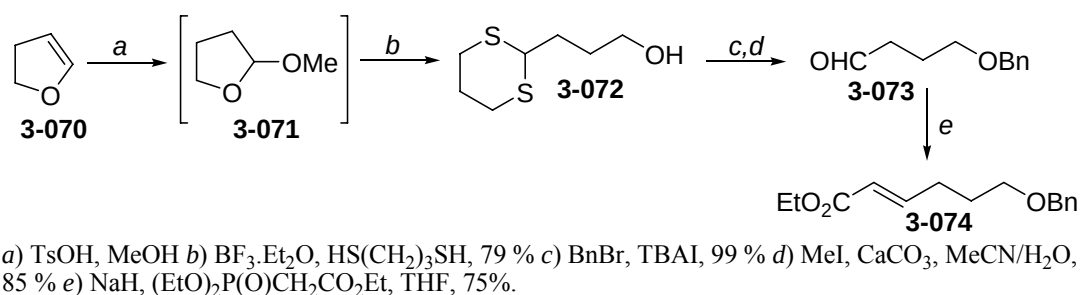
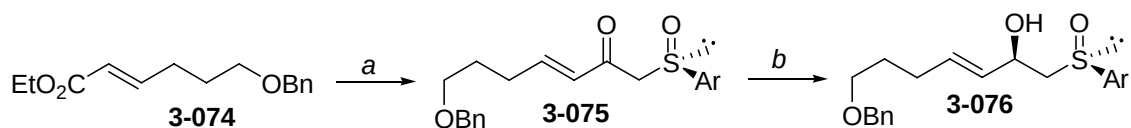


Figure 95

De nouveau, une copule chirale est introduite par réaction de l'anion du (*R*)-Méthyl *p*-tolylsulfoxyde avec l'ester **3-074** (Figure 96).



a) (R)-Méthyle *p*-tolylsulfoxyde, LDA, THF, 80 % b) DIBALH, ZnCl₂, 90 %.

Figure 96

Le β -céto-sulfoxyde **3-075** obtenu est réduit par du DIBALH en présence de ZnCl₂ pour fournir cette fois l'alcool **3-076** de configuration (R). L'addition de ZnCl₂ conduit à la formation d'un chélate entre l'oxygène du sulfoxyde, et la cétone. La réduction du côté le moins encombré, c'est-à-dire du coté opposé au groupe aryle⁷⁷ devient préférée (Figure 97).

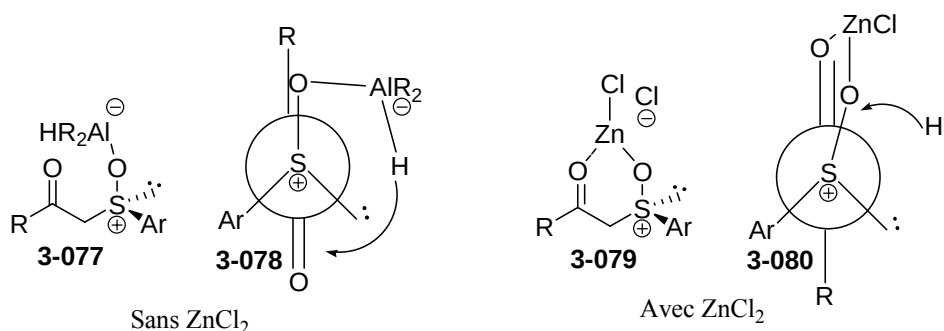
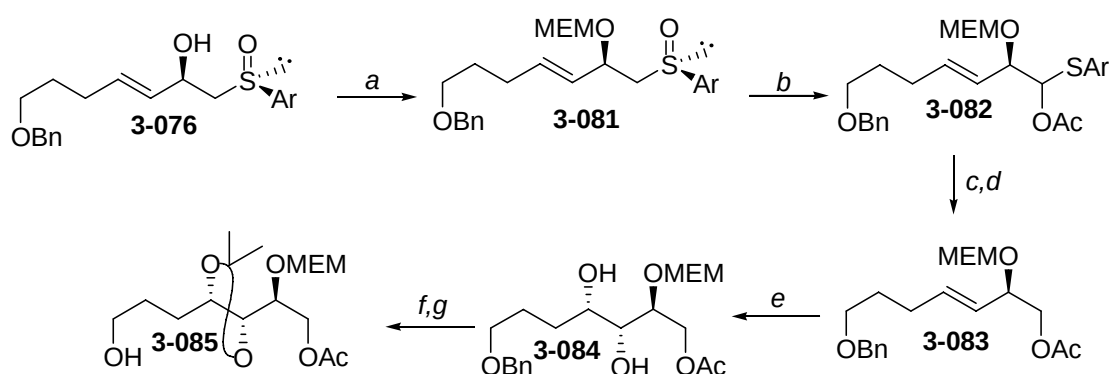


Figure 97

L'alcool **3-076** est protégé sous forme de MEM éther et est converti en acétal mixte **3-082** par réarrangement de Pummerer dans l'anhydride acétique. Celui-ci est traité par du LiAlH₄ puis est acétylé pour fournir **3-083** avec de bons rendements (Figure 98). Les 2 derniers centres chiraux sont apportés par dihydroxylation de la double liaison avec du tétraoxyde d'osmium. Même si le rendement est de 85 %, la diastéréosélectivité est seulement de 80/20 en faveur de l'isomère désiré.

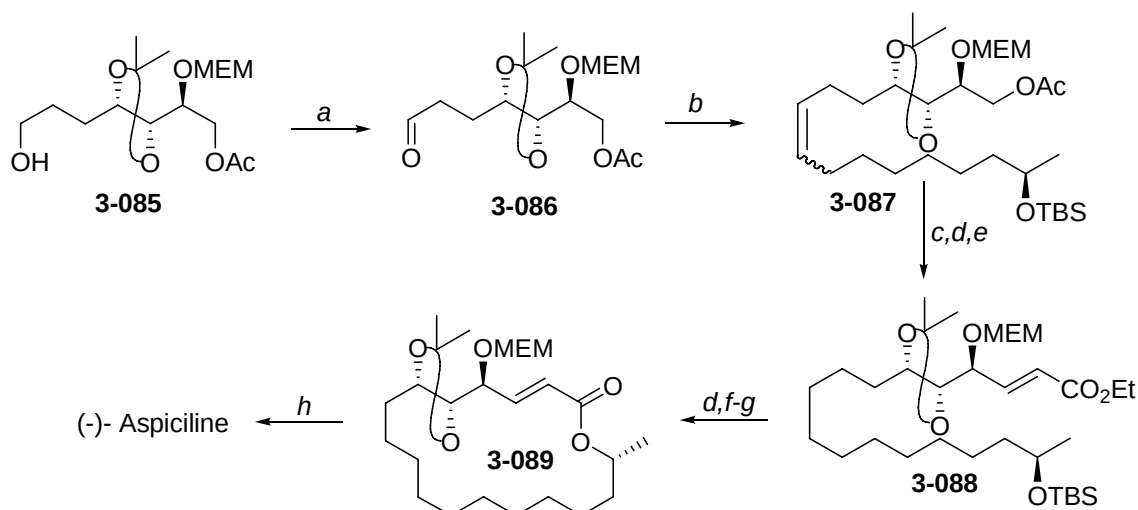


a) DIPEA, MEMCl, DCM, 95 % b) Ac₂O, AcONa, 99 % c) LiAlH₄, 92 % d) Ac₂O, AcONa, 98 % e) OsO₄_{cat}, Me₃NO, THF/H₂O, 85 % f) Me₂C(OMe)₂, DME, 93 % g) RaNi, EtOH, 98 %.

Figure 98

⁷⁷ Solladié, G. ; Demailly, G. ; Greck, C. ; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435. b) Solladié, G. ; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1552. c) Solladié, G. ; Fréchou, C. ; Demailly, G. ; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1912. d) Carreno, M. C. ; Garcia Ruano, J. L. ; Martin, A. ; Pedregal, C. ; Rodriguez, J. H. ; Rubio, A. ; Sanchez, J. ; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120.

Il est intéressant de noter que si la dihydroxylation est effectuée sur l'alcool non protégé, le rendement chute à 40 % car le sulfoxyde est partiellement oxydé en sulfone. La sélectivité reste de 80/20. Le diol est ensuite protégé sous forme d'acétone et l'éther benzylique est enlevé avec du Nickel de Raney dans l'éthanol. Enfin l'alcool primaire résultant est oxydé dans les conditions de Swern pour fournir l'aldéhyde **3-086** (Figure 99).



a) Oxydation de Swern, 93% b) **3-069**, *n*-BuLi, 64% c) H₂, Pd/C, EtOAc, 90 % d) LiOH, MeOH/H₂O, 90 % e) Oxydation de Swern puis (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, *n*-BuLi, 85 % f) TBAF, THF, 95 % g) 2,6-Cl₂C₆H₃COCl, TEA, THF puis DMAP, 55 % h) BF₃.Et₂O, HS(CH₂)₂SH, DCM, 75 %.

Figure 99

Ce fragment est couplé au fragment **3-069** par réaction de Wittig-Horner avec 64 % de rendement. L'oléfine **3-087** est réduite puis l'acétate est saponifié. Une nouvelle oxydation de Swern, suivie d'une réaction de Wittig, permettent d'obtenir l'ester **3-088**. Celui-ci est saponifié et le macrocycle est formé dans les conditions de Yamaguchi avec un rendement moyen (55 %). Finalement, les groupements protecteurs sont enlevés simultanément pour fournir la (-)-Aspiciline avec 75 % de rendement.

2.4.3. Analyse.

Comparativement aux autres synthèses décrites, la synthèse de G. Solladié est relativement longue : 32 étapes au total et 23 étapes sur la plus longue séquence linéaire avec 3.7 % de rendement global estimé (Figure 100).

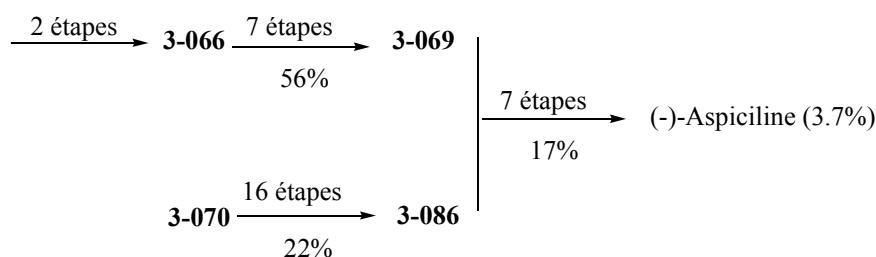


Figure 100.

Le rendement global, même s'il n'est pas annoncé, est très faible et la préparation de la copule sulfoxyde chirale (qui est perdue 2 fois) n'est pas incluse dans ce rendement. Cependant, c'est une des rares synthèses où l'intégralité des centres chiraux est construite et non « achetée ».

2.5. Synthèse par Sinha (1994).

2.5.1. Analyse rétrosynthétique.

Le groupe de S. Sinha publie tout d'abord la synthèse de la (+)-Aspiciline par une voie appelée « naked carbon skeleton approach » qui correspond à une synthèse 100 % organique de la molécule.⁷⁸ De nombreuses variantes sont ensuite décrites en 1997⁷⁹ pour optimiser la séquence tout en gardant la même étape clef. Toutefois, il apparaît que la synthèse originale reste la plus courte et donne le meilleur rendement. C'est pourquoi nous nous attarderons uniquement sur celle-ci.

L'intégralité des centres chiraux est introduite par dihydroxylation asymétrique de Sharpless et cela en 2 temps (Figure 101).

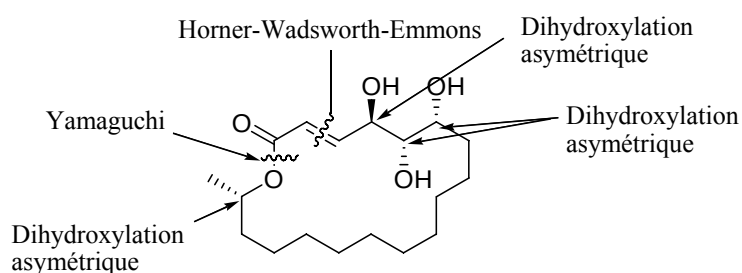


Figure 101

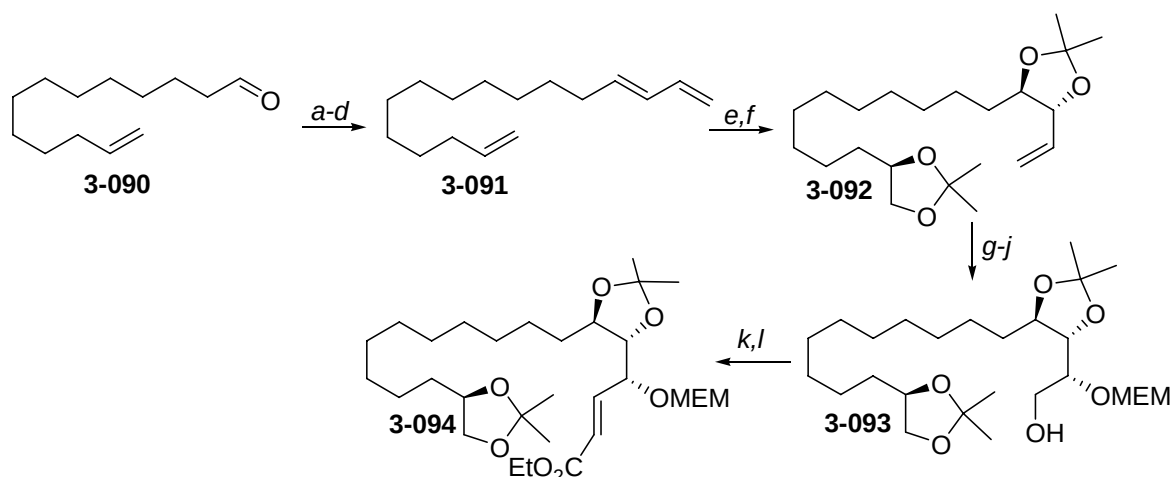
Une première dihydroxylation « one-pot » du triène adéquat installe les centres chiraux en C5, C6 et C17 avec l'AD-mix- β puis une seconde osmylation asymétrique, avec l'AD-mix- α , fournit le centre en C4. L'ester α,β -insaturé est introduit par réaction de l'aldéhyde correspondant avec du triéthylphosphonoacétate et enfin une macrolactonisation de Yamaguchi est utilisée pour compléter la séquence.

2.5.2. Description.

Au départ du tridec-12-enal, 4 étapes sont nécessaires pour fabriquer le triène **3-091** avec 57 % de rendement (Figure 102).

⁷⁸ Sinha, S.C. ; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 949.

⁷⁹ Sinha, S.C. ; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 377.



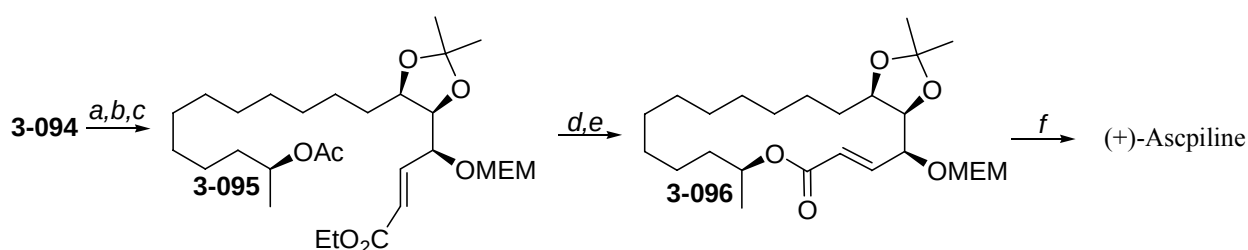
a) $(\text{EtO})_3\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF b) DIBALH c) PCC d) Ph_3PCH_2 , 57% (4 étapes) e) AD-mix- β , MeSO_2NH_2 , *t*-BuOH/ H_2O f) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, TsOH, 80% (2 étapes) g) AD-mix- α , MeSO_2NH_2 , *t*-BuOH/ H_2O , 77% h) TBSCl, TEA, DMAP, 97% i) MEMCl, DIPEA, DMAP, 88% j) TBAF, THF, 97% k) Me_2S , NCS, Tol. l) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF, 85% (2 étapes).

Figure 102

Ce produit est engagé dans une double dihydroxylation asymétrique avec l'AD-mix- β pour fournir, après protection, le composé **3-092**.

Même si le rendement est bon, l'excès énantiomérique, par contre, n'est que de 83 %. La monoprotection avec un MEM éther de l'alcool secondaire, puis une oxydation par le DMSO activé et une oléfinatation de Wittig-Horner, sont réalisées pour fournir **3-094**.

La désoxygénation en C18 est ensuite effectuée en 3 étapes *via* le bromoacétate puis par traitement en milieu réducteur radicalaire avec du Bu_3SnH et de l'AIBN (Figure 103). L'hydrolyse de l'ester et de l'acétate suivie de la cyclisation dans les conditions de Yamaguchi et enfin de la déprotection finale permettent d'obtenir la (+)-Aspiciline.



a) AcOH, H_2O , 88% b) $(\text{EtO})_3\text{CMe}$, TMSBr, DCM, 84% c) Bu_3SnH , AIBN, benzène, 86% d) LiOH, THF/ H_2O e) 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, TEA, THF puis DMAP, Tol., 52% (2 étapes) f) $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, 75%.

Figure 103

2.5.3. Analyse.

Si l'on s'en réfère aux rendements décrits dans cet article, 14 étapes sont nécessaires pour obtenir l'Aspiciline avec 11 % de rendement global. La réalité est tout autre car ce chiffre ne tient pas compte des 4 étapes requises pour la préparation de **3-091** et quelques incohérences

sont observées dans les rendements annoncés. Bref, si l'on rectifie les données, la séquence linéaire la plus longue est de 18 étapes et le rendement global passe à 5.0 % (Figure 104).

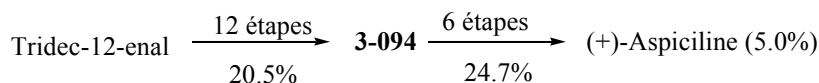


Figure 104

2.6. Synthèse par Oppolzer (1995).

2.6.1. Analyse rétrosynthétique.

En 1995,⁸⁰ W. Oppolzer publie la synthèse totale de la (+)-Aspiciline. Contrairement aux approches décrites précédemment, l'étape clef réside dans une macrocyclisation par addition asymétrique d'un vinylbore, transmétallé par du zinc, sur un aldéhyde en présence d'un ligand chiral le (-)-DAIB (Figure 105).

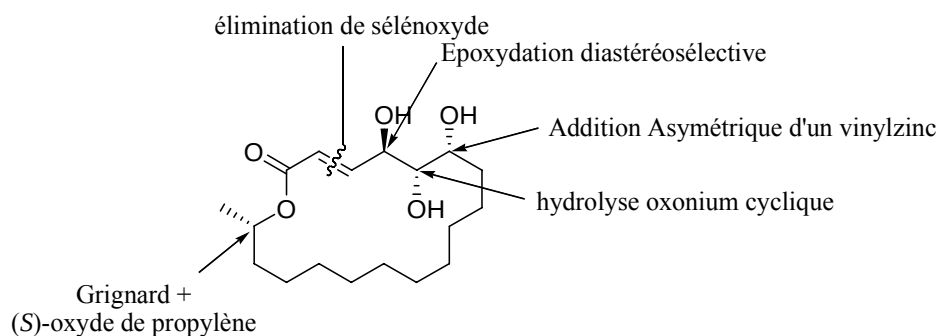


Figure 105

La double liaison C2-C3 est obtenue par élimination du sélénioxyde en C3 puis une époxydation dirigée par l'alcool en C6 est effectuée en présence d'une quantité catalytique de VO(acac)₂ et de *t*-BuOOH. Le dernier centre chiral C5 est très ingénieusement introduit en préparant l'acétate en C6 puis en traitant l'époxyde en C4-C5 par du BF₃.Et₂O pour générer l'oxonium cyclique qui est hydrolysé avec rétention de configuration.

2.6.2. Description.

Les premières étapes consistent en l'addition du Grignard **3-097** sur le (S)-oxyde de propylène **3-020**, suivie d'une estérification de l'alcool résultant avec l'acide 4-pentynoïque. La déprotection de l'acétal sous conditions acides et, enfin, l'oxydation de l'alcool primaire résultant dans les conditions de Swern, permettent d'obtenir l'aldéhyde **3-098** avec 76 % sur les 4 étapes (Figure 106).

⁸⁰ Oppolzer, W. ; Radinov, R. N. ; De Brabender, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2607.

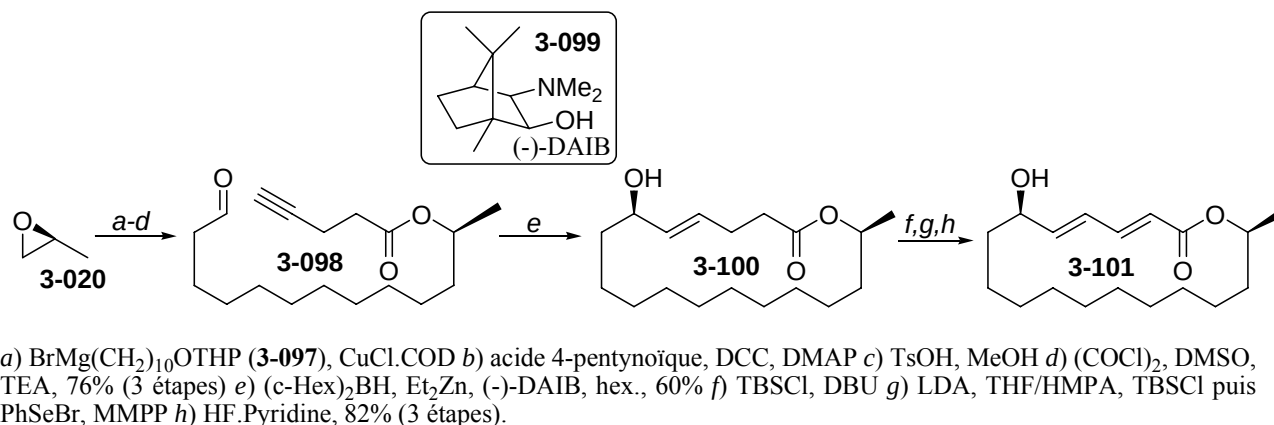


Figure 106

Ce composé est ensuite traité par du dicyclohexylborane puis le vinylbore résultant est transmétaillé avec du diéthylzinc. En présence de 10 % de (1*R*)-(-)-diméthylaminoisobornéol (DAIB), la macrocyclisation est effectuée avec 60 % de rendement et 91 % de diastéréosélectivité.⁸¹ Il est à noter que l'utilisation de (-)-DAIB correspond à un effet « match » avec la chiralité du substrat qui, bien qu'assez éloignée du centre réactionnel, améliore légèrement la sélectivité. La double liaison de **3-101** est introduite *via* l'acétal de cétène silylé qui est traité par du PhSeBr . Le sélénure résultant est oxydé par le monopéroxophthalate de magnésium (MMPP). L'élimination spontanée du sélénioxyde fournit l'alcène **3-101** avec 82 % de rendement. Le diène est ensuite époxydé sélectivement avec du $t\text{-BuOOH}$, en présence de $\text{VO}(\text{acac})_2$, pour conduire après acétylation à l'époxyde **3-102** avec 77 % de rendement (Figure 107).

Ce dernier est traité par du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ pour générer intermédiairement l'oxonium cyclique **3-103** qui est hydrolysé en présence de NaHCO_3 aqueux. Un mélange 1/1 des deux acétates en C5 et C6 est obtenu, qui est directement engagé dans l'étape finale de déprotection. Ainsi, après traitement acide, la (+)-Aspiciline est isolée avec 97 % de rendement.

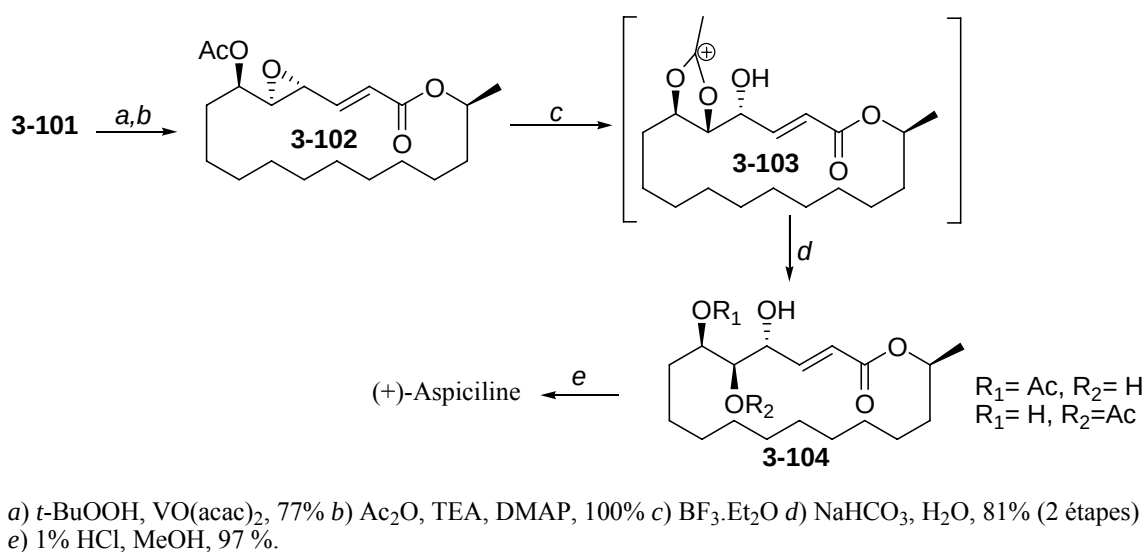


Figure 107

⁸¹ Oppolzer, W. ; Radinov, R.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1593.

2.6.3. Analyse.

Cette synthèse est de loin la plus efficace décrite à ce jour. En effet, 12 étapes sont nécessaires pour obtenir la (+)-Aspiciline avec 22.5 % de rendement global (Figure 108). De plus, très peu de groupements protecteurs sont nécessaires et les produits de départ sont peu onéreux.

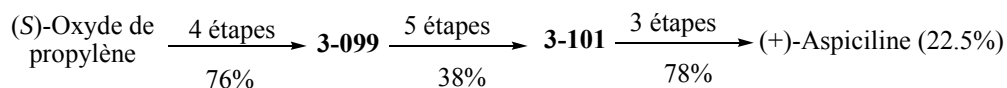


Figure 108

On peut aussi souligner l'utilisation très élégante de l'acétate en fin de synthèse pour introduire le dernier alcool chiral.

2.7. Synthèse par Enders (1995).

2.7.1. Analyse rétrosynthétique.

Le groupe de D. Enders propose en 1995 une synthèse totale de la (+)-Aspiciline⁸² basée sur l'utilisation d'hydrazones chirales dérivées de la SAMP⁸³ et de la RAMP⁸⁴ (Figure 109).

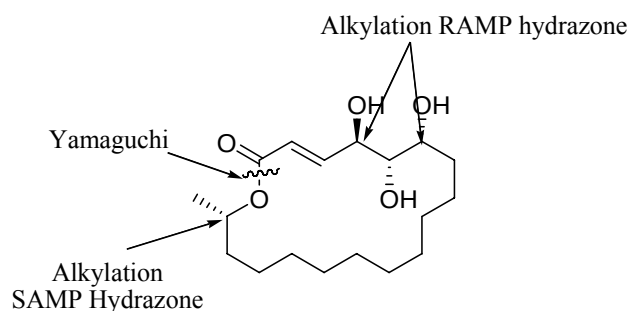


Figure 109

Le centre chiral en C17 est obtenu par alkylation d'une hydrazone issue de la SAMP suivie d'une réaction de Bayer-Villiger. La triade *syn-anti* est préparée de façon analogue par double alkylation de la 2,2-diméthyl-1,3-dioxan-5-one *via* l'hydrazone RAMP. Enfin, l'ester insaturé est introduit par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons et le macrocycle est construit dans les conditions de Yamaguchi.

2.7.2. Description.

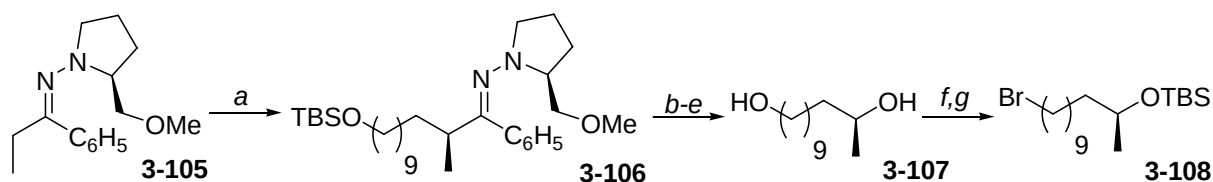
L'hydrazone **3-105** (préparée à partir de propiophénone et de SAMP (74 % de rendement⁸⁵)) est métallée avec du *t*-BuLi puis est alkylée avec du Br(CH₂)₁₀OTBS pour fournir

⁸² Enders, D. ; Prokopenko, O.F. *Liebigs Ann.* **1995**, 1185.

⁸³ (S)-1-Amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine

⁸⁴ (R)-1-Amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine

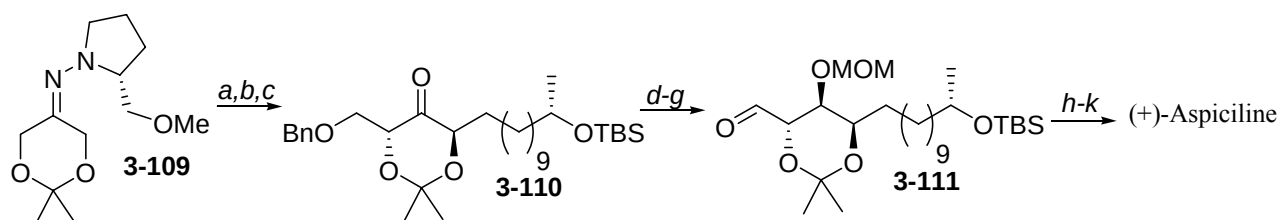
le composé **3-106** avec 87 % de rendement et une diastéréosélectivité supérieure à 94 % (Figure 110). La double liaison C=N est ozonolysée pour générer la cétone correspondante qui est oxydée par réaction de Bayer-Villiger pour introduire l'alcool requis en C17. Le benzoate est ensuite réduit puis le TBS éther est supprimé par traitement avec le complexe HF.Pyridine pour fournir le diol **3-107**.



a) *t*-BuLi, THF, Br(CH₂)₁₀OTBS, 87% b) O₃, DCM, 84% c) *m*-CPBA, DCM, 90% d) LiAlH₄, Et₂O, 74%
e) HF.Pyridine, THF, 99% f) CBr₄, PPh₃, DCM, 88% g) TBSCl, TEA, DMAP, DCM, 98%

Figure 110

La bromation sélective de l'alcool primaire est réalisée puis l'alcool secondaire est protégé sous forme de TBS éther pour produire le fragment **3-108**. L'hydrazone **3-109**, obtenue à partir de RAMP et de 2,2-diméthyl-1,3-dioxan-5-one (90 %),⁸⁶ est alkylée une première fois avec le bromure **3-108** puis une seconde fois avec du chlorométhylbenzyléther. Le brut de réaction est engagé dans une ozonolyse pour fournir, sans purification intermédiaire, la cétone **3-110** avec 55 % de rendement (Figure 111).



a) *t*-BuLi, **3-108**, THF b) *t*-BuLi, ClCH₂OBn, THF c) O₃, DCM, 55% (3 étapes) d) L-Selectride, Tol., 75% e) MOMCl, DIPEA, DCM, 95% f) Pd/C, H₂, MeOH, 99% g) Oxydation de Swern h) (EtO)₃P(O)CH₂CO₂Et, *n*-BuLi, 67% (2 étapes) i) LiOH, THF, H₂O, 95% j) TBAF, THF, 98% k) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl, TEA puis DMAP, Tol., 78% l) HS(CH₂)₂SH, BF₃.Et₂O, DCM, 75%.

Figure 111

Cette cétone est réduite avec du L-Selectride, générant le triol *syn-anti*, et l'alcool libre est protégé sous forme de MOM éther. L'éther benzylique est hydrogénolysé puis l'aldéhyde correspondant est converti en ester α,β -insaturé par oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons. Enfin, l'ester est saponifié, l'alcool déprotégé et le substrat est macrocyclisé dans les conditions de Yamaguchi. Une étape de déprotection est requise pour fournir la (+)-Aspiciline.

⁸⁵ Enders, D. ; Plant, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1241. b) Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U.; Schubert, H.; Kremer, K. A. M. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1345.

⁸⁶ Enders, D.; Voith, M.; Ince, S. J. *Synthesis* **2002**, 12, 1775.

2.7.3. Analyse.

Le groupe de D. Enders propose une synthèse de la (+)-Aspiciline où tous les centres chiraux sont construits grâce à l'utilisation d'une copule chirale. Sur la séquence linéaire la plus longue, 20 étapes sont requises pour fournir le produit naturel avec 4.3 % de rendement global (Figure 112).

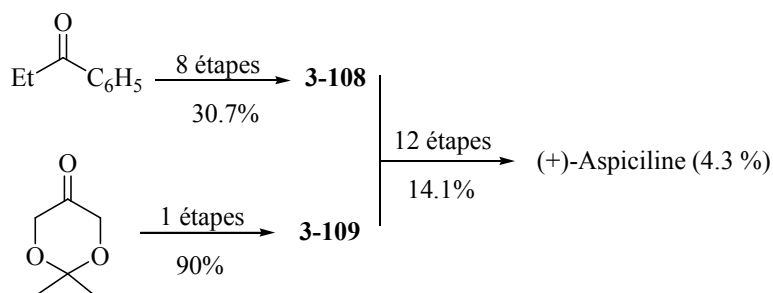


Figure 112

2.8. Synthèse formelle par Chênevert (1997).

2.8.1. Analyse rétrosynthétique.

Le groupe de R. Chênevert⁸⁷ publie la synthèse formelle de la (+)-Aspiciline en proposant deux approches du fragment C3-C9. La première est basée sur l'utilisation d'aldolase fructose-1,6-diphosphate et la seconde sur la transformation chimique du D-Arabinose (Figure 113).

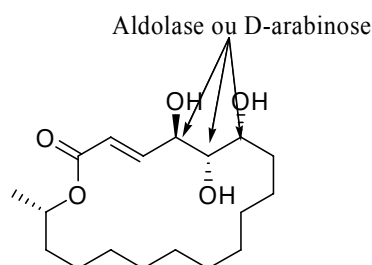
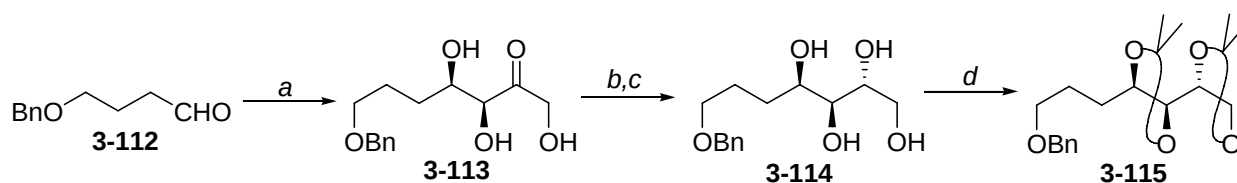


Figure 113

2.8.2. Description.

L'aldéhyde **3-112** est condensé sur la dihydroxyacétone phosphate (DHAP) en présence d'aldolase fructose-1,6-diphosphate (FDP) puis, le phosphate intermédiaire est hydrolysé *in situ* avec de la phosphatase acide pour générer le triol **3-113** avec 42 % de rendement (Figure 114). Ce produit est réduit avec du $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ pour fournir le triol *syn-anti* **3-114** avec une sélectivité et un rendement modeste (60 %). Enfin, le tétraol est protégé sous forme d'acétonides pour conduire à **3-115**.

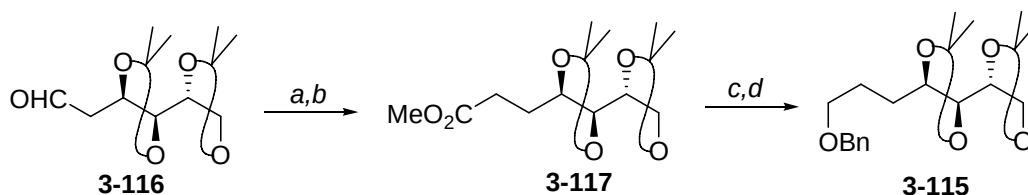
⁸⁷ Chênevert, R. ; Lavoie, M. ; Dasser, M. *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 68.



a) DHAP, FDP aldolase b) Phosphatase acide, 42% (2 étapes) c) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, 60% d) $(\text{MeO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, PPTS (86%).

Figure 114

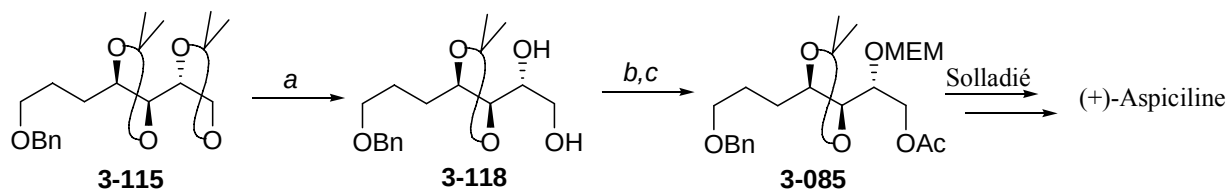
La synthèse de **3-115** est aussi entreprise au départ de di-O-isopropylidène-D-Arabinol (Figure 115). Après réaction de Wittig, l'oléfine est hydrogénée pour fournir **3-117**, qui est réduit par du LiAlH_4 puis protégé sous forme d'éther benzylique.



a) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$, benzene, 89 % b) H_2 , Pd/C, EtOH, 96% c) LiAlH_4 , Et_2O , 90% d) NaH, BnBr, THF, 89%

Figure 115

La mono-déprotection de l'acétonide terminal est effectuée en conditions acides douces puis l'alcool primaire est protégé sous forme d'acétate, et l'alcool secondaire sous forme de MEM éther **3-085** (Figure 116).



a) MeOH, H_3O^+ , 60% b) AcCl, Collidine, 90% c) MEMCl, DIPEA, DCM, 87%

Figure 116

Le composé **3-085** est un intermédiaire de la synthèse décrite par Solladié.^{75,76}

2.8.3. Analyse.

Même si les auteurs ne décrivent qu'une synthèse formelle de la (+)-Aspiciline, on peut douter de l'efficacité d'une telle approche. En effet, 7 étapes sont nécessaires pour obtenir l'intermédiaire **3-085** avec 10 % de rendement pour la version « aldolase » et 22 % pour la version « D-Arabinose » (Figure 117).

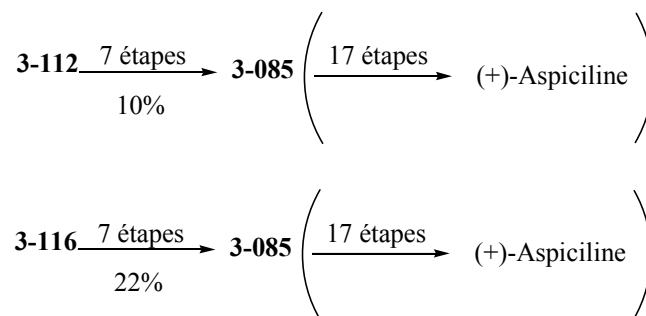


Figure 117

Ces rendements sont déjà plus faibles que les meilleures synthèses décrites et 17 étapes sont encore requises pour construire le produit naturel.

2.9. Synthèse par Kobayashi (1997).

2.9.1. Analyse rétrosynthétique.

L'équipe japonaise de Y. Kobayashi publie en 1997 et 1998 la synthèse de la (+)-Aspiciline⁸⁸ en utilisant comme étape clef l'oxydation d'un furanne par du NBS⁸⁹ pour assembler la partie acide 4-oxo-2-énoïque C1-C4 (Figure 118). Les alcools en C5 et C6 sont obtenus par dihydroxylation de Sharpless, puis l'alcool en C4 est généré par réduction dirigée de la cétone correspondante. Enfin, le centre chiral C17 est obtenu de façon classique par addition nucléophile sur l'oxyde de propylène (S) catalysée par du cuivre (I).

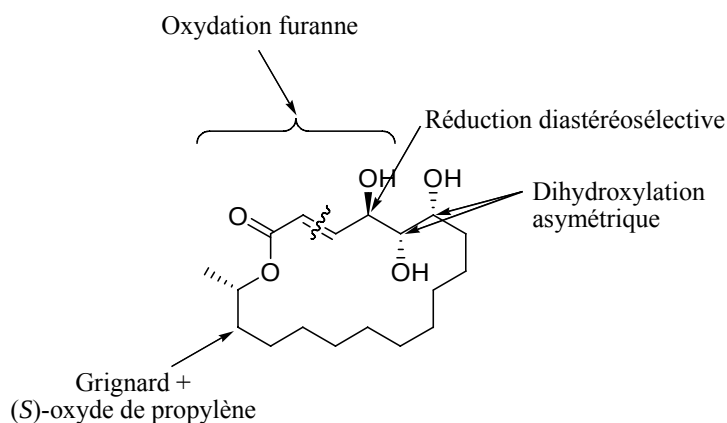


Figure 118

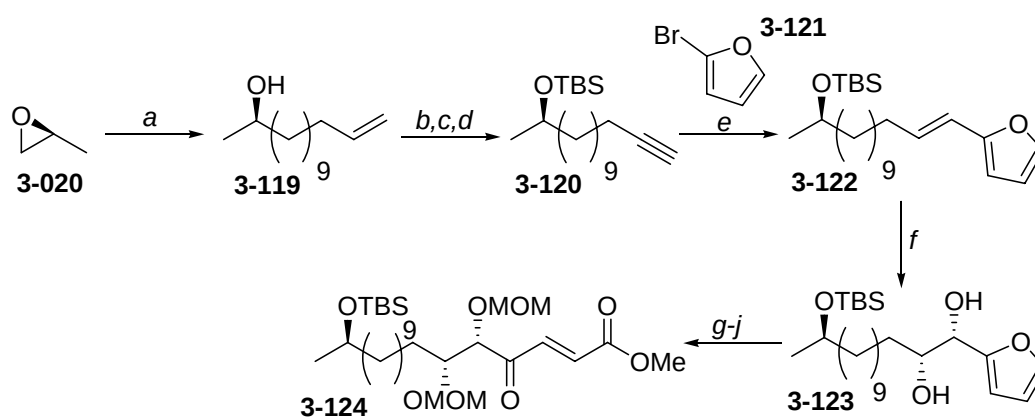
2.9.2. Description.

Le Grignard dérivé du 11-bromo-undécène, préparé à partir du 10-undécèn-1-ol commercial, est additionné sur le (S)-oxyde de propylène en présence d'une quantité catalytique de CuCN pour fournir avec 88 % de rendement l'alcool optiquement pur **3-119** (Figure 119). La

⁸⁸ Kobayashi, Y. ; Nakano, M. ; Biju Kumar, G. ; Kishihara, K. *J. Org.Chem.* **1998**, 63, 7505. b) Kobayashi, Y. ; Nakano, M. ; Okui, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8883.

⁸⁹ Kobayashi, Y. ; Watatani, K. ; Kikori, Y. ; Mizojiri, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6125.

double liaison est transformée en 2 étapes, par bromation puis élimination, en l'acétylène correspondant. Celui-ci est engagé, après protection de l'alcool, dans une réaction de Suzuki par allylboration et couplage au palladium avec le 2-bromofuranne. Le produit **3-122** formé est ensuite dihydroxylé par l'AD-mix- β pour fournir le diol **3-123** avec un rendement de 91 %. Le diol **3-123** est protégé sous forme de MOM éther puis est oxydé avec du NBS. Après optimisation des conditions, 71 % du 4-oxoénal sont obtenus. Ils sont directement oxydés dans les conditions de Pinnick. Cet acide, décrit comme sensible, est estérifié dans les conditions de Mukaiyama⁹⁰, en utilisant l'iodure de 2-chloro-N-Méthyl-pyridinium en présence de triéthylamine dans le MeOH, pour fournir l'ester **3-124** avec 65 % de rendement.



a) $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_9\text{CHCH}_2$, CuCN_{cat} , 88% b) Br_2 c) NaNH_2 , NH_3 , 96 % (2 étapes) d) TBSCl , imidazole, DMF, 100% e) SiA_2BH , THF, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaOHaq , 92% f) AD-mix- β , MeSO_2NH_2 , 91% g) MOMCl, DIPEA, DCM, 92% h) NBS, NaHCO_3 , acétone/ H_2O , pyridine, 71% i) NaClO_2 , $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHMe}$, 88% j) $[\text{2-Cl-C}_5\text{H}_4\text{NMe}]\text{I}$, MeOH, TEA, 65%.

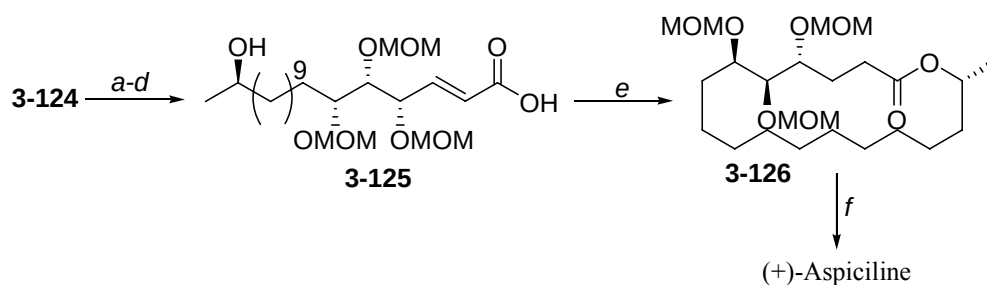
Figure 119

La cétone en C4 est ensuite réduite avec du $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ pour fournir le triol *syn-anti*⁹¹ avec 90 % de rendement et une diastéréosélectivité de 15/1 (Figure 120). L'alcool résultant est protégé sous forme de MOM éther puis le TBS est enlevé en présence de NBS.⁹² Ces conditions particulières sont requises pour supprimer une élimination compétitive du MOM en C5. Enfin, l'ester est saponifié, une macrolactonisation de Yamaguchi est utilisée pour produire **3-126** et les 3 MOM sont déprotégés en présence de $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$ et de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ pour obtenir la (+)-Aspiciline.

⁹⁰ Saigo, K. ; Usui, M. ; Kikuchi, K. ; Shimada, E. ; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 1863.

⁹¹ Nakata, T. ; Tani, Y. ; Hatozaki, M. ; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1411. b) Oishi, T. ; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 338.

⁹² Batten, R. J. ; Dixon, A. J. ; Taylor, R. J. K. ; Newton, R. F. *Synthesis* **1980**, 234.



a) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, Et_2O , 90% b) MOMCl, DIPEA, DCM, 84% c) NBS, DMSO, H_2O , 79% d) LiOH, MeOH/ H_2O
e) 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, TEA puis DMAP, Tol., 53% (2 étapes) f) $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 56%

Figure 120

2.9.3. Analyse.

Avec cette synthèse, la (+)-Aspiciline est obtenue avec 4.6 % de rendement global (estimé bien que non publié) et en 17 étapes (Figure 121).

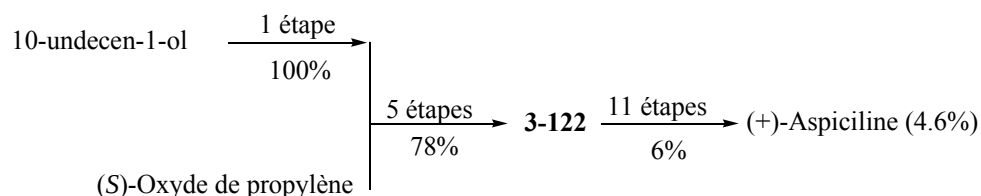


Figure 121

2.10. Synthèse par Sinha (1997).

2.10.1. Analyse rétrosynthétique.

En 1997, le groupe de Sinha propose une seconde synthèse totale⁷⁹ de la (+)-Aspiciline en utilisant une réduction enzymatique pour créer le centre C17. La dérivation du D-Arabinose permet d'obtenir les centres chiraux restants (Figure 122).

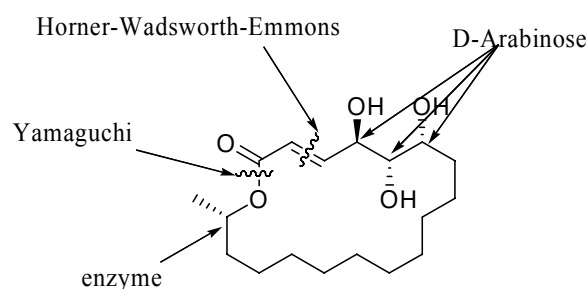
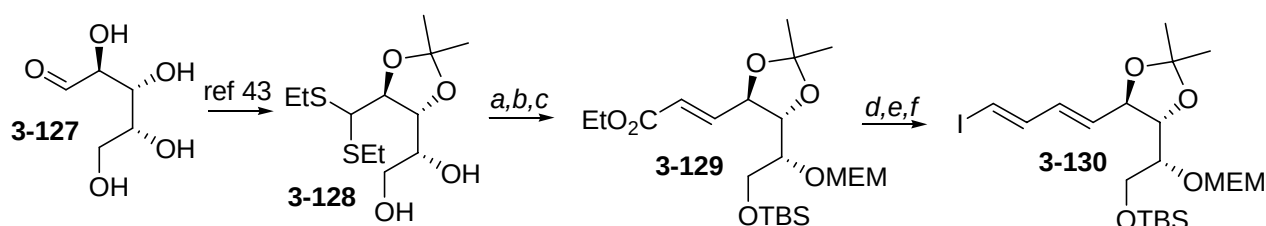


Figure 122

La fin de synthèse est similaire à l'approche décrite en 1994 et exposée précédemment.

2.10.2. Description

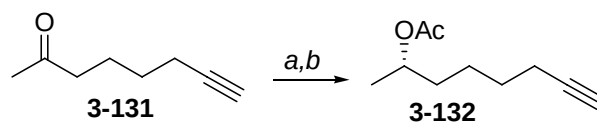
Le D-Arabinose est converti en 4 étapes en thioacétal **3-128** avec 50 % de rendement.⁹³ L'alcool primaire est protégé sous forme de TBS éther et l'alcool secondaire est protégé sous forme de MOM éther (Figure 123). La déprotection de l'aldéhyde est effectuée puis celui-ci est condensé avec du triéthylphosphonoacétate, en présence de NaH, pour fournir l'oléfine *trans* **3-129**. Après conversion en 2 étapes de l'ester en aldéhyde, l'iodure vinylique **3-130** est généré par réaction avec l'iodoforme et du chrome (II).



a) TBSCl, DIPEA, DMAP puis MOMCl, 88% b) HgCl₂, HgO, MeCN/H₂O, 86% c) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, THF, 94% d) DIBALH, 95% e) PCC, DCM f) CHI₃, CrCl₂, THF, 70%

Figure 123

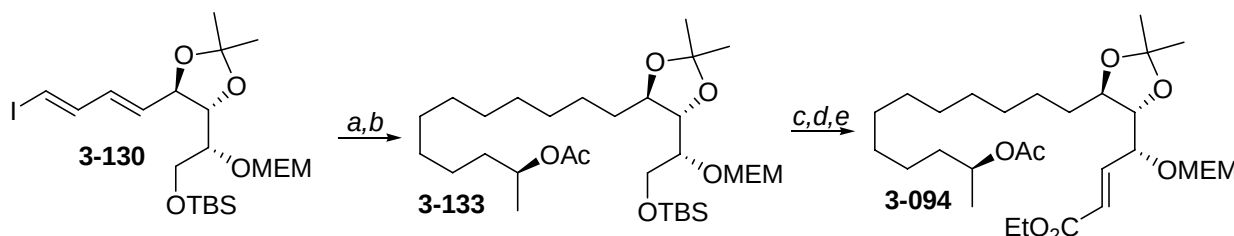
La chaîne C11-C18 est préparée par réduction enzymatique de **3-131** puis protection de l'alcool résultant sous forme d'acétate (Figure 124).



a) TBADH, NADP, mercaptoéthanol, *i*-PrOH, 58% b) Ac₂O, pyridine, 90%

Figure 124

Les 2 fragments **3-130** et **3-132** sont engagés dans une réaction de Sonogashira puis toutes les insaturations sont réduites par hydrogénation pour fournir **3-133** (Figure 125). Trois étapes sont ensuite requises pour convertir **3-133** en **3-094**, intermédiaire déjà décrit dans la synthèse de 1994.⁷⁸



a) **3-132**, Pd(PPh₃)₄, CuI, TEA b) Rh-Al₂O₃, H₂, THF, 69% (2 étapes) c) TBAF, THF, 88% d) Me₂S, NCS, Tol. e) (Et₂O)P(O)CH₂CO₂Et, NaH, THF, 75% (2 étapes).

Figure 125

⁹³ Keinan, E. ; Seith, K.K. ; Lamed, R. ; Ghirlando, R. ; Singh, S.P. *Biocatalysis* **1990**, 3, 57.

2.10.3. Analyse.

Cette deuxième synthèse décrite par Sinha *et al.* est proposée comme étant une alternative bio-organique à la synthèse purement « chimique » de la (+)-Aspiciline.

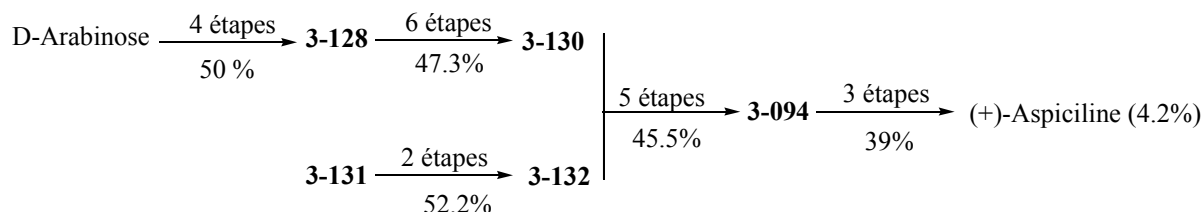


Figure 126

La séquence linéaire la plus longue compte 18 étapes (20 au total) et fournit l'Aspiciline avec 4.2 % de rendement global. De plus, il semble que l'octyn-2-one ne soit pas commerciale et sa préparation n'est pas décrite. Au final, on est loin des synthèses les plus efficaces.

2.11. Synthèse par Hatakeyama (1998).

2.11.1. Analyse rétrosynthétique.

La synthèse développée par Hatakeyama⁹⁴ est basée sur la désymétrisation d'un alcool diallylique par époxydation de Sharpless. Cette transformation permet d'introduire les centres C4 et C6, puis le centre C5 est préparé par ouverture de l'époxyde en C5-C6 via un oxonium cyclique comme dans le cas de la synthèse d'Oppolzer. La cyclisation est réalisée pour la première fois par métathèse puis hydrogénation de la double liaison résultante.

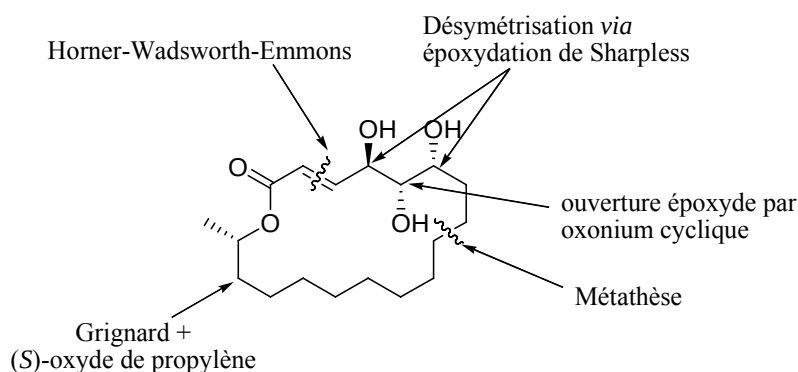


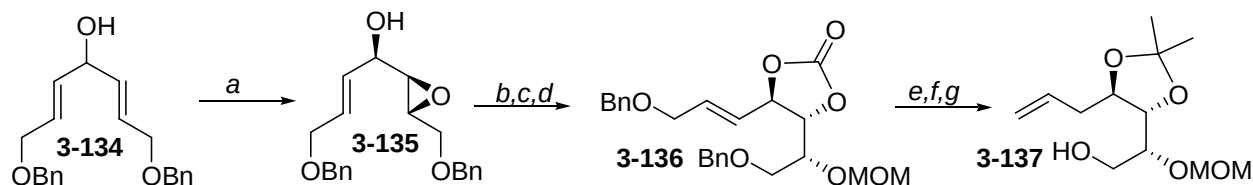
Figure 127

2.11.2. Description.

La désymétrisation de 3-134 est effectuée grâce à une époxydation de Sharpless qui permet d'obtenir le substrat chiral 3-135 avec 82 % de rendement. (Figure 128). La préparation de 3-134 n'est pas indiquée et ce produit n'est apparemment pas commercial. Le nombre

⁹⁴ Nishioka, T. ; Iwabuchi, Y. ; Irie, H. ; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5597.

d'étapes requis pour le fabriquer n'est donc pas connu. L'alcool allylique **3-135** est condensé sur du phényle isocyanate pour fournir le carbamate correspondant qui est traité par du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, puis hydrolysé en conditions acides. Il en résulte la formation du triol, protégé par un carbonate cyclique, avec inversion de la stéréochimie en C5.



a) (+)-DIPT, $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$, $t\text{-BuOOH}$, DCM, 82% b) PhNCO , pyridine, DCM c) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O puis 1M H_2SO_4 , 85% (2 étapes) d) MOMCl, DIPEA, DCM, 97% e) Red-Al, Tol, 86% f) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, PPTS, DCM g) Li, THF, NH_3 , 67% (2 étapes)

Figure 128

Le mécanisme de cette réaction est décrit à la Figure 129. L'époxyde **3-138** est activé par le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et une charge partielle positive se forme sur le carbone adjacent au carbamate. L'attaque de l'oxygène du carbamate s'effectue avec inversion de la stéréochimie pour fournir l'oxonium cyclique **3-140**, qui est une forme mésomère de l'iminium **3-141** obtenu par délocalisation du doublet de l'azote. Un échange de proton s'effectue alors pour fournir « l'acétal d'isocyanate » **3-142** qui est hydrolysé en conditions acides pour produire le carbonate correspondant.

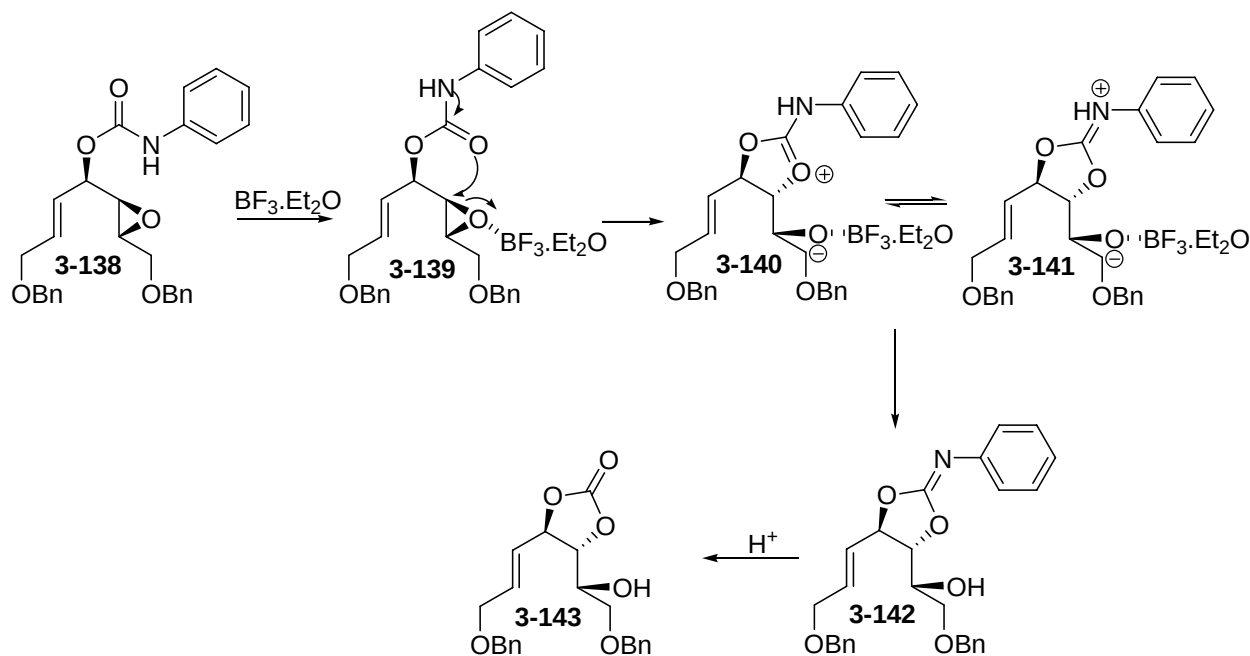


Figure 129

L'alcool libre est protégé sous forme de MOM éther puis le substrat est traité par du Red-Al. Le carbonate est réduit dans ces conditions avec déplacement de la double liaison C=C

et éjection du benzyle terminal.⁹⁵ Le diol résultant est protégé sous forme d'acétonide et le benzyle est réduit par du lithium dans l'ammoniaque liquide pour fournir **3-137**.

Le second fragment, **3-145**, portant le centre chiral C17 et la fonction phosphonate (Figure 130) est produit par condensation du β -phosphono ester avec le substrat **3-144** (Figure 131). Encore une fois la préparation de **3-144** n'est pas décrite.

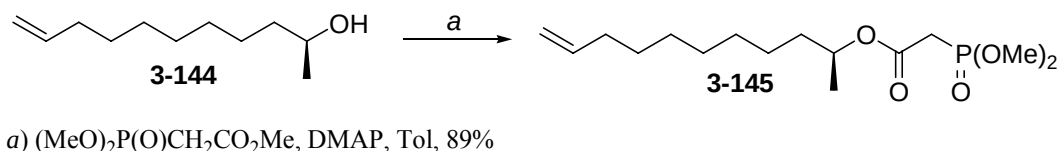


Figure 130

Les 2 fragments **3-145** et **3-147** sont couplés puis la macrocyclisation est réalisée grâce à une métathèse cyclisante, utilisant 5 % de catalyseur de Grubbs de première génération, pour fournir le macrocycle **3-148** avec un bon rendement de 83 %. La double liaison formée est hydrogénée sélectivement, puis une déprotection finale permet d'obtenir la (+)-Aspiciline.

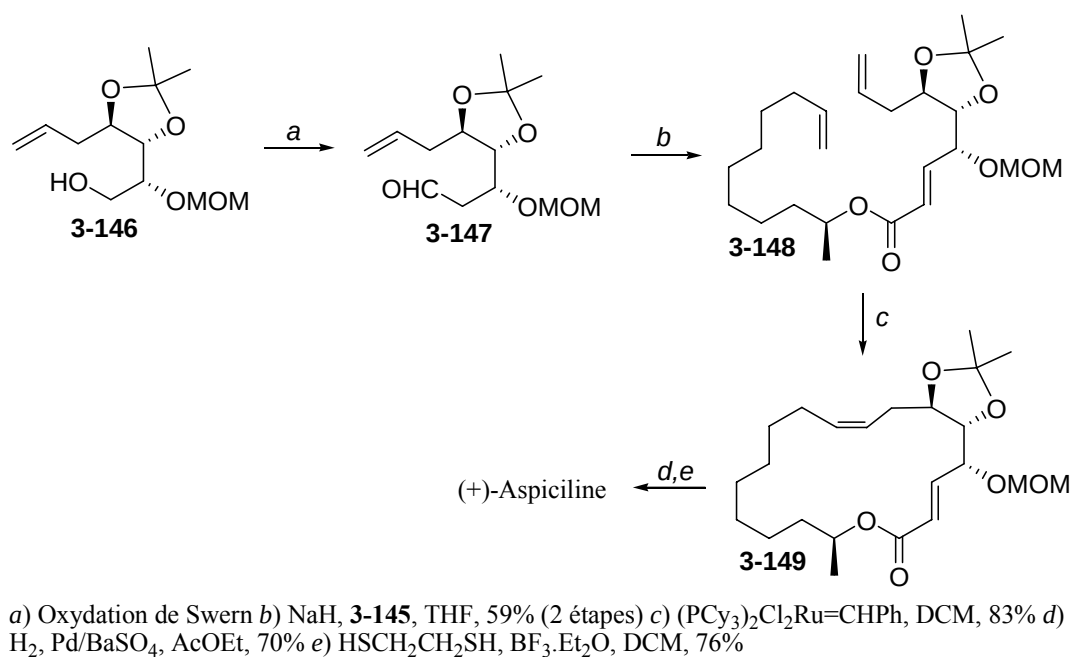


Figure 131

2.11.3. Analyse.

Cette synthèse fait indéniablement partie des plus efficaces et des plus courtes. Sur la base de ce qui est publié, la plus longue séquence linéaire est de 12 étapes (10.1 % de rendement global) et 13 étapes sont requises au total (Figure 132).

⁹⁵ Hatakeyama, S. ; Satoh, K. ; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7425.

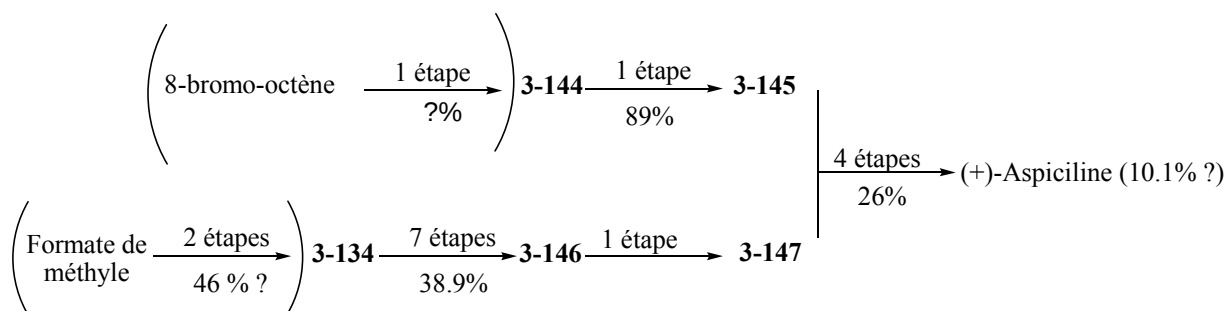


Figure 132

Cependant, la préparation des 2 produits de départ n'est pas décrite et ils ne sont pas commerciaux. Au vu des autres synthèses, on peut estimer qu'une étape est requise pour préparer **3-144** à partir du 8-bromooctène et du (*S*)-oxyde de propylène, et que **3-134** peut être obtenu en 2 étapes⁹⁶ (46 % de rendement). Au final cette synthèse n'est pas la plus courte si l'on considère toutes les étapes « cachées » qui sont sous-entendues mais malheureusement requises.

2.12. Synthèse par Tanaka (2000).

2.12.1. Analyse rétrosynthétique.

Le groupe de Tanaka⁹⁷ publie en 2000 la synthèse totale de la (+)-Aspiciline en utilisant un synthon fonctionnalisé, possédant les centres C4 et C5, issu de la désymétrisation d'un bis-sulfoxyde C2 symétrique (Figure 133).

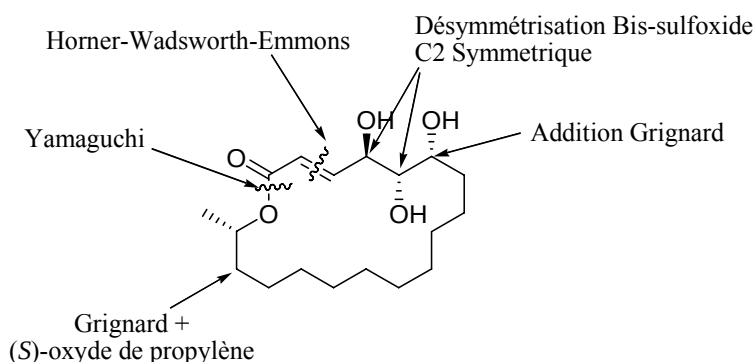


Figure 133

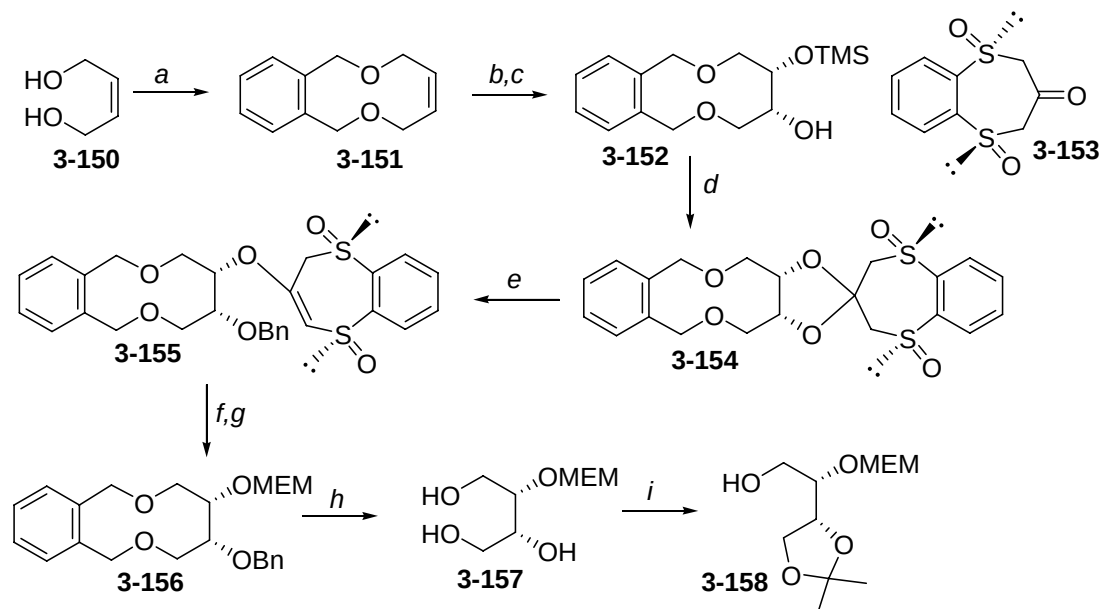
Une chaîne, construite à partir du (*S*)-oxyde de propylène, contenant le centre C17 est greffée sur ce synthon, en utilisant une addition de Grignard sous contrôle chélate pour créer le centre C6. Puis, la double liaison est introduite par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons et le produit est macrocyclisé dans les conditions de Yamaguchi.

⁹⁶ Dai, W.-M.; Mak, W. L.; Wu, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7101.

⁹⁷ Maezaki, N. ; Li, Y.-X. ; Ohkubo, K. ; Goda, S. ; Iwata, C. ; Tanaka, T. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4405.

2.12.2. Description.

La séquence débute par la préparation du synthon possédant les centres C4 et C5 et les fonctionnalisations nécessaires pour son utilisation (Figure 134).

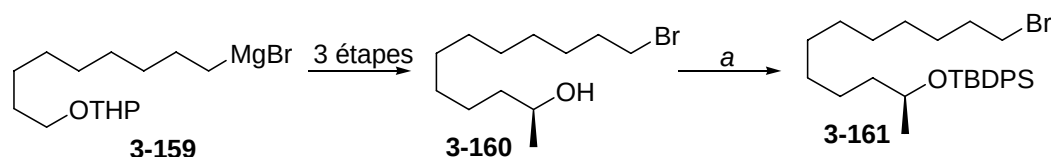


a) dibromo *o*-xylène, NaH, KH_{cat} , TBAI, DMF, 54% b) $\text{OsO}_{4\text{cat}}$, NMO, acétone/ H_2O , 78% c) TMSCl, TEA, DCM, 83% d) **3-153**, TMSOTf, CHCl_3 , 70% e) KHMDS, 18C6, THF puis BnBr, 81% f) 10% HCl, Acétone, 91% g) MEMCl, NaH, TBAI, DMF, 88% h) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH, 88% i) PPTS, acétone, 92%.

Figure 134

Le *cis*-2-butène-1,4-diol **3-150** est condensé avec le dibromo-*ortho*-xylène en présence de NaH, d'une quantité catalytique de KH et de TBAI dans le THF, pour fournir le composé cyclique dibenzyle **3-151** avec 54 % de rendement. Celui-ci est dihydroxylé puis mono protégé avec du TMSCl pour fournir **3-152**. Ce produit est ensuite condensé sur le bis-sulfoxyde **3-153** en présence de TMSOTf pour fournir l'acétal chirale **3-154** de symétrie C2. L'ouverture avec du KHMDS, puis la benzylation directe de l'alcoxyde résultant, permettent d'obtenir **3-155** avec 81 % de rendement et une diastéréosélectivité supérieure à 98 %. La copule chirale est enlevée en conditions acides, puis l'alcool produit est protégé sous forme de MEM éther. Enfin le synthon **3-158** est obtenu par débenzylation puis protection du diol sous forme d'acétone.

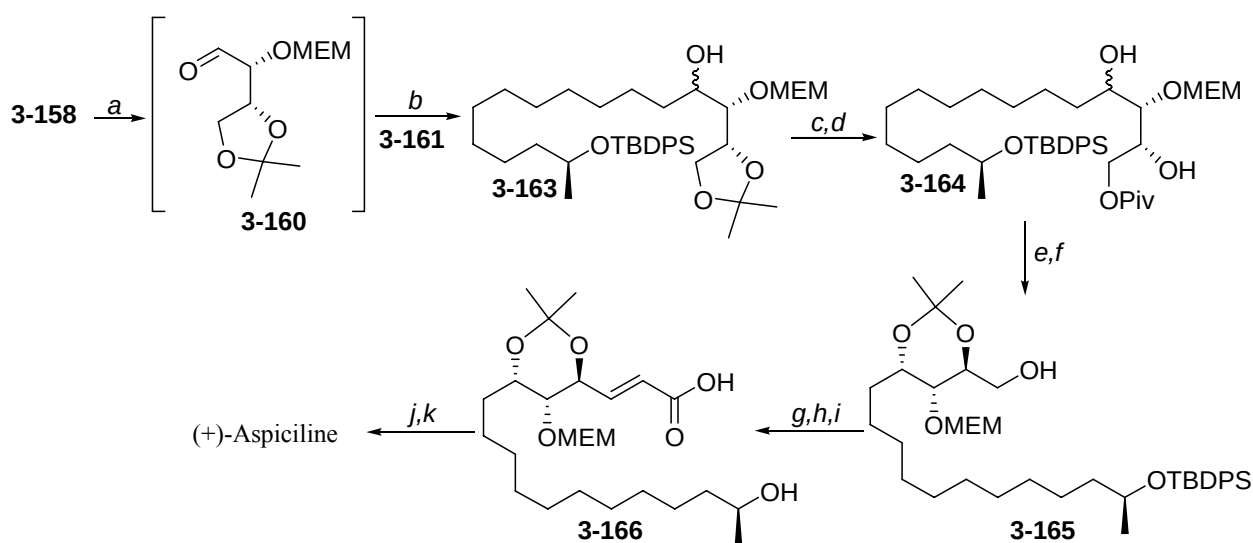
La chaîne C7-C18 est ensuite préparée, comme dans la majorité des cas, par addition du Grignard **3-159** sur le (*S*)-oxyde de propylène, puis l'alcool en C17 est protégé sous forme de TBDPS éther (Figure 135).



a) TBDPSCl, imidazole, DMF, 96%

Figure 135

Le synthon **3-158** est oxydé dans les conditions de Swern, puis les 2 fragments sont assemblés diastéréosélectivement (5/1) avec 88 % de rendement (Figure 136).



a) Oxydation de Swern b) Mg, THF, **3-161**, 88% (2 étapes) c) 80% AcOH, 95% d) PivCl, pyridine, DCM, 91% e) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OMe})_2\text{CH}_3$, *p*-TsOH, 91% f) DIBALH, DCM, 77% g) Oxydation de Swern puis $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, *n*-BuLi, 91% h) LiOH, MeOH/H₂O i) TBAF, THF, 94% (2étapes) j) 2,4,6-Cl₃C₆H₃COCl, TEA puis DMAP, Tol., 54% k) HS(CH₂)₂SH, BF₃.Et₂O, 75%.

Figure 136

A cause de la sélectivité moyenne de cette réaction, les 2 épimères en C6 sont conservés pendant quelques étapes, vu qu'ils ne sont pas séparables. L'acétone est hydrolysé en conditions acides douces puis l'alcool primaire est protégé sélectivement sous forme d'ester pivalique **3-164**. Le diol restant est protégé sous forme d'acétone et l'ester pivalique est réduit par du DIBALH pour fournir **3-165**. C'est à cette étape que les 2 épimères sont séparés par chromatographie. L'alcool est oxydé dans les conditions de Swern puis est engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour délivrant l'ester éthylique insaturé correspondant. Celui ci est saponifié puis est traité par du TBAF dans le THF pour supprimer le TBDPS éther et obtenir **3-166** prêt pour la macrocyclisation. Le macrocycle est obtenu dans les conditions de Yamaguchi avec un rendement modeste de 54 %, puis la déprotection finale permet d'obtenir la (+)-Aspiciline.

2.12.3. Analyse.

Cette synthèse permet d'obtenir la (+)-Aspiciline en 20 étapes linéaires (2.3 % de rendement global) et 24 étapes au total (sans compter la préparation de la copule di-sulfoxyde chirale). De toute évidence, on est loin d'une efficacité optimale et la préparation du synthon **3-158** semble déjà bien fastidieuse. De plus, la présence d'un mélange de 2 épimères en C6 que l'on doit traîner sur 4 étapes, ne constitue pas un avantage pour cette synthèse.

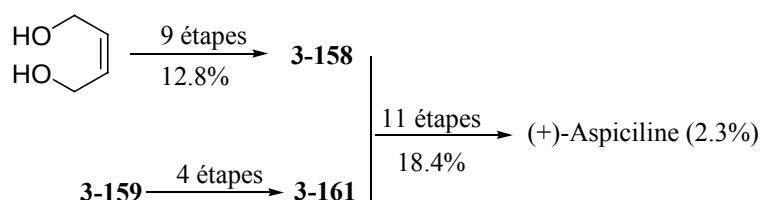


Figure 137

2.13. Synthèse par Ley (2000).

2.13.1. Analyse rétrosynthétique.

Le groupe de S.V. Ley publie en 2000⁹⁸ et en 2001^{98b} une synthèse de la (+)-Aspiciline utilisant un dérivé du diméthyltartrate comme source de chiralité (Figure 138). Ce dérivé est allylé avec de l'allyltributylétain et la double liaison créée est utilisée pour effectuer une métathèse cyclisante. Enfin, la chaîne saturée portant le centre chiral C17 est préparée de façon similaire à la synthèse de Hatakeyama *via* un phosphonate qui est engagé dans une réaction d'oléfination pour fournir l'ester insaturé *trans*.

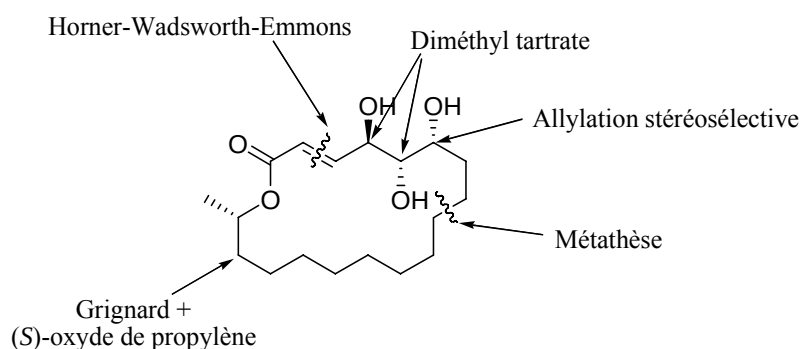


Figure 138

2.13.2. Description.

Le L-diméthyltartrate est tout d'abord protégé sous la forme de butadiène diacétal en conditions acides (Figure 139). Ce composé est oxydé par double déprotonation puis réaction avec de l'iode pour fournir le diester insaturé **3-169** avec 57 % de rendement. Une

⁹⁸ Dixon, D. J. ; Foster, A.C. ; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 123. b) Dixon, D. J. ; Foster, A.C. ; Ley, S. V. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1668.

hydrogénation en présence de rhodium et un traitement par du LiAlH_4 sont requis pour obtenir le diol correspondant, qui est mono protégé sous forme de TBS éther.⁹⁹ Enfin, une oxydation de Swern permet d'obtenir l'aldéhyde **3-172**, intermédiaire clef de la synthèse.

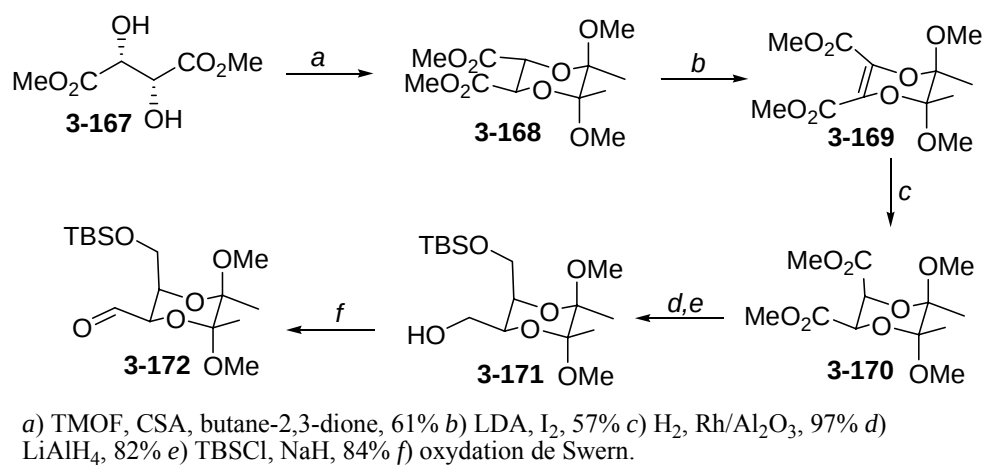


Figure 139

La chaîne saturée C8-C18 est préparée par condensation du bromure **3-173** sur le (S)-oxyde de propylène, puis réaction avec le thioester **3-174** (Figure 140).

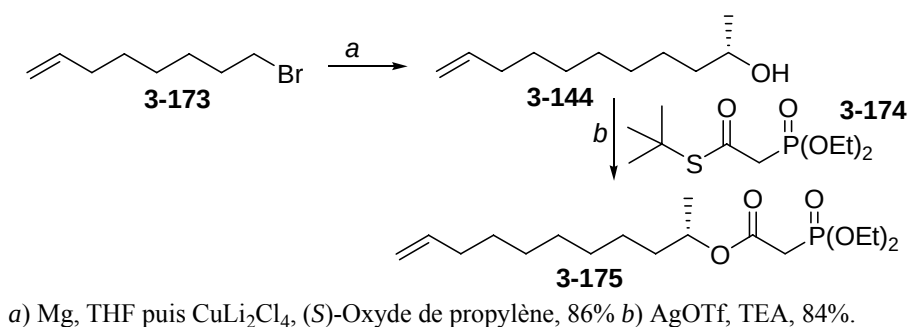
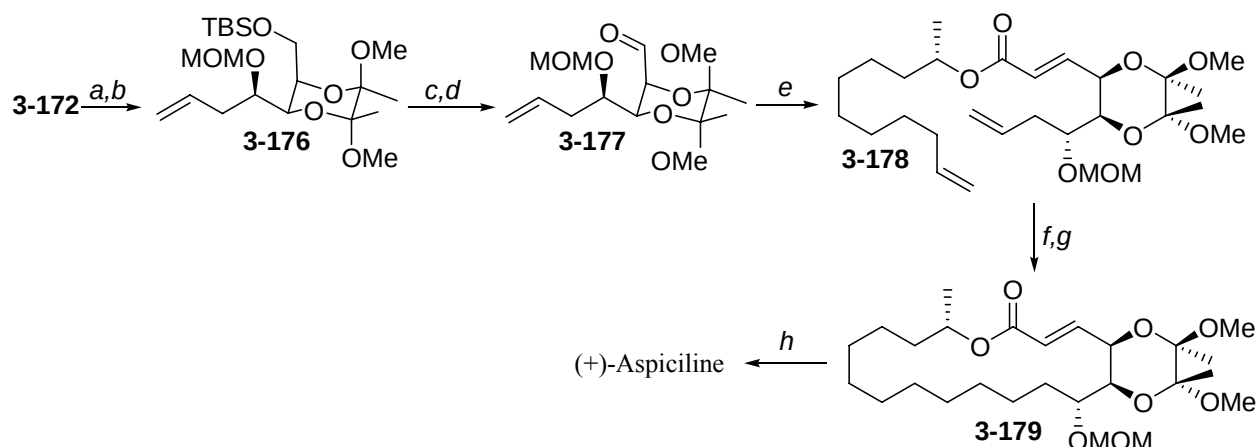


Figure 140

Le dernier centre chiral est introduit par allylation de l'aldéhyde **3-172** avec de l'allyltributylétain en présence de perchlorate de lithium (Figure 141).

Ce procédé permet d'obtenir l'alcool **3-176** avec 70 % de rendement. L'utilisation d'acides de Lewis différents, comme ZnCl_2 , permet d'inverser la sélectivité et d'obtenir un synthon qui sera utilisé pour la préparation de la 4-épi-Aspiciline.

⁹⁹ Pour la protection sélective de l'autre alcool voir Dixon, D. J. ; Foster, A.C. ; Ley, S.V. ; Reynolds, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1631. b) Dixon, D. J. ; Foster, A.C. ; Ley, S.V. ; Reynolds, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1635.



a) Allyltributylétain, LiClO_4 , 70% b) MOMCl, DIPEA, NaI, DME, 72% c) TBAF, THF, 100% d) Oxydation de Swern, 100% e) **3-175**, LiCl, DIPEA, MeCN, 58% f) $\text{Ru}(\text{PCy}_3)_2(\text{CHPh})\text{Cl}_2$, DCM, 73% g) H_2 , Pd/BaSO₄, AcOEt, 100% h) $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, 73%.

Figure 141

Après protection de l'alcool sous la forme d'un éther de MOM, les conditions de Roush-Masamune¹⁰⁰ sont utilisées pour effectuer l'oléfination et éviter toute racémisation. L'ester insaturé **3-178** est ainsi produit avec 58 % de rendement. Il est ensuite engagé dans une réaction de métathèse avec le catalyseur de Grubbs de première génération. La double liaison obtenue est hydrogénée en présence du catalyseur de Rosenmund, sous pression d'hydrogène, puis le substrat est engagé dans une étape de déprotection finale pour fournir la (+)-Aspiciline. L'épimère en C4 est obtenu de façon similaire avec des rendements équivalents.

2.13.3. Analyse.

Cette synthèse permet d'obtenir la (+)-Aspiciline en 14 étapes sur la séquence linéaire la plus longue avec 3.6 % de rendement global et 16 étapes au total (Figure 142). La synthèse de l'épimère en C4 est aussi décrite en utilisant du ZnCl_2 à la place du LiClO_4 pour inverser la sélectivité de l'étape d'allylation, puis en réitérant la même séquence.

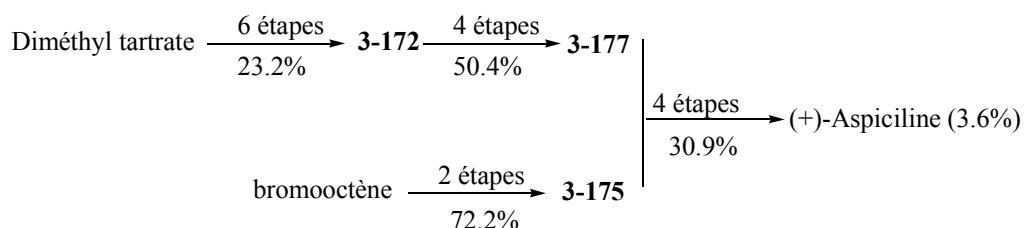


Figure 142

Il est aussi intéressant de noter que cette synthèse est assez convergente car la chaîne saturée est introduite relativement tard. Enfin, on peut peut-être souligner une grande similarité avec la synthèse de Hatakeyama, publiée en 1998, qui utilise le même phosphonate C8-C18 et

¹⁰⁰ Blanchette, M.A. ; Choy, W. ; Davies, J. T. ; Essensfeld, A.P. ; Masamune, S. ; Roush, W. R. ; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.

également une métathèse cyclisante, ce qui constitue probablement l'approche la plus efficace de ce fragment.

2.14. Synthèse par Banwell (2000).

2.14.1. Analyse rétrosynthétique.

La synthèse la plus récente¹⁰¹ de la (+)-Aspiciline est publiée en 2000 par Banwell *et al.* Elle utilise l'oxydation du chlorobenzène par une variété génétiquement modifiée d'*Escherichia-Coli* pour préparer les centres chiraux C4 et C5 (Figure 143).

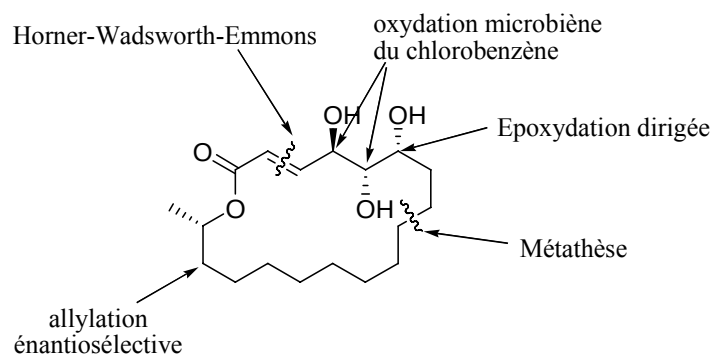


Figure 143

Le centre C6 est quant à lui introduit par époxydation de l'alcène correspondant. Pour le reste, la méthodologie déjà utilisée dans les synthèses précédentes est utilisée (oléfination avec un phosphonate apportant la chaîne C8-C18 puis métathèse). Seule petite différence, l'alcool en C17 est obtenu par addition énantiosélective de diméthylzinc sur l'aldéhyde approprié.

2.14.2. Description.

Très étonnamment, la partie C8-C18 n'est pas préparée en utilisant le (S)-oxyde de propylène, mais par une méthylation énantiosélective¹⁰² (Figure 144). L'alcool commercial **3-180** est oxydé dans les conditions de Swern puis est méthylé avec du diméthylzinc en présence d'un catalyseur chiral au titane. Le produit résultant est estérifié avec le triméthylphosphonoacétate. Non seulement cette séquence est plus longue mais le produit **3-175** est obtenu avec seulement 88 % d'excès énantiomérique.

¹⁰¹ Banwell, M.G. ; McRae, K.J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2583.

¹⁰² Hill, K. ; Gruber, B. ; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4539.

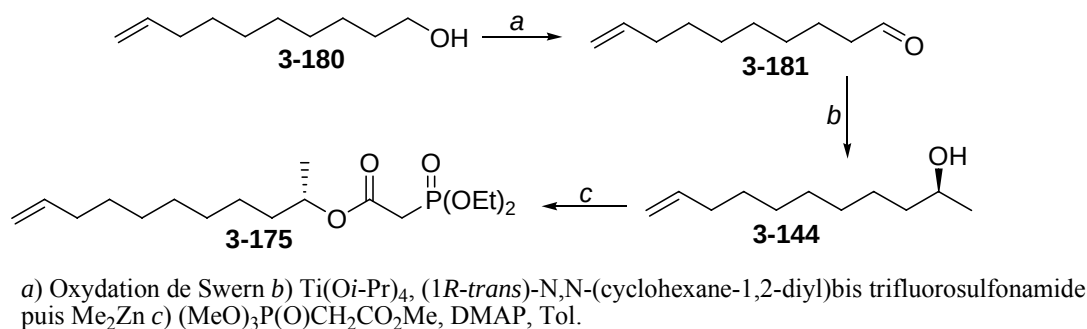
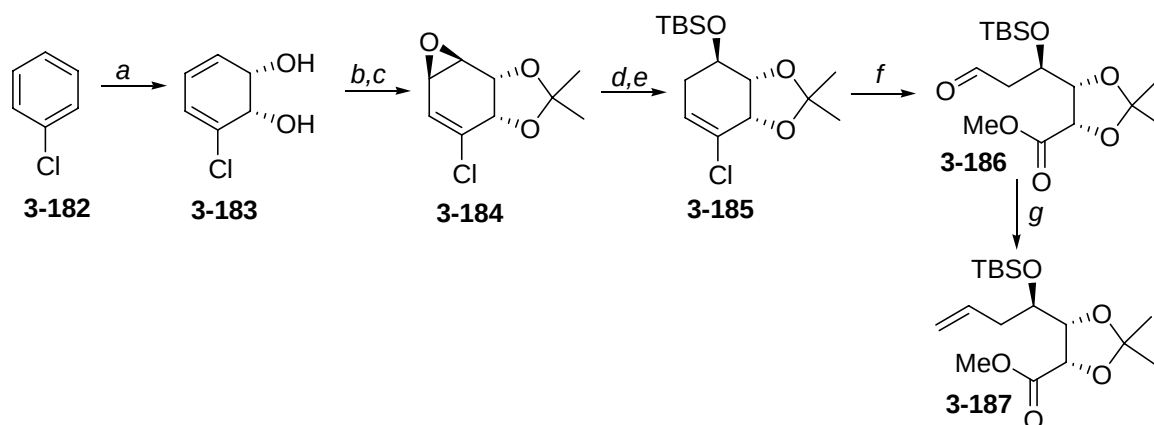


Figure 144

Le *cis*-1,2-dihydrocatéchol **3-183** est obtenu par oxydation du chlorobenzène par une souche d'*Escherichia-Coli* génétiquement modifiée pour surexprimer l'enzyme toluène dioxygénase.¹⁰³ Le rendement de ce procédé n'est pas indiqué mais le produit est obtenu avec 99.8 % d'excès énantiomérique. Le diol est protégé sous forme de dioxolane puis époxydé sélectivement avec du *m*-CPBA pour fournir **3-184** avec 92 % de rendement (Figure 145).

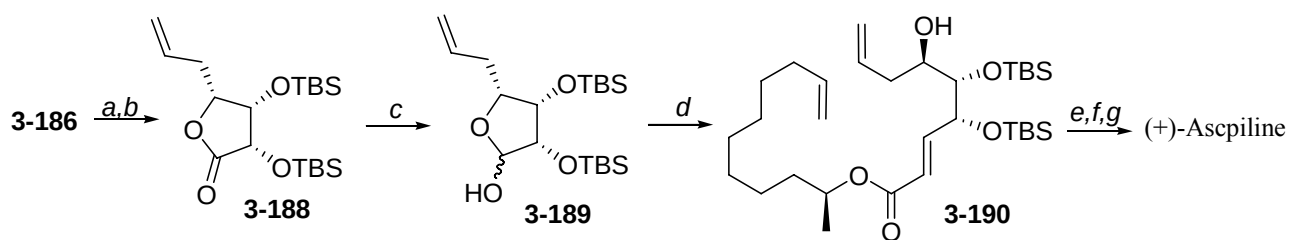


a) *Escherichia Coli* b) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*-TsOH, 97% c) *m*-CPBA, DCM, 92% d) DIBALH, Et_2O , 87% e) TBSCl, imidazole, DMF, 91% f) O_3 , MeOH puis NaBH_4 g) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF, 71% (2 étapes).

Figure 145

L'époxyde est ouvert avec du DIBALH puis l'alcool résultant est protégé sous forme de TBS éther. Après ouverture du cycle par ozonolyse dans le méthanol et réduction *in situ* par du NaBH_4 , l'aldéhyde formé est converti en alcène par réaction de Wittig. Même si la réduction de l'ester en aldéhyde puis l'oléfination avec le fragment **3-175** donnent de bons rendements, la métathèse cyclisante est inefficace et produit uniquement le cyclohexène correspondant à la fermeture en C3-C8. Quelques étapes supplémentaires (Figure 146) sont alors requises pour contourner le problème. Elles incluent une déprotection du dioxolane en conditions acides puis une reprotection sous forme de TBS éther et enfin une réduction partielle de la lactone au DIBALH pour fournir l'hémiacétal **3-189**.

¹⁰³ Zylstra, G. J. ; Gibson, D.T. *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 14940.



a) HCl, MeOH, 91% b) TBSCl, imidazole, DMF, 95% c) DIBALH, hex. d) **3-175**, NaH, THF, 80% (2 étapes)
e) (PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh, DCM, 70% f) H₂, Pd/BaSO₄, AcOEt g) HCl, MeOH, 92 % (2 étapes).

Figure 146

Celui-ci est additionné sur le phosphonate **3-175**, déprotoné avec du NaH, pour fournir avec un bon rendement le précurseur de cyclisation **3-190**. Dans ce cas, la métathèse est efficace et, après hydrogénation sélective de la double liaison riche en électrons, suivie d'une étape de déprotection, la (+)-Aspiciline est obtenue. Curieusement, la pureté énantiomérique moyenne (e.e. = 88 %) du phosphonate ne semble pas poser de problèmes lors de l'oléfination et un seul diastéréoisomère est obtenu. L'explication proposée est basée sur le concept d'amplification de la chiralité et met en jeu une réactivité plus grande d'un des énantiomères avec l'aldéhyde chiral.¹⁰⁴

2.14.3. Analyse.

Malgré un manque de chance concernant la macrocyclisation par métathèse, M. Banwell et *al.* proposent une synthèse courte et efficace de la (+)-Aspiciline en 14 étapes sur la séquence linéaire la plus longue et 19.2 % de rendement global (Figure 147).

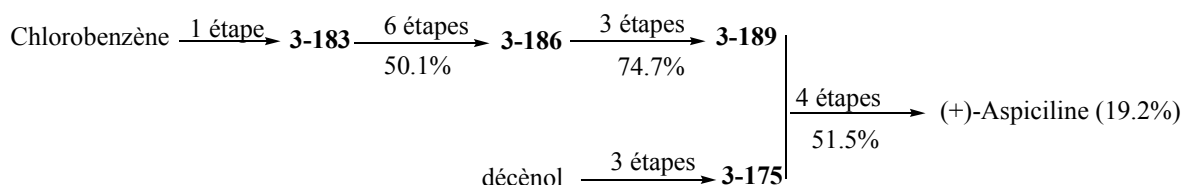


Figure 147

Cependant, quelques omissions de rendements ne permettent pas de déterminer le rendement réel à partir du chlorobenzène et la séquence utilisée pour préparer le phosphonate **3-175** est pour le moins compliquée. Par un heureux hasard, la faible énantiosélectivité du phosphonate ne semble pas poser de problème et l'on peut alors se demander si l'utilisation de ce fragment racémique (à condition d'utiliser plusieurs équivalents) ne permettrait pas de se passer d'un catalyseur chiral onéreux nécessaire pour réaliser l'alkylation asymétrique.

¹⁰⁴ Rautenstrauch, V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131, 515.

3. Conclusions.

La synthèse de l'Aspiciline reflète de façon intéressante 20 ans de chimie, depuis la première synthèse en 1987 jusqu'à sa plus récente en 2000, et on peut percevoir une véritable évolution dans l'approche utilisée.

On remarque que les synthèses récentes sont effectuées au départ d'un substrat possédant déjà la vaste majorité des centres chiraux sur lequel on greffe les chaînes, tandis que les premières synthèses, assez linéaires, construisent les centres chiraux pas à pas. De plus, les premières synthèses décrites utilisent en général la disconnection au niveau de l'ester pour générer le macrocycle alors que celles décrites vers la fin de années 1990/ début 2000 confirment l'engouement général pour la métathèse (quitte à réduire ensuite la liaison C=C formée et donc utiliser une étape de plus).

Malgré tout, il semble que le nombre d'étapes total soit assez constant, bien que les rendements globaux restent disparates. En effet, malgré les progrès de la chimie, malgré la métathèse, les rendements de certaines synthèses récentes restent aussi faibles que ceux d'il y a 20 ans. De plus, la synthèse la plus courte (Oppolzer 1995) n'utilise ni métathèse, ni macrolactonisation de Yamaguchi, ni synthon chiral ultra substitué, mais elle fait simplement preuve d'une rare originalité.

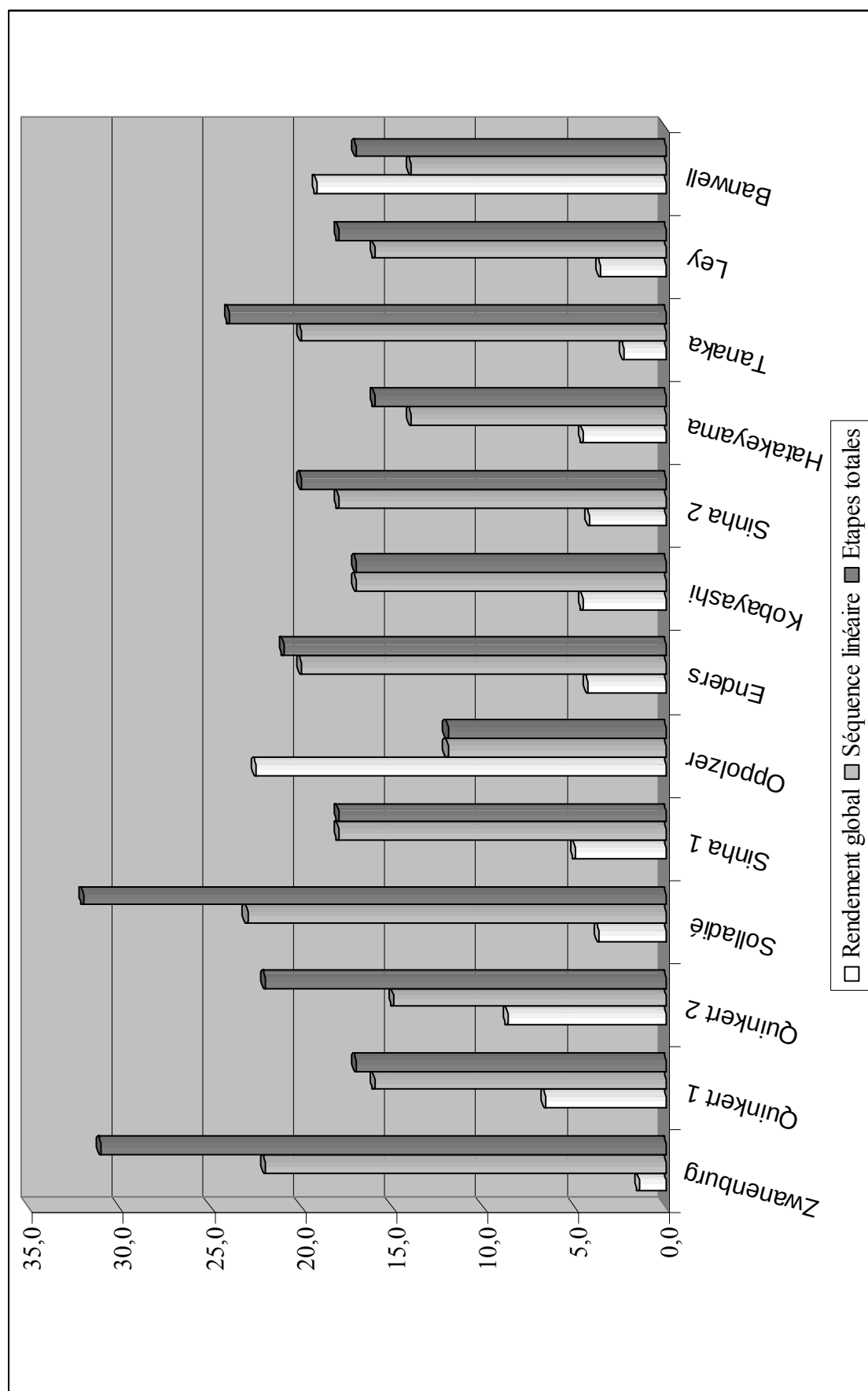


Figure 148

Chapitre 4

Synthèse totale de la (+)-Aspiciline

1. Introduction.

Nous avons vu au chapitre 2 qu'une nouvelle voie d'accès efficace à des triols *syn-anti* et *syn-syn* a été développée. L'utilisation de cette méthodologie dans un projet de synthèse totale a alors été envisagé. Parmi les molécules naturelles, de taille et de complexité raisonnable, possédant une unité triol, la (+)-Aspiciline nous a semblé être un choix judicieux. En effet, la présence d'un triol *syn-anti* est tout à fait indiquée pour notre méthodologie tandis que l'ester insaturé pourrait être accessible à partir de l'unité allylsilane que possèdent les substrats.

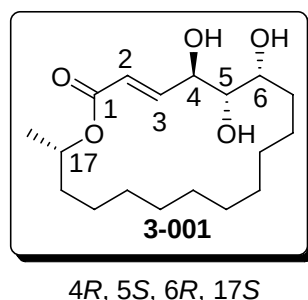


Figure 150

De plus, comme cela a été vu au chapitre 3, de nombreuses synthèses de l'Aspiciline sont déjà décrites, ce qui donne l'opportunité de confronter cette méthodologie avec d'autres approches déjà éprouvées.

2. Synthèse d'un substrat modèle.

Avant de débiter à proprement parler la synthèse totale, la stratégie a d'abord été développée sur un substrat modèle.

2.1. Problématique.

Possédant le substrat **2-130** énantiomériquement pur, la séquence développée devait permettre la transformation de la partie allylsilane en ester α,β -insaturé, ce qui nécessite la perte d'un carbone (Figure 151).

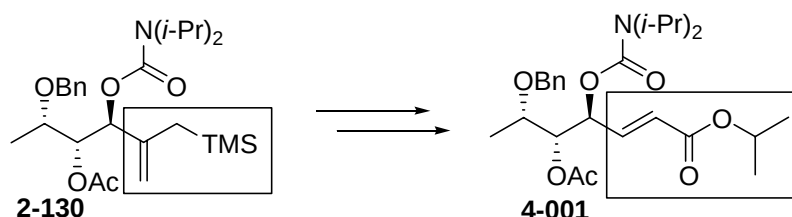


Figure 151

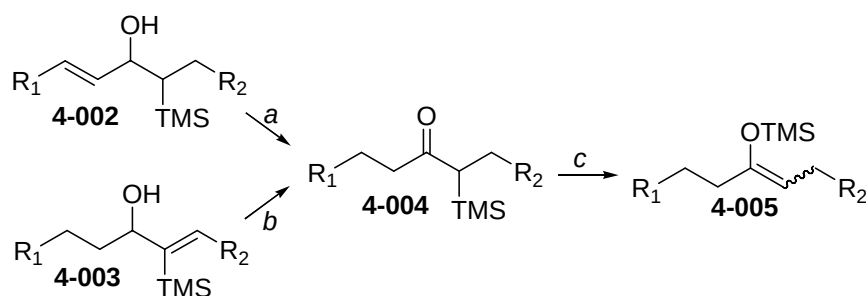
La versatilité des allylsilanes permet d'envisager de nombreuses approches.¹⁰⁵ Trois possibilités ont été envisagées :

- L'oxydation de la double liaison C=C puis un réarrangement de l' α -triméthylsilyl-cétone résultante en éther d'énol silylé.
- La réaction avec du NBS pour fournir le bromure allylique puis suivie d'une carbonylation avec du CO, catalysée par du palladium.
- Une réaction de Sakurai avec un chloroformate ou un orthoester en présence d'une source de fluorure ou d'un acide de Lewis.

2.2. Réarrangement d' α -triméthylsilyl-cétones.

2.2.1. Généralités.

L'isomérisation d' α -triméthylsilyl-cétones **4-004** en éthers d'énol silylés **4-005** a été développée en 1985 par le groupe d'I. Matsuda¹⁰⁶ (Figure 152). L'intérêt principal de cette méthodologie est l'obtention exclusive de la double liaison du côté où se trouvait le TMS. De fait, il est possible de différencier les 2 positions α d'une cétone dissymétrique et de former sélectivement l'énolate du côté désiré.



a) 5% HRh(CO)(PPh₃)₃, 5% α,β -enone, benzène, 105°C b) 1% HRh(CO)(PPh₃)₃, dioxane, 105 °C c) 5% HRh(CO)(PPh₃)₃, benzène, 105°C ou 10 % TMSOTf, HMDS, DCM, 0°C ou TMSI, HgI₂, HMDS, DCM, t.a. ou tube scellé 175°C.

Figure 152

De plus, la stéréochimie de la liaison C=C est contrôlée par le mécanisme de transfert qui peut être intra- ou intermoléculaire selon les conditions. L'utilisation d'un catalyseur au rhodium ou d'une activation thermique promeuvent un transfert intramoléculaire du groupement TMS, ce qui conduit à la stéréochimie Z. *A contrario*, l'utilisation d'une quantité catalytique de TMSOTf ou de TMSI, en présence d'HMDS, induit un transfert intermoléculaire de TMS et fournit l'éther d'énol de configuration E. Il est aussi intéressant de souligner que la conversion « one

¹⁰⁵ Chabaud, L. ; James, P. ; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173. b) Brook, M.A. *Silicon in organic, organometallic and polymer chemistry*, Wiley, New York, **2000** c) Flemming, I. *Comprehensive organic synthesis*, Pergamon press, Oxford, **1991**, 2, 563. d) Langkopf, E.; Schinzer, D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1375.

¹⁰⁶ Mastuda, I. ; Sato, S. ; Hattori, M. ; Izumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3215.

pot » des espèces allyliques **4-002** et **4-003** en éther d'énol est possible en utilisant un catalyseur au rhodium et en augmentant le temps de réaction.¹⁰⁷

2.2.2. Application.

Dans cette optique, l'éther d'énol silylé terminal **4-007** pourrait être obtenu au départ de l'allylsilane **2-130** via l' α -triméthylsilyl-cétone **4-006** (Figure 153). Pour cela, une solution de **2-130** dans le DCM est soumise à un courant d'ozone à -78°C puis du Me₂S est ajouté pour réduire l'ozonide. Bien que la totalité du produit de départ soit consommée rapidement, de nombreux produits sont obtenus et le composé majoritaire présente, après purification sur gel de silice, des spectres RMN qui ne sont absolument pas en accord avec la cétone **4-006** attendue.

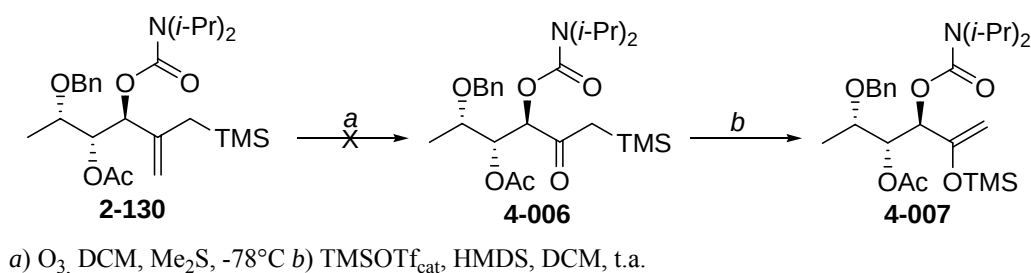


Figure 153

Etonnamment, le nombre de carbones est identique au produit de départ et 3 systèmes AB, présentant de grandes constantes de couplage en RMN ¹H, sont présents (alors qu'un seul est observé dans le produit de départ : le CH₂ benzylique). L'intégralité des fonctions de **2-130** semble conservée (TMS, OCb, OBn et OAc) sauf la double liaison C=C. Malgré une étude poussée, grâce à des séquences COSY et APT, il nous a été impossible de déterminer la structure du produit obtenu.

Il existe, dans la littérature, de nombreux exemples d'ozonolyses « anormales » conduisant à des produits issus de réarrangements imprévus.¹⁰⁸ En particulier, la présence d'un groupement triméthylsilyle est souvent synonyme de complications.¹⁰⁹ En effet, une migration de ce groupement est observée lors de la décomposition de l'ozonide primaire en intermédiaire de Criegee et composé carbonylé. Sur la base de ce mécanisme, plusieurs produits peuvent être obtenus. Cependant, la confrontation de ces structures avec les données spectrales s'avère être peu concluante. Une modification structurale plus importante est donc à considérer et une migration du carbamate a été envisagée. En effet, le spectre RMN ¹³C possède des raies qui peuvent correspondre à la présence d'un époxyde. Un doublet à 3.15 ppm en RMN ¹H, correspondant au proton en β de l'acétate, indique qu'il n'a pas été éliminé. La structure proposée à la Figure 154 est celle qui est le plus en accord avec les analyses effectuées.

¹⁰⁷ Sato, S. ; Matsuda, I. ; Izumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3588. b) Matsuda, I.; Sato, S.; Izumi, Y.

Tetrahedron Lett. **1983**, 24, 2787. c) Sato, S.; Okada, H.; Matsuda, I.; Izumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 769.

¹⁰⁸ Bailey, P. S. *Chem. Rev.* **1958**, 58, 925. b) Jung, M.E. ; Davidov, P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 627.

¹⁰⁹ Fajar, R. ; Roithova, J. ; Pola, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6977. b) Fajar, R. ; Pola, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2435

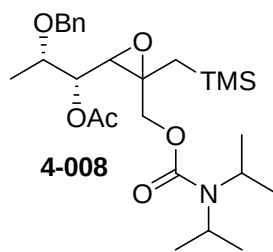


Figure 154

Aucun mécanisme plausible n'a pu être élaboré pour la formation de ce composé.

2.2.3. Utilisation d'un modèle.

Pour simplifier le problème, la même réaction a été effectuée sur un substrat modèle achiral. L'allylsilane **2-093**, dont la synthèse est décrite au chapitre 2, parut être un candidat idéal. Afin d'obtenir un échantillon authentique de **4-009**, une séquence en 2 étapes a tout d'abord été utilisée. Ainsi, la dihydroxylation de **2-093** avec du tétraoxyde d'osmium dans un mélange acétone/eau permet d'obtenir le diol correspondant avec 82 % de rendement. Puis, la coupure oxydative avec du tétra-acétate de plomb¹¹⁰ est effectuée quantitativement pour fournir la cétone **4-009** désirée (Figure 155).

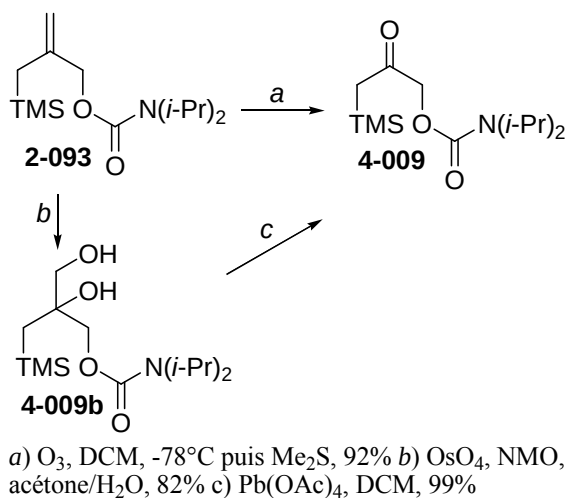
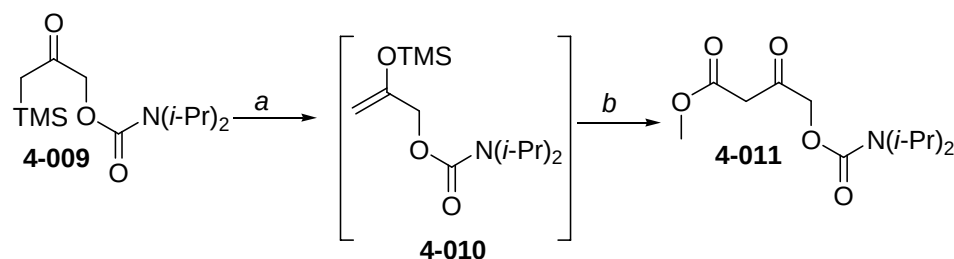


Figure 155

Parallèlement, l'ozonolyse de **2-093** est réalisée dans le DCM, à -78°C, puis du Me₂S est ajouté pour réduire l'ozonide intermédiaire. Dans les deux cas, la cétone est obtenue sans réarrangement et aucun indice n'est apporté pour identifier la structure de **4-008**. On peut donc supposer que la formation de **4-008** est due à une conformation spéciale du produit de départ ou de l'ozonide primaire puisque ce substrat modèle possède à la fois l'allylsilane et l'allylcarbamate. Malgré tout, la séquence de dihydroxylation/coupure oxydante pouvant être transposée à **2-130**, des tests de réarrangement en éther d'énol silylé ont été conduits sur **4-009**.

¹¹⁰ Chauret, D.C. ; Chong, J.M. ; Ye, Q. *Tetrahedron : Asym.* **1999**, 10, 2601.



a) 10 % TMSOTf, HMDS, CDCl_3 , t.a. b) méthylchloroformate

Figure 156

Pour suivre l'évolution de la réaction et surtout pour observer l'intermédiaire **4-010** sensible à l'humidité, les tests ont été réalisés dans des tubes RMN, sous argon, et en utilisant le chloroforme deutérié comme solvant. De plus, la condensation d'éthers d'énols silylés sur des chloroformates nécessitant une activation par un acide de Lewis, on peut penser que le TMSOTf, introduit lors du réarrangement, servira également pour la seconde étape.

Dans un premier temps, la cétone **4-009** est dissoute dans 1 ml de CDCl_3 puis 10 % de TMSOTf fraîchement distillé et 1 équivalent d'HMDS sont ajoutés. L'évolution de la réaction est suivie par RMN ^1H . Dès l'addition du TMSOTf, les signaux des protons en α de la cétone sont légèrement modifiés mais aucune trace d'éther d'énol silylé n'est observée. A ce stade, la réaction n'évolue plus même après 24 h à température ambiante. Le milieu est alors quenché avec une solution aqueuse 0.1 N d'HCl, et après traitement, le brut est analysé. Le produit de départ désilylé est facilement identifié.

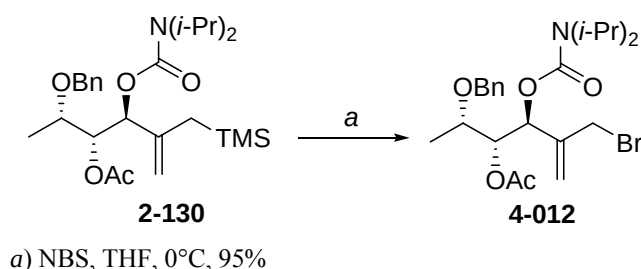
Craignant une dégradation rapide de l'éther d'énol, la même expérience est conduite en ajoutant dès le départ du chloroformate de méthyle afin de le capturer dès sa formation. Malheureusement, le produit de départ désilylé est obtenu une fois de plus.

Cette approche semblant peu fructueuse, une autre possibilité a été considérée.

2.3. Réaction de carbonylation.

2.3.1. Synthèse du bromure **4-012**.

Il s'est avéré que la conversion de l'allylsilane **2-130** en bromure allylique **4-012** peut être réalisée très proprement grâce à du NBS dans le THF à 0°C (Figure 157).



a) NBS, THF, 0°C , 95%

Figure 157

Si le bromure allylique **4-012** ouvre la porte vers la très vaste chimie des métaux allyliques (Mg, Zn, In...), l'utilisation de la chimie du palladium a été sélectionnée car jugée plus compatible avec les fonctionnalités présentes sur le substrat (l'acétate et le carbamate restent des électrophiles). En particulier, les réactions de carbonylation par du CO permettent l'introduction du carbonyle requis.

2.3.2. Généralités.

De nombreux exemples de carbonylation de bromures benzyliques et allyliques sont décrits dans la littérature et utilisent du palladium,¹¹¹ du nickel¹¹² ou du rhodium¹¹³ comme catalyseur. Si l'on examine le cycle catalytique proposé pour ces réactions, il apparaît que l'acyl-métal formé peut réagir avec des nucléophiles tels que des alcools ou des amines pour former les esters ou amides correspondants. De nombreux groupes ont utilisé cette réaction pour former des lactones ou des lactames¹¹⁴ au départ d'halogénures allyliques ou benzyliques possédant un alcool libre (Figure 158).

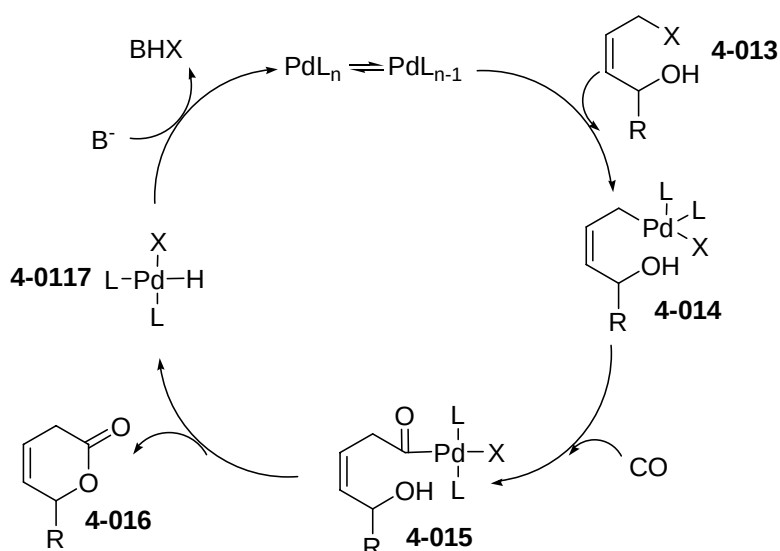


Figure 158

En transposant cette méthodologie à notre substrat, il est possible d'envisager l'introduction d'un ester ou même de former le macrocycle présent dans le produit naturel.¹¹⁵

¹¹¹ Schoenberg, A. ; Bartoletti, I. ; Heck, R.F. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3318.

¹¹² Chiusoli, G.P. ; Cassar, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, 1, 124. b) Dent, W.T.; Long, R.; Whitfield, G.H. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1589, 1852.

¹¹³ Alper, H.; Hashem, K.; Heveling, J. *Organometallics* **1982**, 1, 775.

¹¹⁴ Farina, V.; Eriksson, M. *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis* **2002**, 2, 2351. b) Suzuki, T. ; Uozumi, Y. ; Shibazaki, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 22, 1593 c) Baeckvall, J.E.; Andersson, P.G.; Vaagberg, J.O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 137.

¹¹⁵ Setoh, R. ; Yamada, O. ; Ogasawara, K. *Heterocycle* **1995**, 40, 539.

2.3.3. Utilisation.

Le composé **4-012** est dissous dans l'éthanol puis est soumis à une pression de CO (1 atm.) en présence de 0.1 équ. de palladium, 0.4 équ. de phosphine et d'une base (Tableau 7). L'utilisation de Pd(OAc)₂ ou de Pd₂(dba)₃ en présence de PPh₃¹¹⁶ ne conduit à aucune réaction, même après 48 heures à 60 °C (entrée 1 et 2), et le produit de départ est récupéré à 85 %. A l'opposé, l'utilisation de Pd(OAc)₂ et de dppe (entrée 3) conduit à un mélange de nombreux produits non identifiés.

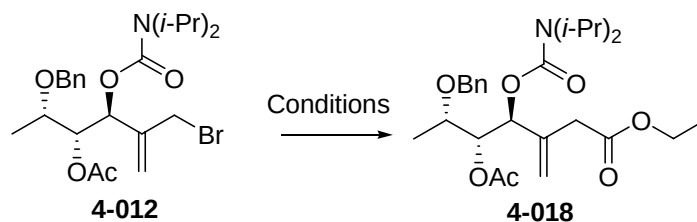


Tableau 7

Entrée	Conditions	Résultats
1	Pd(OAc) ₂ (0.1 équ.), PPh ₃ (0.4 équ.), DIPEA, EtOH, CO, 60°C	Pas de réaction
2	Pd ₂ (dba) ₃ (0.1 équ.), PPh ₃ (0.4 équ.), DIPEA, EtOH, CO, 60°C	Pas de réaction
3	Pd(OAc) ₂ (0.1 équ.), dppe (0.2 équ.), K ₂ CO ₃ , EtOH, CO, 60°C	Dégradation

Le manque de réactivité est sûrement imputable à une conformation défavorable du substrat qui empêche l'insertion du palladium dans la liaison carbone-brome. La présence du carbamate, très volumineux, n'est sûrement pas étrangère à ce phénomène et sera souvent source de problèmes par la suite. La dégradation observée avec les dernières conditions (entrée 3) n'est probablement pas due à une réactivité trop élevée du complexe dppe/palladium mais plutôt à une instabilité de **4-012** à 60°C dans ces conditions.

Ces résultats peu encourageants, et les avancées réalisées en parallèle dans l'utilisation d'une réaction de Sakurai, nous ont poussés à abandonner cet axe de recherche.

2.4. Réaction de Sakurai.

La réaction de Sakurai concerne, à l'origine, l'addition d'un allylsilane sur un aldéhyde ou une cétone en présence d'un acide de Lewis. L'engouement général pour cette transformation a permis son développement et de nombreuses variantes ont été décrites.¹⁰⁵ En particulier, l'utilisation d'électrophiles possédants un état d'oxydation élevé, tels que des chloroformates ou des orthoesters, est devenue possible, ouvrant une nouvelle voie de synthèse de carbonyles

¹¹⁶ Murahashi, S.-I. ; Imada, Y. ; Taniguchi, Y. ; Higashiura, S.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4945.

β,γ -insaturés. Ces substrats sont intéressants puisqu'ils permettent l'introduction d'un ester ou d'un acétal en apportant un seul carbone (Figure 159).

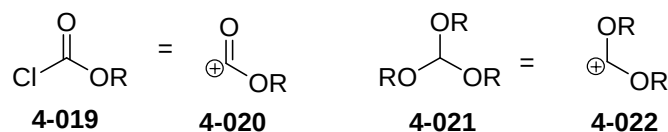


Figure 159

Puisqu'ils permettent l'introduction directe d'un ester, la condensation de **2-130** sur des chloroformates a d'abord été étudiée.

2.4.1. Avec des chloroformates.

Assez peu d'exemples d'addition d'allylsilanes sur des chloroformates^{117,118} existent dans la littérature. En 1983, P. Kocienski¹¹⁹ décrit brièvement la cyclisation d'un allylsilane sur un chloroformate, en présence de SnCl_4 , lors de la synthèse du Pédérate d'éthyle. Ce n'est que 12 ans plus tard qu'une procédure générale de carbonylation d'allylsilanes est publiée.¹²⁰ Elle préconise l'utilisation de trichlorure d'aluminium pour activer un aryle chloroformate¹²¹ et réaliser l'addition nucléophile d'allyltriméthylsilane.

Des tentatives de carbonylation de l'allylsilane **2-130** dans des conditions similaires ont été entreprises. Les résultats sont résumés dans le Tableau 8. L'utilisation de TBAT comme source de fluorure anhydre confirme que le chloroformate doit être activé préférentiellement à l'allylsilane (entrées 1 et 2) puisque aucune addition ne se produit. De plus, le méthyle chloroformate est rapidement décarboxylé dans ces conditions. Les entrées 3, 4, 5 et 6 ne donnent pas des résultats plus intéressants puisque l'on observe une lente désilylation du produit de départ accompagnée d'une débenzylation¹²² partielle. Ce manque de réactivité peut être attribué à 2 facteurs :

- La présence de plusieurs oxygènes riches en électrons peut induire une complexation du substrat par l'acide de Lewis qui n'est alors plus disponible pour activer le chloroformate. L'utilisation d'un large excès d'acide de Lewis ne résout pas le problème et cela rejoint les observations faites par G. Olah¹²⁰ qui déplore une faible tolérance au niveau des substitutions de l'allylsilane.
- La présence du carbamate, très encombré stériquement, peut empêcher l'approche du complexe acide de Lewis/ chloroformate.

¹¹⁷ Pour l'utilisation de chlorosulfonylisocyanate voir Flemming, I. ; Au-Yeung, B.W. *Tetrahedron* **1981**, Suppl. No. 1, 13.

¹¹⁸ Pour l'utilisation de $(\text{ClC}_6\text{H}_4\text{O})_2\text{CCl}_2$ voir Mayr, H. ; Cambanis, A. ; Bäuml, E. *Synthesis* **1988**, 962.

¹¹⁹ Isaac, K. ; Kocienski, P. ; Campbell, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 249.

¹²⁰ Olah, G.A. ; Vanvliet, D.S. ; Wang, Q. ; Surya Prakash, G.K. *Synthesis* **1995**, 159.

¹²¹ Il semble que dans ces conditions, les alkyles chloroformates décarboxylent facilement : Olah, G.A. ; Schilling, P. ; Bollinger, J.M. ; Nishimura, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2221.

¹²² Greene, T.W. ; Wutz, P.G.M. *Protective groups in organic synthesis 3rd edition*, **1999**.

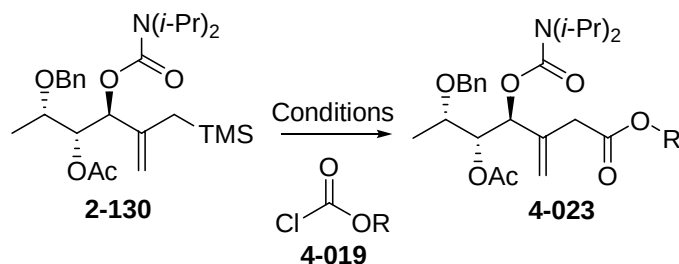


Tableau 8

Entrée	R	Conditions	Résultats
1	Me	TBAT, THF, 50°C	Décarbonylation rapide du chloroformate
2	Ph	TBAT, THF, 50°C	Désilylation lente
3	Me	TiCl ₄ , DCM, -78°C	Désilylation et débenzylation lente
4	Me	TiCl ₄ , DCM, t.a.	Désilylation et débenzylation lente
5	Me	AlCl ₃ , DCM, t.a.	Désilylation et débenzylation lente
6	Ph	AlCl ₃ , DCM, t.a.	Désilylation et débenzylation lente
7	Me	SnCl ₄ (2 équ.), ZnCl ₂ (3 équ.), DCM, t.a.	Désilylation
8	Me	BiCl ₃ , ZnI ₂ , DCM, t.a.	Désilylation lente

L'utilisation d'un « blend » SnCl₄/ZnCl₂ (entrée 7) a aussi été envisagée car un tel mélange offre une réactivité supérieure comparativement à chacun de ses composants.¹²³ De plus, on peut imaginer la complexation de tous les oxygènes riches en électrons du substrat par un acide de Lewis et l'activation du chloroformate par l'autre. Malheureusement, seul le produit de départ désilylé est observé. Enfin, les conditions décrites par J. Dubac¹²⁴ (entrée 8) pour l'acylation d'allylsilanes par de l'anhydride acétique, en présence de BiI₃ préparé *in situ*, ne donnent pas de résultats plus encourageants.

2.4.2. Avec des orthoesters.

La formylation d'allylsilanes grâce à des orthoesters est nettement plus populaire dans la littérature et est visiblement plus tolérante vis à vis des substituants de l'allylsilane.¹²⁵ La formation d'ions dialcoxy carbéniums, en présence d'acides de Lewis ou de Brønsted fournit des

¹²³ Yamamoto, H. *Lewis Acids in Organic Synthesis*, 2000, Wiley-VCH, Weinheim

¹²⁴ Le Roux, C. ; Dubac, J. *Organometallics* 1996, 15, 4646.

¹²⁵ Cambanis, A. ; Bäuml, E. ; Mayr, H. *Synthesis* 1989, 128.

électrophiles à la fois réactifs et stables¹²⁶ (certains sont même isolables) qui réagissent avec de nombreux nucléophiles (Figure 160).

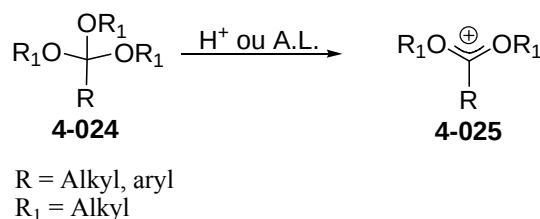


Figure 160

Ces conditions ont été testées sur le substrat **2-130** et les résultats sont rassemblés dans le Tableau 9.

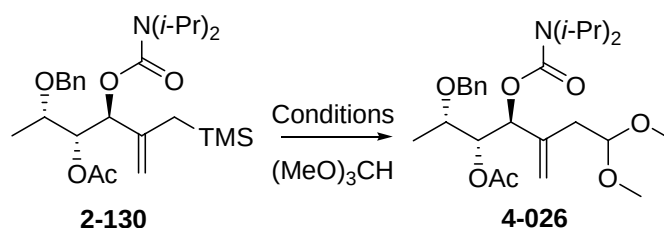


Tableau 9

Entrée	Conditions	Résultats
1	ZnCl ₂ .Et ₂ O, DCM, t.a.	Pas de réaction
2	SnCl ₄ , DCM, t.a.	Dégradation/débenzylation
3	10 % SnCl ₄ , DCM, t.a.	Dégradation
4	TiCl ₄ , DCM, t.a.	Dégradation/débenzylation
5	TMSOTf, DCM, -78°C	Pas de réaction
6	TMSOTf, DCM, t.a.	Désilylation
7	Sc(OTf) ₃ , DCM, t.a.	Désilylation lente
8	SnCl ₄ (3 équ.), ZnCl ₂ .Et ₂ O (3 équ.), DCM, t.a.	50 % de 4-026 + 50 % Désilylation
9	TiCl ₄ (3 équ.), ZnCl ₂ .Et ₂ O (3 équ.), DCM, t.a.	Dégradation
10	TiCp ₂ (OTf) ₂ , DCM, t.a.	Désilylation lente

¹²⁶ Pindur, U. ; Müller, J. ; Flo, C. ; Witzel, H. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 75.

Avec le triméthylorthoformate, les résultats sont, dans l'ensemble, très décevants. Alors qu'aucune réaction n'est observée avec des acides de Lewis faibles, comme $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou $\text{TiCp}_2(\text{OTf})_2$,¹²⁷ des acides plus forts ne conduisent qu'à la dégradation ou la désilylation du produit de départ. Seule l'utilisation d'un « blend » $\text{SnCl}_4/\text{ZnCl}_2$ (entrée 8) permet d'obtenir 50 % du produit désiré en mélange avec 50 % de produit de départ désilylé (après 4 jours à température ambiante). En vue de réduire le temps de réaction, un « blend » $\text{TiCl}_4/\text{ZnCl}_2$ est testé (entrée 9), mais sans grand succès. Différentes optimisations des conditions basées sur le mélange $\text{SnCl}_4/\text{ZnCl}_2$ n'améliorent pas non plus le rendement.

Lorsque l'on compare les entrées 2, 3 et 8 on s'aperçoit que le « blend » possède une réactivité propre puisque SnCl_4 seul dégrade le produit alors que ZnCl_2 n'est pas réactif. Cela nous renvoie aux 2 modes d'action déjà évoqués auparavant : soit la nouvelle espèce $\text{SnCl}_5 \cdot \text{ZnCl}$ possède une acidité adaptée au substrat, soit le ZnCl_2 protège temporairement celui-ci par coordination puis SnCl_4 promeut la réaction.

Vu ces résultats prometteurs, l'utilisation d'un oxocarbenium plus réactif a alors été envisagée. Les travaux de H. Meerwein¹²⁸ et U. Pindur,¹²⁶ entre autres, ont montrés que l'oxonium dérivé du 2-méthoxy-1,3-dioxolane est plus stable mais surtout plus réactif que son homologue acyclique. En effet, la tension de cycle lui procure une réactivité accrue et une vitesse d'hydrolyse plus faible.

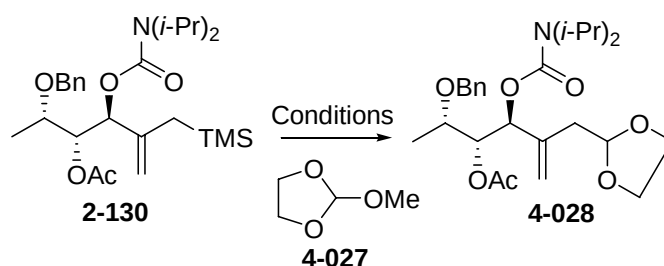


Tableau 10

Entrée	Conditions	Résultats
1	$\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, t.a.	Pas de réaction
2	$\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, reflux	96 % de 4-028 (66 % de conversion)
3	$\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CHCl_3 , reflux	50 % de 4-028 + dégradation
4	ZnCl_2 , THF, reflux	Pas de réaction

L'utilisation de 2-méthoxy-1,3-dioxolane s'avère payante puisque, en présence de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et au reflux du DCM, 96 % de l'acétal **4-028** sont isolés après 6 jours de réaction (66 % de conversion). Cependant, ce taux de conversion reste moyen et une optimisation de cette procédure a été effectuée. Étonnamment, il apparaît que quelle que soit la quantité

¹²⁷ Préparé *in situ* à partir de TiCp_2Cl_2 et AgOTf : Keith Hollis, T. ; Robinson, N.P. ; Whelon, J. ; Bosnich, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4309.

¹²⁸ Meerwein, H. *Angew. Chem.* **1955**, 67, 374. b) Meerwein, H.; Hederich, V.; Morschel, H. ; Wunderlich, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 635, 1.

d'orthoester et d'acide de Lewis introduite au départ, la réaction ne dépasse pas 66 % de conversion. L'addition d'un excès de réactifs ne fait évoluer que faiblement ce résultat. Un work-up est donc requis après 24 h de reflux et le produit de départ est recyclé, si bien qu'après 3 cycles, **4-028** est obtenu avec un rendement quasi quantitatif. Il est aussi important d'employer au moins 5 équivalents de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sinon la réaction devient très lente. On peut voir ici l'importance de la coordination du substrat avec l'acide de Lewis qui réduit la quantité disponible pour former l'oxonium. Enfin, il est préférable de préformer l'oxonium avant d'ajouter le substrat pour supprimer toute désilylation parasite du produit de départ.

Le chloroforme, ayant un point d'ébullition plus élevé que le DCM, a été testé comme solvant afin de réduire le temps de réaction (entrée 3). Hélas, il semble qu'à cette température l'oxonium se dégrade et l'on obtient rapidement une solution noire turbide. Enfin, l'utilisation de ZnCl_2 solide, plus facilement disponible en grande quantité, ne permet pas de reproduire ces bons résultats.

Au final, l'acétal **4-028** est obtenu avec 96 % de rendement (Figure 161).

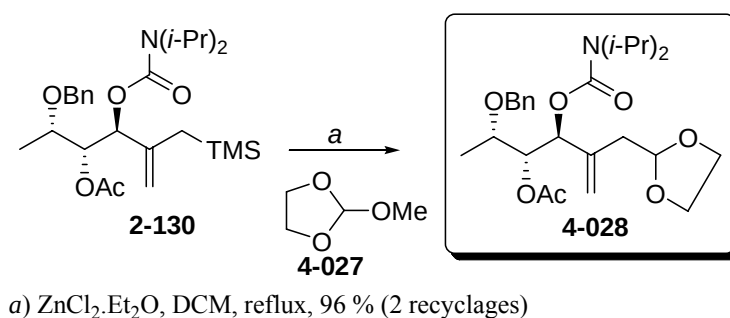


Figure 161

2.5. Fin de la synthèse du modèle.

2.5.1. Déprotection / déshydratation.

Le substrat **4-028** est ensuite soumis à un courant d'ozone à -78°C dans un mélange DCM/ MeOH (1/1) puis l'ozonide formé est réduit *in situ* par du NaBH_4 . Un mélange d'épimères **4-029a** et **4-029b** est obtenu avec 78 % de rendement (Figure 162).

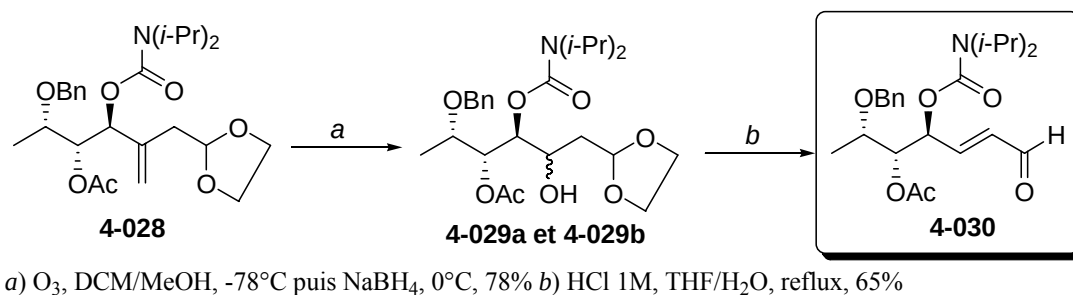


Figure 162

Le traitement d'une solution de **4-029** dans le THF par une solution aqueuse 1 M d'HCl permet de réaliser la déprotection de l'acétal et la déshydratation concomitante du β -hydroxyaldéhyde généré *in-situ* pour fournir l'énal **4-030** avec 65 % de rendement. Vu la sensibilité générale des β -hydroxyaldéhydes qui ont tendance, entre autres, à dimériser ou s'isomériser en hydroxycétone,¹²⁹ on peut considérer que ce processus est relativement efficace (d'autant plus que seul l'isomère *trans* est obtenu).

2.5.2. L'oxydation de Corey.

De nombreuses procédures sont décrites dans la littérature pour oxyder un aldéhyde α,β -insaturé en acide ou ester correspondant.¹³⁰ Cependant, dans un souci d'efficacité maximum, les conditions décrites par Corey¹³¹ nous sont apparues comme étant les plus intéressantes. En effet, le traitement d'un alcool allylique ou d'un aldéhyde α,β -insaturé par du MnO_2 , en présence de KCN permet de générer un cyanure d'acyle qui peut réagir avec un alcool ou une amine présente dans le milieu. Le mécanisme de cette réaction est détaillé à la Figure 163. L'alcool allylique **4-031** est d'abord oxydé en aldéhyde par le MnO_2 puis le KCN s'additionne pour fournir la cyanohydrine **4-034** qui peut être oxydée à son tour en cyanure d'acyle. Enfin, un nucléophile, qui peut être utilisé comme solvant, s'additionne pour générer le carbonylé **4-032**.

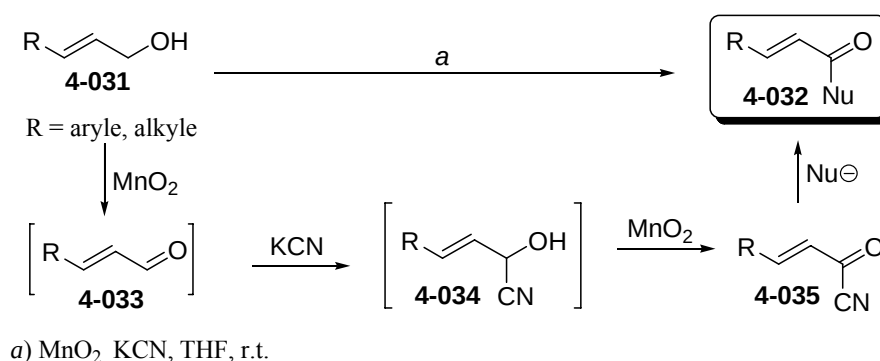


Figure 163

Cette réaction possède de nombreux avantages. Tout d'abord, seuls les alcools allyliques sont oxydés et le MnO_2 est très tolérant vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels, ce qui a permis le développement de processus TOP¹³² (*Tandem oxidation processes*). Ensuite, une simple filtration en fin de réaction permet d'éliminer l'excès de MnO_2 (souvent 20 équ.) et d'obtenir un produit pur. Enfin, et c'est là que réside son intérêt principal pour notre synthèse, le cyanure d'acyle formé intermédiairement peut être considéré comme un ester activé et donc être utilisé comme tel. C'est pourquoi, une réaction tandem d'oxydation / macrocyclisation a été

¹²⁹ Cloux, R. ; Schlosser, M. *Helv. Chim. Acta.* **1984**, 67, 1470. b) Evans, P. ; Leffray, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7973. c) Craig, D. ; Daniels, K. ; Mackenzie, A.R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7973. d) Kern, W. ; Spittler, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4347. e) Siedlecka, R. ; Skarzewski, J. ; Miochowski, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2177. f) Ogura, K. ; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 26, 2681.

¹³⁰ Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, **1989**, VCH publishers, New York.

¹³¹ Corey, E. J. ; Gilman, N. W. ; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5616.

¹³² Taylor, R. J. K. ; Reid, M. ; Foot, J. ; Raw, S. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 851.

envisagée. Si le substrat possède l'alcool requis en C17 de la (+)-Aspiciline, une macrolactonisation peut être effectuée en même temps que l'oxydation (Figure 164).

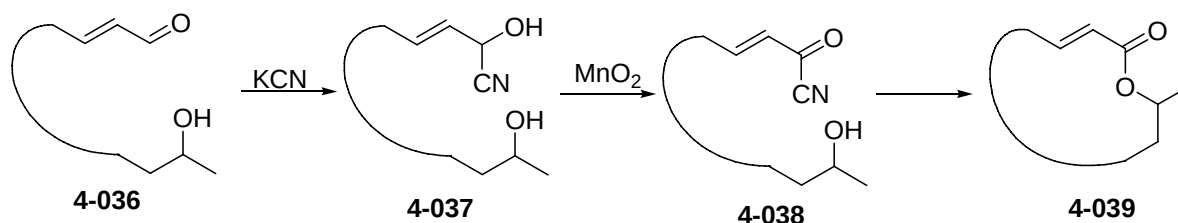


Figure 164

2.5.3. Utilisation.

L'isopropanol a été choisi comme électrophile afin de mimer l'alcool secondaire présent dans la (+)-Aspiciline. Afin de vérifier la faisabilité de cette réaction, 20 équ. de MnO_2 et 5 équ. de KCN sont ajoutés à une solution d'énal **4-030** dans l'isopropanol, puis la solution est agitée 12 heures à température ambiante. Après filtration et une rapide chromatographie sur gel de silice, l'ester α,β -insaturé **4-001** est isolé avec 72 % de rendement (Figure 165).

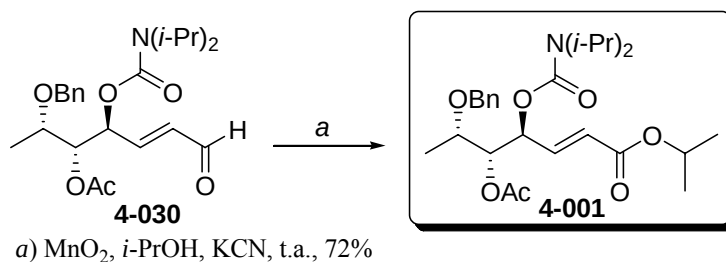
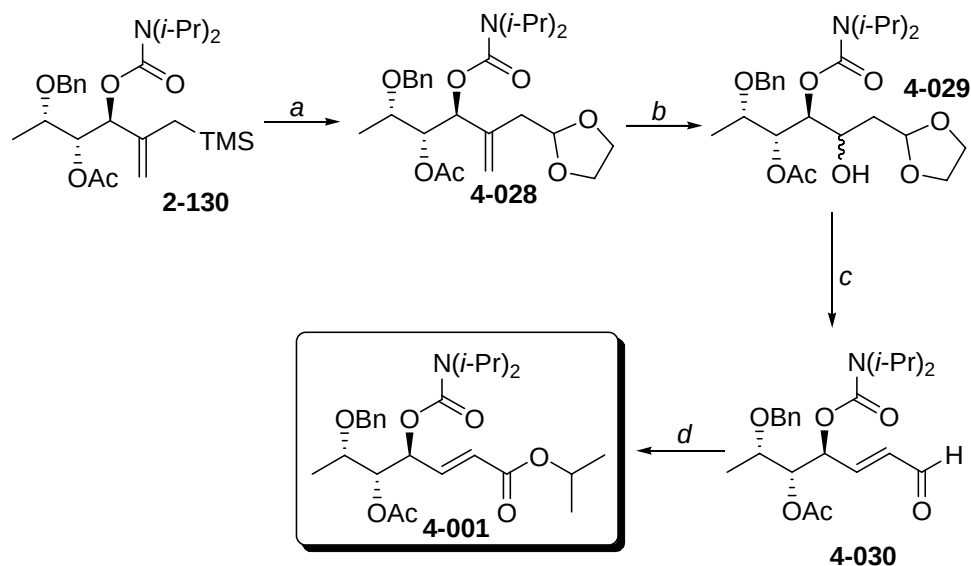


Figure 165

Ce résultat est d'autant plus intéressant que très peu d'exemples d'oxydation en présence d'alcools secondaires sont décrits dans la littérature¹³² et que des rendements assez faibles sont souvent déplorés.

2.6. Conclusion

La conversion de l'allylsilane **2-130** en ester α,β -insaturé **4-001** a donc été réalisée en 4 étapes et avec 35 % de rendement (Figure 166). De plus, notre stratégie permet d'envisager une macrocyclisation élégante en même temps que l'oxydation au MnO_2 , ce qui n'a jamais été décrit auparavant. Avec ces résultats en main, la synthèse totale de la (+)-Aspiciline a été entreprise.



a) 2-méthoxy-1,3-dioxolane, ZnCl₂·Et₂O, DCM, 96% b) O₃, DCM/MeOH puis NaBH₄, 0°C, 78%
 c) HCl_{aq}, 1M, THF, reflux, 65% d) MnO₂, KCN, *i*-PrOH, t.a., 72%.

Figure 166

3. Synthèse totale de la (+)-Aspiciline.

3.1. Rétrosynthèse.

La transposition de la méthodologie développée au chapitre 2 et du travail exposé ci-dessus, nous conduisent à proposer la rétrosynthèse schématisée à la Figure 167. La macrolactone sera construite par une réaction tandem d'oxydation/macrocyclisation ou, si les résultats ne sont pas satisfaisants, par une macrocyclisation de Yamaguchi.

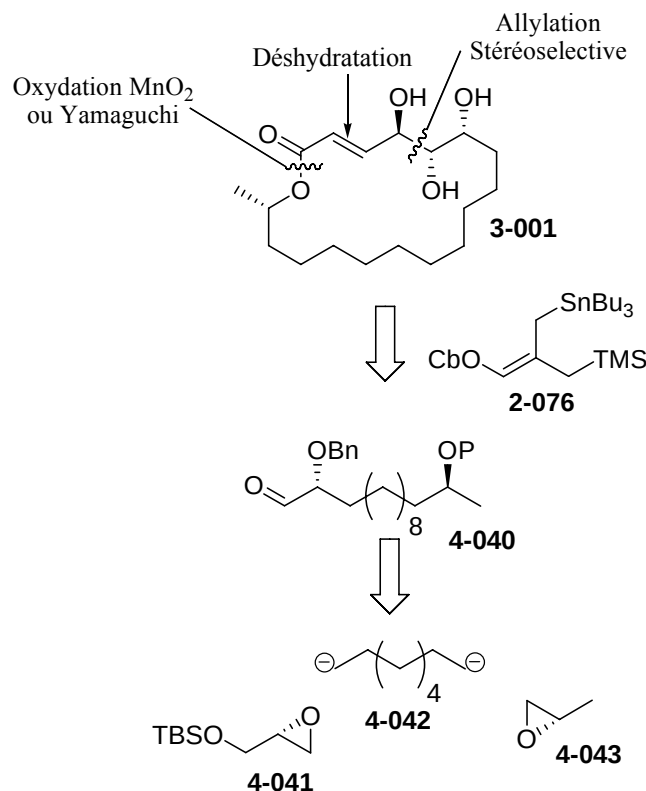


Figure 167

L'ester α,β -insaturé sera obtenu par déshydratation de l'alcool en β et le triol *syn-anti* sera construit par allylation diastéréosélective de l'aldéhyde **4-040** approprié. La préparation de cet aldéhyde sera réalisée par condensation d'un équivalent synthétique du dianion **4-042** sur, d'une part, le (S)-Oxyde de propylène **4-043** et, d'autre part, sur le TBS éther du (S)-Glycidol **4-041**.

Etant donné que le but de cette synthèse est avant tout de démontrer l'utilité de l'allylstannane **2-076**, le choix de prendre les centres chiraux C6 et C17 dans le pool chiral permet a priori d'éviter un certain nombre de problèmes. De plus le (S)-Oxyde de propylène et le (S)-glycidol sont relativement bon marché et accessibles en grande quantité.

3.2. Préparation de l'aldéhyde 4-040.

3.2.1. Ester pivalique.

Le Grignard dérivé du bromure commercial **4-044** est additionné goutte à goutte sur une suspension de CuCN et de (S)-oxyde de propylène¹³³ dans le THF à -15°C . L'alcool **4-045** est obtenu proprement, avec 85 % de rendement, puis est protégé sous forme d'ester pivalique (Figure 168). Ce groupe protecteur, très robuste, permettra une déprotection « one pot » lors de la réduction du carbamate et de l'acétate.

¹³³ Gentiment offert par Rhodia.

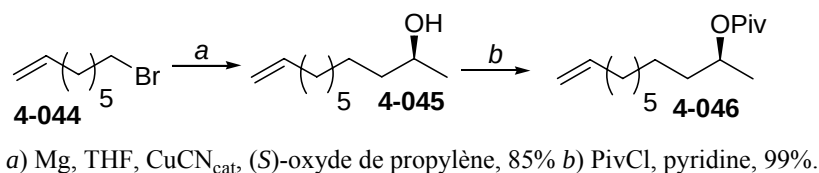


Figure 168

L'hydroboration de la double liaison est ensuite effectuée par du 9-BBN dans le THF puis le borane correspondant est traité par du brome¹³⁴ à l'abri de la lumière, pour fournir, avec un rendement modeste, le bromure **4-047** (Figure 169).

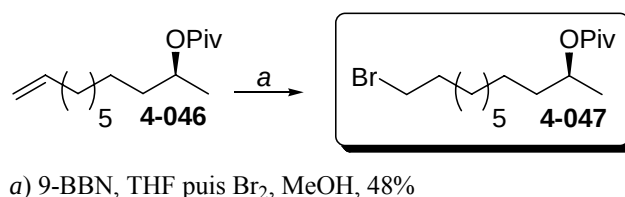
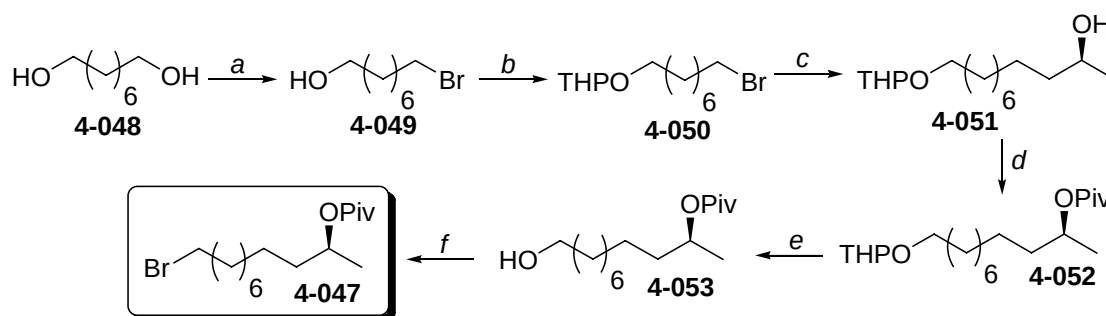


Figure 169

Bien que **4-047** soit obtenu avec un rendement global satisfaisant, une synthèse alternative, moins onéreuse¹³⁵, a été développée. La monobromation sélective du diol **4-048** est réalisée grâce à de l'HBr aqueux dans du toluène au reflux¹³⁶ (Figure 170). Ces conditions permettent une sorte d'extraction en continu du produit monobromé **4-049** qui est soluble dans le toluène tandis que le diol de départ n'est soluble que dans l'eau.



a) HBr_{aq}, Tol., reflux, 99% b) DHP, APTS, Et₂O, 99% c) Mg, THF, CuCN_{cat}, (S)-oxyde de propylène, 89% d) PivCl, pyridine, 99% e) CAN, tampon borate, MeCN, 91% f) CBr₄, PPh₃, DCM, 95%

Figure 170

L'alcool primaire **4-049** est ensuite protégé sous forme de THP puis le Grignard correspondant est ajouté goutte à goutte sur une suspension de CuCN et de (S)-oxyde de propylène dans le THF à -15°C. L'alcool **4-051** est obtenu avec 89 % de rendement. Il est ensuite protégé sous forme d'ester pivalique. Le THP est hydrolysé par une quantité catalytique

¹³⁴ Brown, H.C. ; Lane, C.F. *Tetrahedron* **1988**, 44, 2763.

¹³⁵ Prix pour 1 g de bromure **4-044** : 27€ / prix pour 1 g de diol **4-048** : 0.88 €.

¹³⁶ Chong, J.A.; Heuft, M.A.; Rabbat, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5837.

de CAN¹³⁷ en présence d'un tampon borate pour fournir **4-053** avec 91 % de rendement. Une dernière étape permet de former le bromure **4-047** avec 95 %. La grande différence de prix entre le bromure **4-044** et le diol **4-048**, ainsi que les très bons rendements obtenus, justifient l'utilisation de cette seconde approche pour fournir des quantités appréciables de **4-047**.

Le TBS éther du (S)-glycidol **4-041** est ensuite préparé, bien que ce produit soit commercial (Figure 171). Pour cela, une solution de (S)-glycidol est traitée par du TBSCl et de l'imidazole en présence d'une quantité catalytique de DMAP. Après distillation, **4-041**, une huile très odorante, est obtenu avec 75 % de rendement.

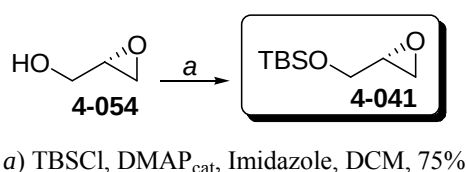


Figure 171

L'étape suivante consiste à condenser le Grignard, formé au départ du bromure **4-047**, sur le dérivé glycidique **4-041** en présence de cuivre (I).

Tout d'abord, le Grignard dérivé de **4-047** est préparé dans du THF puis est ajouté goutte à goutte à une solution de **4-041**, contenant une quantité catalytique de cuivre (I), dans le THF (Tableau 11). Plusieurs sources de cuivre ont été testées, mais dans tous les cas, l'époxyde est récupéré accompagné du produit de départ débromé **4-056** (entrées 1, 2 et 3).

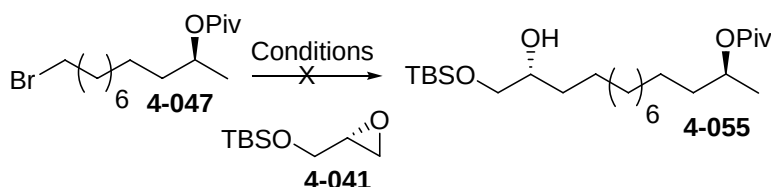
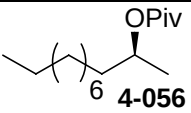


Tableau 11

Entrée	Conditions	Résultats
1	Mg, THF puis CuCN (0.2 équ.), -15°C	 4-056
2	Mg, THF puis CuI (0.2 équ.), -15°C	 4-056
3	Mg, THF puis CuBr.Me ₂ S (0.2 équ.), -15°C	 4-056

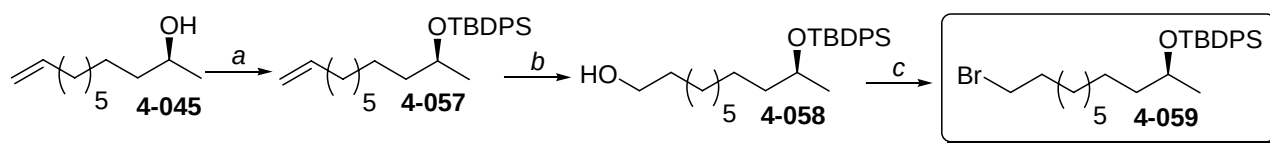
¹³⁷ Markó, I. E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 3207. b) Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1799.

4	$t\text{-BuLi}$ (2 équ.), THF puis CuCN (0.2 équ.), -15°C	
---	--	---

Ne sachant pas si ce résultat est dû à un manque de réactivité du Grignard ou à un quench interne (même s'il n'y a pas réellement de proton acide), la préparation du lithien a aussi été étudiée. Ainsi, 2 équivalents de $t\text{-BuLi}$ sont ajoutés à **4-047** (entrée 4) puis la solution obtenue est utilisée pour alkyler l'époxyde **4-041**, en présence de CuCN . Une fois de plus, le produit **4-056** est obtenu majoritairement.

3.2.2. TBDPS éther.

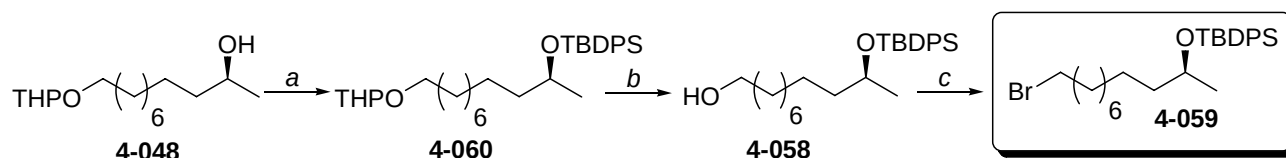
La décision a alors été prise de changer le groupement protecteur, étant donné que c'est la seule fonctionnalité présente sur le substrat et donc, la seule source potentielle de problème. L'alcool **4-045** est protégé sous forme de TBDPS éther puis est soumis à une hydroboration/oxydation pour générer **4-058** (Figure 172). Ce groupement protecteur est choisi en raison de sa grande inertie vis-à-vis des acides de Lewis et donc du SnCl_4 . Le bromure **4-059** est obtenu avec 92 % de rendement par bromation avec du CBr_4 et de la triphényle phosphine.



a) TBDPSCl , DMAP_{cat} , Imidazole, DCM, 99% b) 9-BBN, THF, reflux puis NaOH , H_2O_2 , 90% c) CBr_4 , PPh_3 , DCM, 92%.

Figure 172

De façon similaire à ce qui a été décrit pour le dérivé pivalique **4-047**, une alternative plus économique a aussi été développée (Figure 173). Le composé **4-048**, déjà décrit, est protégé sous forme de TBDPS éther puis le THP est hydrolysé en conditions acides. Enfin, le bromure **4-059** est obtenu par conversion de l'alcool en brome avec 82 % de rendement.



a) TBDPSCl , Imidazole, DMAP_{cat} , DCM, 99% b) APTS, MeOH, 99% c) CBr_4 , PPh_3 , DCM, 82%

Figure 173

Cette fois, la condensation du Grignard dérivé de **4-059** avec l'époxyde **4-041**, en présence d'une quantité catalytique du complexe $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$,¹³⁸ ne pose pas de difficulté notable, si ce n'est la suppression d'un produit secondaire lors de la purification (Figure 174). En effet,

¹³⁸ Bonini, C. ; Chiummiento, L. ; Lopardo, M. ; Pullez, M.; Colobert, F.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2695.

l'adduit **4-061** reste contaminé par 10 à 15 % d'une impureté dérivée de l'époxyde, même après 2 h sous vide à 50°C (conditions dans lesquelles **4-041** peut être distillé).

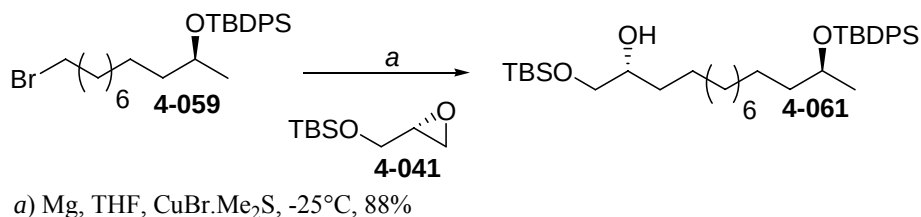


Figure 174

Si l'on s'en réfère aux observations faites par Solladié,¹³⁸ il pourrait s'agir de la bromohydrine obtenue par ouverture de l'époxyde **4-041** par un ion bromure. Il est aussi important de souligner qu'une grande attention doit être portée à la pureté de **4-041**. La présence, même en faibles quantités de TBSCl ou d'une autre impureté entraîne une rapide dégradation du complexe CuBr.Me₂S lorsqu'il est mis en suspension dans une solution de **4-041** dans le THF.

3.2.3. Obtention de 4-040.

L'alcool secondaire est protégé sous forme d'éther benzylique, en conditions acides, puis le TBS est clivé sélectivement par du TBAF (Figure 175) pour fournir **4-063** avec 99 % de rendement. D'autres conditions ont aussi été testées, telles que le traitement par du BF₃.Et₂O ou par de l'acide acétique glacial, mais aucune ne donne un rendement aussi bon que l'addition très lente d'une solution de TBAF, avec un pousse seringue, sur une solution de **4-063** dans le THF.

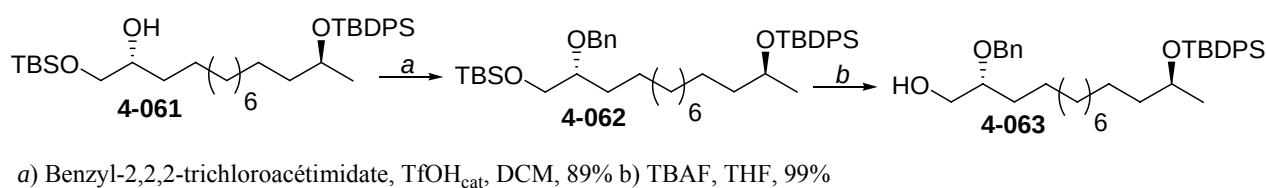


Figure 175

Pour former l'aldéhyde **4-040**, une étape d'oxydation est requise. L'utilisation de PCC a tout d'abord été envisagée (Tableau 12, entrée 1) mais il s'est avéré que le traitement de l'alcool **4-063** par le réactif de Dess-Martin¹³⁹ permet d'obtenir **4-040** bien plus efficacement, avec 89 % de rendement (entrée 2).

¹³⁹ Préparé par F. Lucaccioni selon : Frigerio, M. ; Santagostino, M. ; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537.

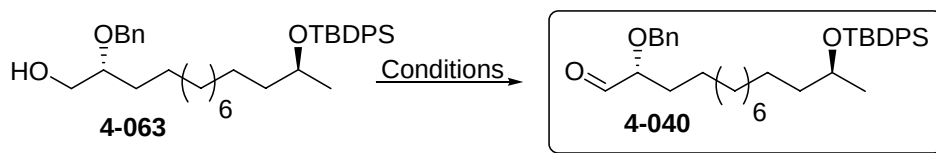


Tableau 12

Entrée	Conditions	Résultats
1	PCC, Célite, DCM, t.a.	53 %
2	Dess-Martin, DCM, t.a.	89 %

Au final, 8 étapes sont nécessaires pour synthétiser l' α -benzyloxyaldéhyde **4-040** avec un rendement global de 50 %. Une procédure alternative a aussi été développée. Elle donne accès à des quantités substantielles de **4-040** à moindres coûts. L'excès énantiomérique de cet aldéhyde a été évalué supérieur à 94.4 % par HPLC chirale.

3.2.4. Allylation avec **2-076**.

Grâce aux optimisations intensives décrites au chapitre 2, l'allylation de l'aldéhyde **4-040** par l'allylstannane **2-076**, en présence de SnCl_4 , a tout de suite donné des résultats satisfaisants (Tableau 13).

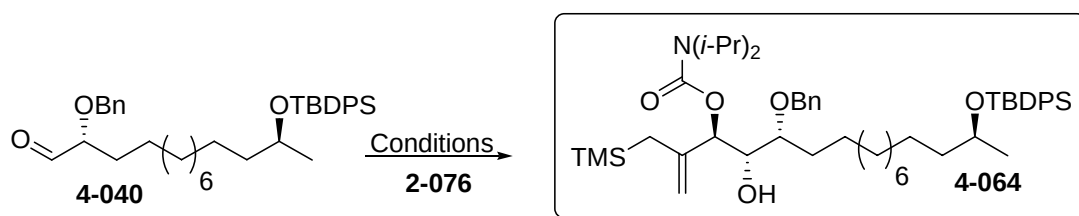


Tableau 13

Entrée	Conditions	Résultats
1	SnCl_4 (1 équ.), DCM (2.3×10^{-2} M), -78°C (sur 5 g)	69 %
2	SnCl_4 (1 équ.), DCM (2.3×10^{-3} M), -100°C (sur 100 mg)	85 %

En effet, le traitement d'une solution de **2-076** dans le DCM par 1 équivalent de SnCl_4 à -78°C suivi de l'addition d'une solution, refroidie à -78°C, d'aldéhyde dans le DCM permet d'obtenir, après purification, 69 % du triol *syn-anti* **4-064** (entrée 1). Même si ce résultat est très satisfaisant, une optimisation a été conduite. Or, une plus grande dilution et une plus faible température semblent bénéfiques (cf. chapitre 2) et c'est pourquoi les conditions de l'entrée 2 sont expérimentées. Ainsi, en utilisant d'une solution diluée 10 fois et un bain refroidissant Et_2O / azote liquide, le rendement atteint 85 % car cela permet de réduire substantiellement la migration du trichloroétain au pied du carbamate. Cependant, ces conditions sont difficilement

applicables à l'échelle d'un gramme de substrat. En effet, 750 ml de DCM sont alors requis et le contrôle de la température, absolument crucial, n'est plus chose aisée.

3.2.5. Application de la synthèse modèle.

L'application du schéma synthétique développé sur le modèle peut ensuite être transposée à **4-064**. Celui-ci est donc acétylé par de l'anhydride acétique dans la 2,6-lutidine en présence de DMAP, avec un rendement quantitatif (Figure 176) puis est condensé sur le 2-méthoxy-1,3-dioxolane en présence de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

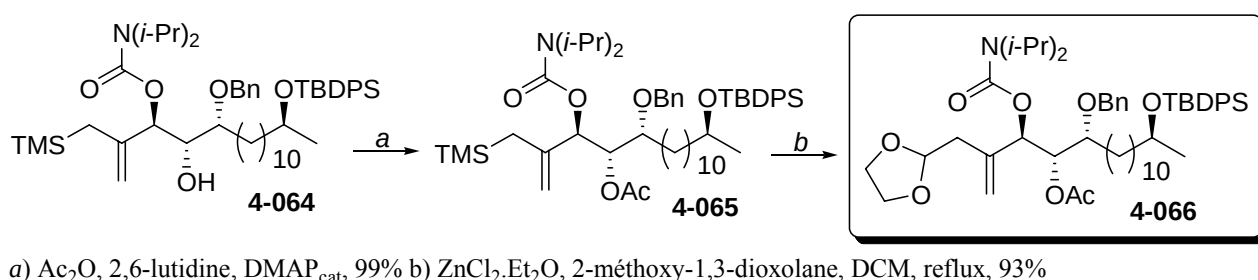


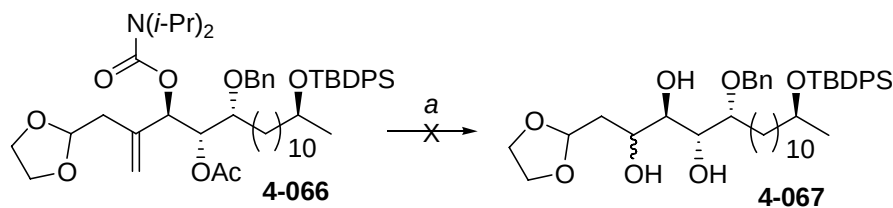
Figure 176

Comme dans le cas du modèle, le taux de conversion atteint 66 % puis la réaction n'évolue plus. Un work-up est alors requis et le produit de départ est recyclé. Après 3 cycles de réaction/ recyclage, **4-066** est obtenu avec un rendement quasi quantitatif.

4-066 est ensuite soumis à un courant d'ozone à -78°C puis le brut réactionnel est traité par du LiAlH_4 , d'abord à 0°C pour réduire l'ozonide, puis au reflux du THF pour cliver l'acétate et le carbamate dans la même étape (Figure 177). L'utilisation de LiAlH_4 au reflux du THF constitue la meilleure, et malheureusement la seule, solution connue pour enlever le diisopropylcarbamate comme l'avait démontré B. Leroy lors de ses travaux de thèse.¹⁴⁰ A l'origine choisi par D. Hoppe pour sa stabilité dans les conditions d'allyltitanation, ce manque de réactivité devient un problème lorsqu'il s'agit de s'en débarrasser. B. Leroy avait déjà été confronté à la forte inertie de ce groupement protecteur, ce qui l'avait poussé à utiliser une version modifiée plus facilement hydrolysable.

Il avait aussi démontré que la présence d'un oxygène à côté du substituant diisopropylcarbamate était bien souvent salutaire. En effet, la réduction est plus efficace lorsque l'hydrure est amené à proximité du carbamate par chélation ou formation de l'alcoolate de lithium. Dans notre cas, la cétone réduite, l'acétate qui est déprotégé à 0°C , ou même l'éther benzylique (très bon chélateur) peuvent assurer ce rôle.

¹⁴⁰ Leroy, B. *Thèse de doctorat*, 2001, UCL.

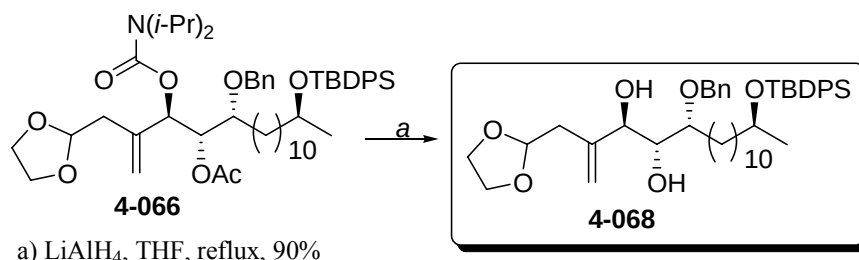


a) O_3 , DCM, $-78^\circ C$ puis $LiAlH_4$, THF, reflux

Figure 177

Hélas, si l'ozonolyse semble se faire proprement, la réduction, quant à elle, ne se passe pas comme prévue et, même après un reflux prolongé, le carbamate n'est pas réduit. Le traitement du diol, obtenu intermédiairement, par du $LiAlH_4$ au reflux du THF ne permet pas non plus de réduire le carbamate.

La déprotection du carbamate est alors testée directement sur le substrat **4-066** (Figure 178) et donne de façon inattendue le diol **4-068** avec 90 % de rendement.

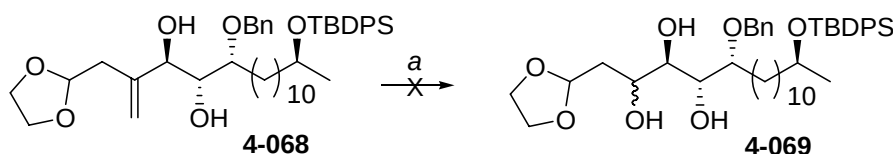


a) $LiAlH_4$, THF, reflux, 90%

Figure 178

Il semble donc que la présence d'un alcool permette la réduction alors que deux fonctions hydroxyles adjacentes l'inhibent. Aucun rationnel n'est proposé pour ce phénomène pour le moins surprenant.

Le composé **4-068** est alors engagé dans une ozonolyse. Cependant, même après 1 heure de réaction, le produit de départ est récupéré inchangé. Nous n'avons jamais vu la moindre trace de cétone ou d'ozonide (Figure 179). Ce résultat est plutôt surprenant car de nombreux exemples d'ozonolyse d'alcools allyliques existent dans la littérature.¹⁴¹



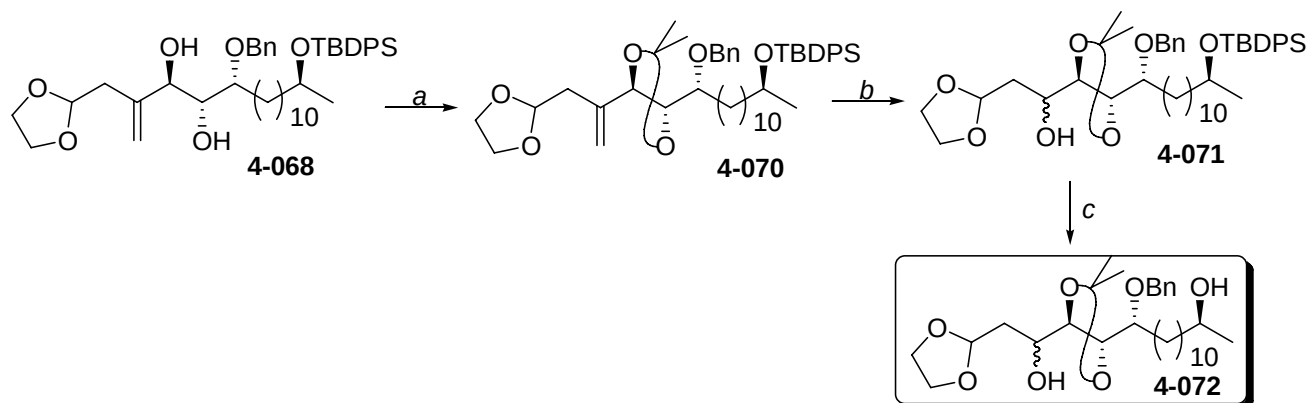
a) O_3 , DCM/MeOH, $-78^\circ C$ puis $NaBH_4$, $0^\circ C$

Figure 179

Pour palier ce problème, il a été décidé de protéger le diol **4-068** sous forme de dioxolane **4-070**. Celui-ci est obtenu avec 95 % de rendement en utilisant du PPTS dans le

¹⁴¹ Roush, W.R. ; Hoong, L.K. ; Palmer, M.A.J. ; Park, J.C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4109.

2,2-diméthoxypropane. Il est ensuite soumis à une ozonolyse, suivie d'une réduction *in situ* de l'ozonide par du NaBH₄, pour fournir **4-071** avec 92 % de rendement (Figure 180).



a) (MeO)₂CMe₂, PPTS, THF, 95% b) O₃, DCM/MeOH, -78°C puis NaBH₄, 0°C, 92% c) TBAF, THF, reflux, 70%
Figure 180

Enfin, le TBDPS est clivé par du TBAF au reflux du THF, sans difficultés, pour générer le composé **4-072** avec 70 % de rendement.

3.2.6. Déprotection / déshydratation.

La déprotection/ déshydratation « one pot » de l'acétal **4-072** est ensuite étudiée et les résultats sont résumés dans le Tableau 14.

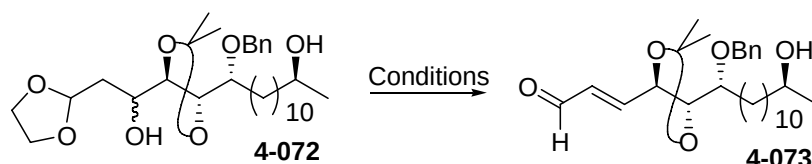
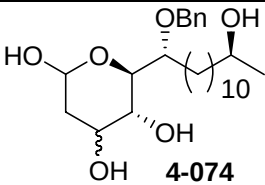


Tableau 14

Entrée	Conditions	Résultats
1	APTS, acétone, t.a.	Structure inconnue
2	PPTS, acétone, reflux.	Pas de réaction
3	HCl _{aq} 1 M, THF, t.a.	 4-074
4	HCl _{aq} 12 M, THF, t.a., 5 min.	 4-074

5	H ₃ PO ₄ , THF, t.a., 5 min.	
6	I ₂ , acétone, t.a.	Dégradation
7	CuSO ₄ , NaI, acétone, reflux.	Dégradation

Tout d'abord, l'utilisation d'APTS dans l'acétone (entrée 1) conduit à la formation rapide d'un produit de structure inconnue ne présentant aucune caractéristique d'un aldéhyde.

Des conditions plus douces, employant du PPTS, ont aussi été utilisées (entrée 2) mais dans ce cas aucune réaction n'est observée et le produit de départ est récupéré intact. Le protocole utilisé avec succès par P. Grieco¹⁴² pour déprotéger un cétal en présence d'un dioxolane (entrée 3) n'apporte aucune sélectivité et le produit cyclique **4-074** est obtenu avec un rendement modeste. De même, la combinaison d'une quantité catalytique d'acide fort (entrées 4 et 5) et d'un temps de réaction faible, pour jouer sur la différence de vitesse d'hydrolyse, ne conduit qu'à **4-074**. Enfin, l'utilisation d'iode moléculaire¹⁴³ (entrée 6) ou préparé *in situ*¹⁴⁴ (entrée 7) ne conduit qu'à un mélange de nombreux produits non identifiés mais ne possédant pas de fonction aldéhyde.

Bien entendu, d'autres conditions existent pour déprotéger un acétal en conditions douces¹²² et il est possible d'envisager la conversion du produit **4-074** au coût d'un certain nombre d'étapes supplémentaires. Mais, pour conserver une certaine élégance et efficacité dans la synthèse, l'option qui consiste à repenser la nature des groupes protecteurs plutôt qu'à procéder à des ajustements fonctionnels, a été choisie.

3.2.7. Deuxième choix de groupements protecteurs.

Le composé **4-064** est traité par une solution de LiAlH₄ dans du THF au reflux pour fournir le diol **4-075** avec un rendement quantitatif (Figure 181). La stabilité de l'allylsilane est remarquable dans ces conditions.

¹⁴² Grieco, P.A. ; Yookoyama, Y. ; Withers, G.P. ; Okuniewicz, F. ; Wang, C.-L. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4178.

¹⁴³ Sun, J. ; Dong, Y. ; Cao, L. ; Wang, X. ; Wang, S. ; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8932.

¹⁴⁴ Bailey, A.D. ; Cherney, S.M. ; Anzalone, P.W. ; Anderson, E.D. ; Ernat, J.J. ; Mohan, R.S. *Synlett* **2006**, 2, 215.

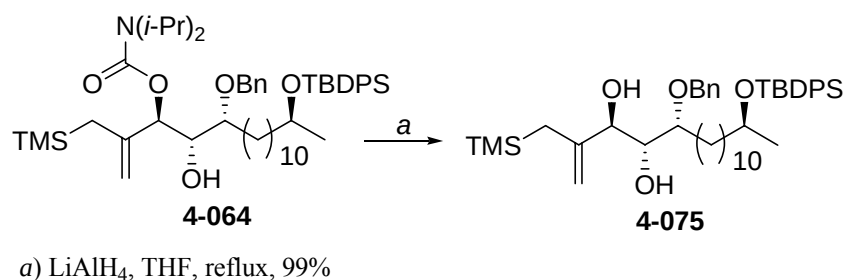


Figure 181

En vue d'une déprotection finale de tous les groupements protecteurs en une étape, l'introduction de deux éthers benzyliques supplémentaires a été étudiée. Pour cela, le composé **4-075** est soumis à différentes procédures de benzylation qui sont exposées dans le Tableau 15.

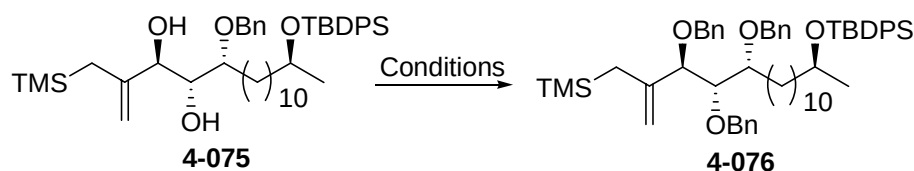


Tableau 15

Entrée	Conditions	Résultats
1	BnBr, Ag_2O , DCM, t.a.	Dégradation
2	Benzyl-2,2,2-trichloroacétimide, TfOH_{cat} , DCM, t.a.	Pas de réaction
3	NaH puis BnBr, TBAI, THF, t.a.	 4-077
4	BnBr/THF (1/2), TBAI puis NaH	79 %

Tout d'abord, l'utilisation d'oxyde d'argent en présence de BnBr (entrée 1) ne donne pas de résultat satisfaisant probablement à cause du caractère acide de Lewis du sel d'argent qui engendre la décomposition de l'allylsilane. Les conditions de benzylation par le benzyl-2,2,2-trichloroacétimide en présence d'une quantité catalytique d'acide triflique ne sont guère plus concluantes et le produit de départ est récupéré. La déprotonation par du NaH suivie de l'ajout de BnBr et de TBAI (entrée 3) promeut la désilylation du produit de départ et **4-077** est obtenu. On rejoint ici les travaux effectués par R. Dumeunier¹⁴⁵ dans notre laboratoire. Ses travaux ont démontré qu'il est possible d'activer un allylsilane possédant un alcool libre simplement par déprotonation et de le faire réagir ensuite avec un électrophile. Le mécanisme proposé invoque la formation d'un complexe ate cyclique par attaque de l'alcoolate sur le TMS. Ce mécanisme peut être adapté pour expliquer l'obtention de **4-077** (Figure 182).

¹⁴⁵ Dumeunier, R. *Thèse de doctorat*, **2003**, UCL

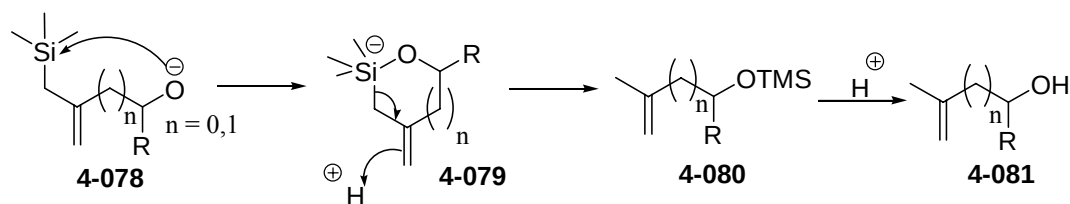
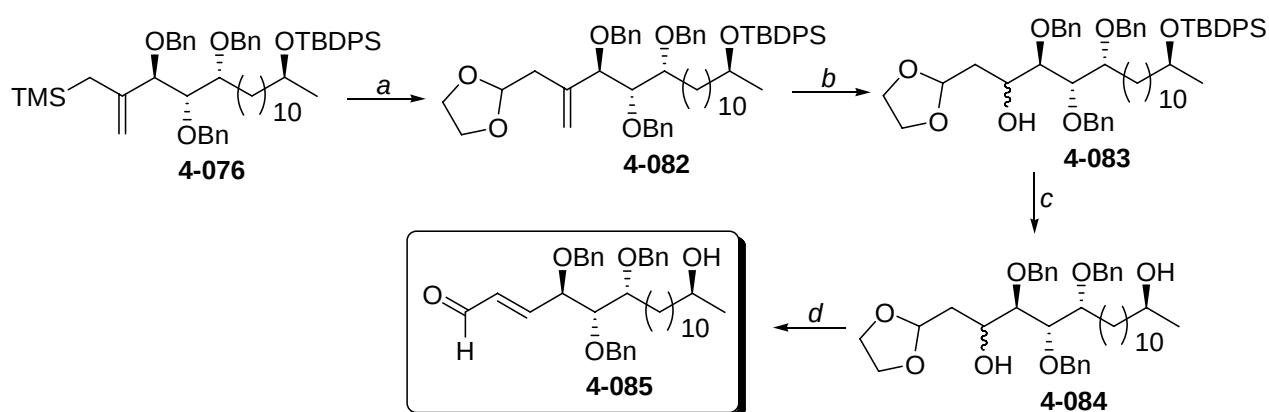


Figure 182

Dans ce cas, l'électrophile est un proton apporté par le work-up acide et le TMS éther est facilement hydrolysé dans ces conditions. Ce problème peut être contourné en préparant une solution de **4-075** et de TBAI, dans un mélange THF/BnBr (2/1), puis en additionnant le NaH par portions. Ainsi, l'alcoolate est directement capturé par le BnBr et **4-076**, contaminé par une petite quantité de produit désilylé **4-077**, est obtenu avec un rendement de 79 % (entrée 4).

3.2.8. Application de la synthèse modèle bis.

La séquence développée sur le substrat modèle est ensuite appliquée à **4-076** (Figure 183). L'introduction de l'acétal est accomplie par réaction de Sakurai avec le 2-méthoxy-1,3-dioxolane, en présence de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, pour fournir, après 2 recyclages, le produit **4-082** avec un rendement quasi quantitatif.



a) $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 2-méthoxy-1,3-dioxolane, DCM, reflux, 99% b) O_3 , DCM/THF, -78°C puis NaBH_4 , 0°C , 88% c) TBAF, THF, reflux, 99% d) APTS, acétone, 65%

Figure 183

Une ozonolyse suivie de la réduction *in situ* de l'ozonide par du NaBH_4 permet d'accéder à **4-083**, puis le TBDPS éther est clivé par du TBAF dans du THF au reflux. L'étape de déprotection / déshydratation, si problématique avec le dioxolane **4-072**, est réalisée sans difficulté en traitant une solution de **4-084** dans l'acétone par de l'APTS, tout d'abord à température ambiante pour former l'aldéhyde, puis à 40°C pour le déshydrater. L'intermédiaire clef **4-085**, prêt à être engagé dans la réaction de macrocyclisation, est enfin accessible.

3.2.9. Macrocyclisation.

Les études préliminaires effectuées sur le substrat modèle **4-030** (Φ 2.5.3) ont prouvé qu'il était possible d'oxyder l'aldéhyde dans les conditions de Corey et de piéger le cyanure d'acyle formé intermédiairement par un alcool secondaire. La transposition de cette réaction au composé **4-085** doit permettre d'établir le macrocycle en une seule étape. Les essais réalisés sur cette transformation sont exposés dans le Tableau 16.

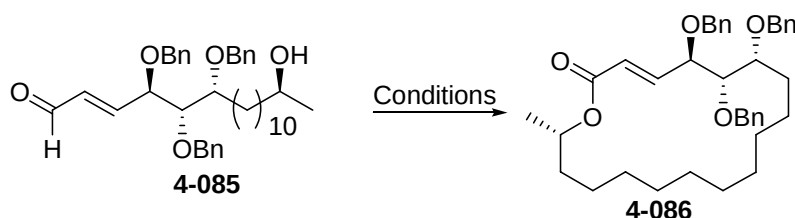


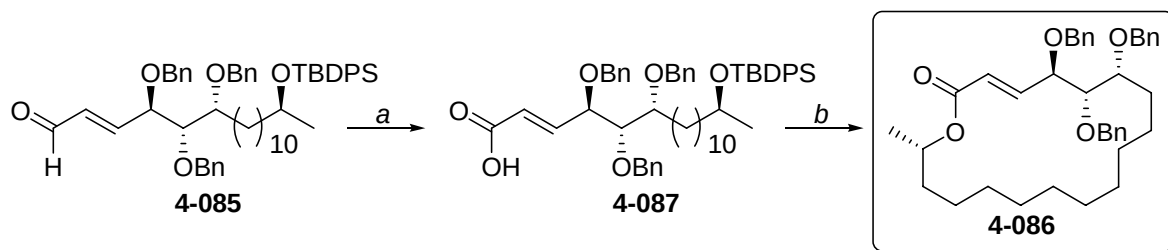
Tableau 16

Entrée	Conditions	Résultats
1	MnO ₂ , KCN, DCM, t.a.	Pas de 4-086
2	MnO ₂ , KCN, Tol., reflux	dégradation
3	MnO ₂ , KCN, Tol., t.a. puis DMAP, Tol., reflux	18 %

Tout d'abord, une solution de **4-085** dans le DCM est traitée par 20 équivalents de MnO₂ et 5 équivalents de KCN. Après 12 heures, le produit de départ a totalement disparu mais aucun macrocycle n'est formé. On peut supposer que l'énal **4-085** est effectivement oxydé en cyanure d'acyle mais que celui-ci manque de réactivité pour promouvoir la macrocyclisation. En effet, si l'on examine les conditions utilisées dans les synthèses déjà décrites pour réaliser la macrocyclisation de Yamaguchi, on s'aperçoit que l'anhydride mixte, formé grâce au chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle, ne réagit qu'en présence de 5 équivalents de DMAP et au reflux du toluène. Il semble alors évident que les conditions utilisées sont beaucoup trop douces. Le remplacement du DCM par du toluène (entrée 2) permet de chauffer le mélange réactionnel à 110°C, mais dans ce cas une rapide dégradation est observée. Une réaction en deux temps est alors effectuée : **4-085** est dissous dans du toluène puis 20 équivalents de MnO₂ et 5 équivalents de KCN sont ajoutés et le mélange est agité 12 h à température ambiante. Lorsque tout le produit de départ est consommé, le MnO₂ et le KCN en excès sont filtrés sous argon, puis la solution limpide obtenue est ajoutée en 2 heures sur une solution de DMAP (5 équivalents) dans du toluène au reflux. Après work-up et chromatographie sur gel de silice, 18 % de macrocycle **4-086** sont obtenus.

Pour la première fois, une oxydation dans les conditions de Corey est combinée avec une macrocyclisation et la lactone **4-086** est obtenue en une seule étape. Cependant, le rendement reste modeste et une solution alternative a du être développée.

Pour cela, l'aldéhyde **4-085** est oxydé dans les conditions de Pinnick¹⁴⁶ pour fournir le seco-acide **4-087** avec 96 % de rendement (Figure 184). Ensuite, l'utilisation des conditions de Yamaguchi, déjà décrites,¹⁴⁷ permet d'obtenir le macrocycle avec 92 % de rendement. On peut souligner ici que **4-086** est produit avec un rendement supérieur à ce qui est décrit dans la littérature. La robustesse des éthers benzyliques, par rapports aux MOM, dioxolanes ou MEM utilisés par les autres groupes, fait certainement la différence.



a) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , $(\text{CH}_3)_2\text{CCHCH}_3$, $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$, 96% b) 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, TEA, THF puis DMAP, Tol., reflux, 92%

Figure 184

3.2.10. Déprotection finale.

L'opération finale consiste en la déprotection de trois éthers benzyliques en une seule étape. De nombreuses procédures existent dans la littérature¹²² pour réaliser cette transformation et elles peuvent être classées grossièrement en 4 catégories :

- Réduction par les métaux dissous.
- Oxydation en benzoate puis hydrolyse.
- Hydrogénolyse en présence de Pd, Pt ou Ni.
- Capture du cation benzylique formé par des acides de Lewis.

La première possibilité a tout de suite été écartée car la présence de l'ester α,β -insaturé est contre indiquée. La seconde, implique l'utilisation d'une étape supplémentaire et, encore une fois, la différenciation entre les benzoates et la lactone n'est pas chose aisée. L'hydrogénolyse par contre peut être envisagée puisque les groupes de Ley,¹⁴⁸ Hatakeyama,¹⁴⁹ ou Banwell¹⁵⁰ ont effectué la réduction d'une double liaison issue de la métathèse cyclisante, par hydrogénation en présence de l'ester α,β -insaturé. C'est pourquoi, une solution de **4-086** dans l'éthanol est soumise à une atmosphère d'hydrogène en présence de 10 % de Pd/C (Tableau 17, entrée 1).

¹⁴⁶ Bal, B. S.; Childers, W. E. Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091

¹⁴⁷ Maezaki, N.; Li, Y.-X.; Ohkubo, K.; Goda, S.; Iwata, C.; Tanaka, T. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4405.

¹⁴⁸ Dixon, D. J.; Foster, A.C.; Ley, S.V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 123.

¹⁴⁹ Nishioka, T.; Iwabuchi, Y.; Irie, H.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5597.

¹⁵⁰ Banwell, M.G.; McRae, K.J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2583.

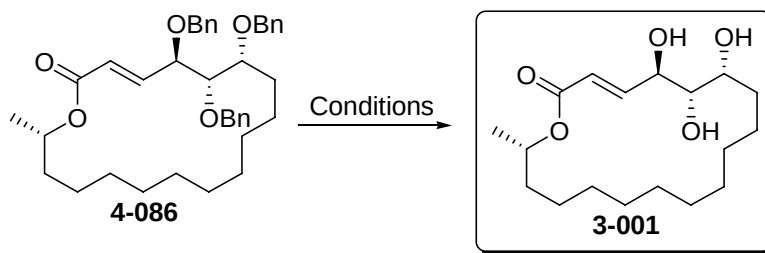


Tableau 17

Entrée	Conditions	Résultats
1	Pd/C, H ₂ , EtOH, t.a.	4-088 R = H ou Bn
2	FeCl ₃ , DCM, t.a.	Pas de réaction
3	AlCl ₃ , o-Xylene, DCM, t.a.	Pas de réaction
4	BCl ₃ , DCM, -78°C	68 %

La disparition du produit de départ, observée par CCM, s'effectue très lentement et la réaction n'évolue plus après 12 h. Une analyse du brut de réaction par RMN ¹H et ¹³C fait apparaître la présence de plusieurs produits monobenzylés ne possédant pas d'insaturation. Visiblement, le temps de réaction prolongé ne permet pas d'épargner la double liaison C=C.

L'utilisation d'acides de Lewis a ensuite été envisagée. Le premier essai utilise du FeCl₃ dans le DCM¹⁵¹ (entrée 2). Hélas, aucune réaction n'est observée même après 24 h. Même constat pour l'utilisation d'AlCl₃ dans le DCM¹²² (entrée 3), bien que la déprotection de substrats très similaires soit décrite¹⁵² dans la littérature. Enfin, la délivrance vient de l'utilisation de BCl₃ dans le DCM¹⁵³ à -78°C. Une solution de macrocycle 4-086 dans le DCM est refroidie à -78°C puis une solution 1 M de BCl₃ dans l'heptane est ajoutée goutte à goutte. Après 8 h à -78°C, du méthanol est additionné pour hydrolyser le BCl₃ en excès et les borates formés. Une rapide chromatographie sur gel de silice puis une recrystallisation dans l'éther permettent d'obtenir la (+)-Aspiciline sous forme d'un solide blanc.

L'échantillon synthétique obtenu possède des analyses en parfait accord avec celles décrites dans la littérature¹⁵⁴ (Figure 185).

¹⁵¹ Rodebaugh, R. ; Debenham, J.S. ; Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5477.

¹⁵² Ono, M. ; Saotome, C. ; Akita, H. *Tetrahedron : Asym.* **1996**, 7, 2595 b) Nakamura, H. ; Ono, M. ; Yamada, T. ; Numata, A. ; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 303. c) Nakamura, Ono, M. ; Shida, Y. ; Akita, H. *Tetrahedron : Asym.* **2002**, 13, 705.

¹⁵³ Williams, D. R. ; Brown, D. R. ; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1923.

¹⁵⁴ Huneck, S. ; Schreiber, K. ; Steglich, W. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3687. b) Quinkert, G. ; Heim, N. ; Bats, J.W. ; Oschkinat, H. ; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 987.

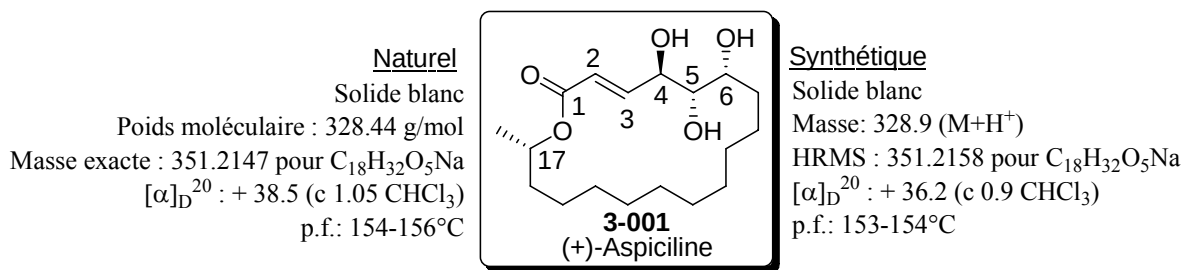


Figure 185

4. Conclusions.

La (+)-Aspiciline est obtenue en 18 étapes et avec environ 10 % de rendement global au départ de 8-bromooctène (Figure 186). En incluant la préparation de l'allylstannane **2-076**, le nombre d'étapes total passe à 21.

Si l'on compare cette synthèse avec celles déjà décrites, on s'aperçoit qu'elle fait indéniablement partie des plus efficaces car seules les synthèses de W. Oppolzer et M. Banwell proposent un rendement global plus élevé. En ce qui concerne le nombre d'étapes, on se situe dans la moyenne.

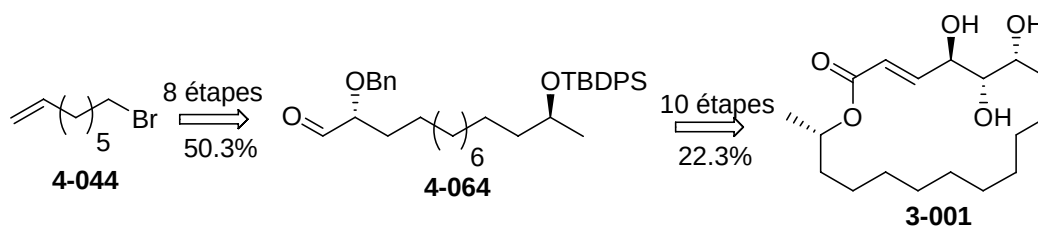


Figure 186

De plus, une oxydation au MnO₂ est utilisée pour la première fois en combinaison avec une macrocyclisation, et même si le rendement reste modeste, cette observation laisse présager des optimisations et perspectives possibles.

Cependant, il faut aussi avoir un esprit plus critique et on peut notamment regretter que cette synthèse ne soit pas très économique en atomes. Si l'on regarde le profil de la synthèse en terme de poids moléculaire (Figure 187) on s'aperçoit que certains substrats ont un poids moléculaire parfois supérieur à 900 g/mol, ce qui correspond à pratiquement 3 fois le poids de l'Aspiciline (Figure 188). La moyenne estimée des poids moléculaires de tous les intermédiaires de synthèse est de 603.29 g/mol soit 1.83 fois le poids du produit naturel.

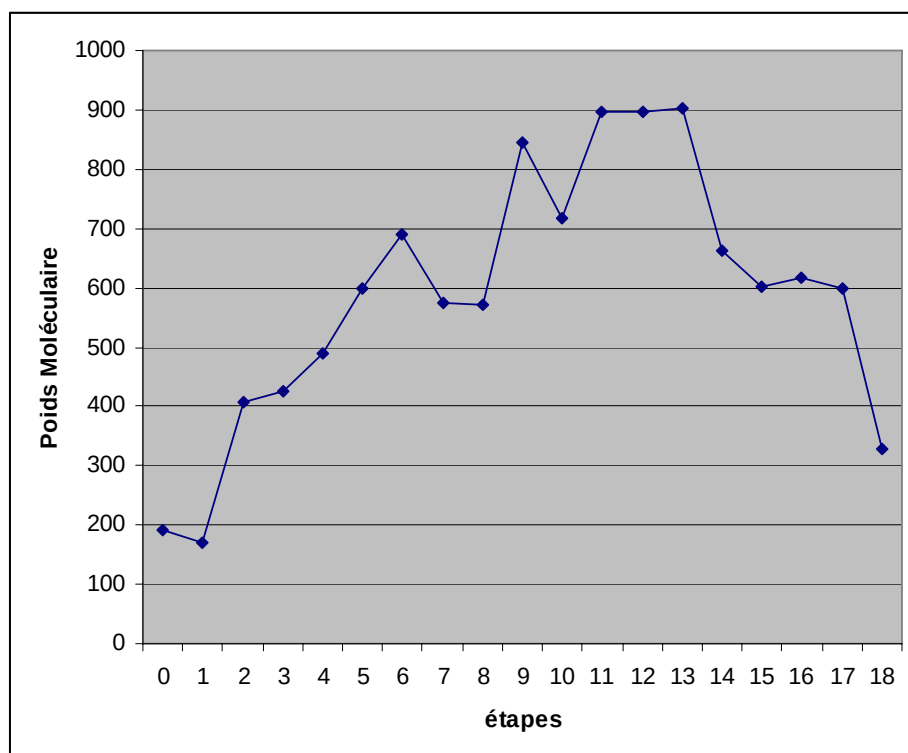


Figure 187

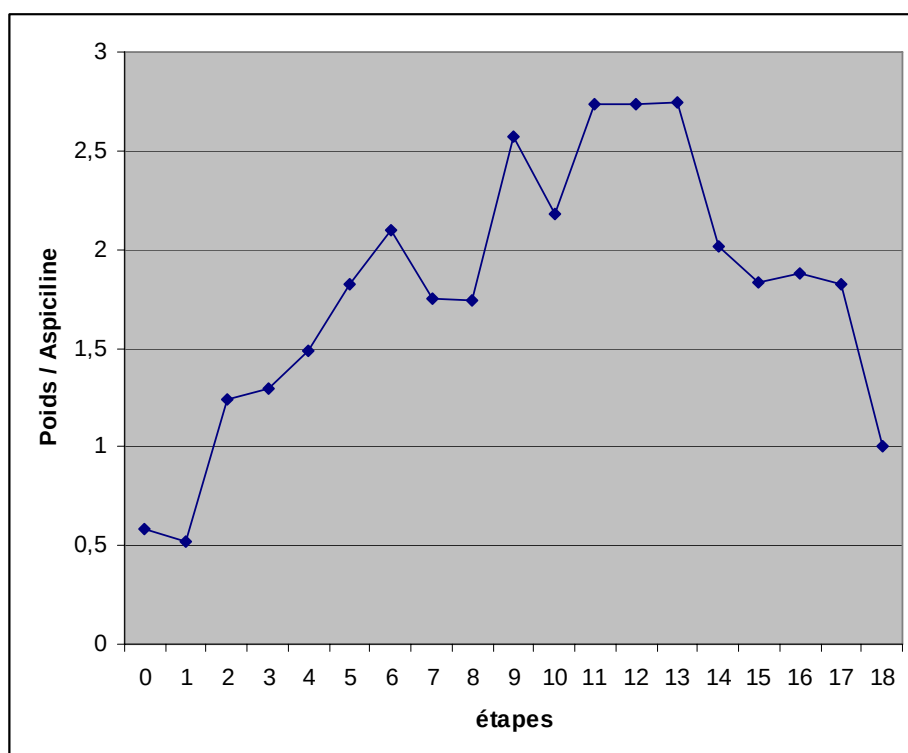


Figure 188

Ce résultat est imputable aux groupements protecteurs utilisés et notamment au TBDPS éther qui n'est pas un modèle de légèreté ainsi qu'au diisopropylcarbamate. D'ailleurs, la simple somme de ces deux groupements donne un poids moléculaire plus élevé que l'Aspiciline elle-même.

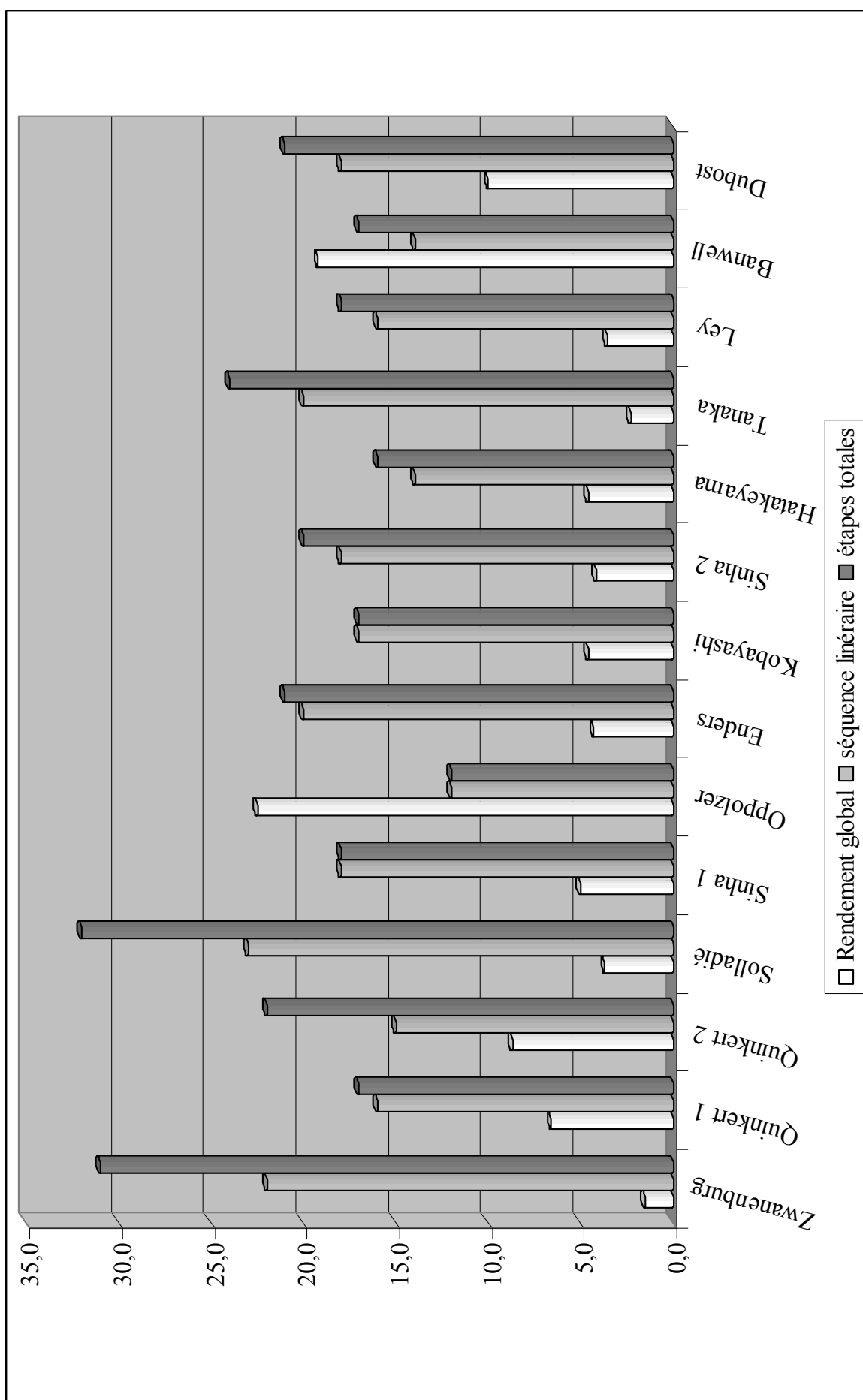


Figure 189

Chapitre 5

*Synthèse de tétrahydropyrannes
2,6-anti polysubstitués*

1. Littérature.

La structure de nombreux produits naturels est basée sur un squelette hautement hydroxylé (cf. chapitre 1). Celui-ci peut être relativement linéaire, par exemple dans le cas de l'Aspiciline, du Boronolide A et autres substances extraites de lichens, comme que cela a été évoqué dans les chapitres précédents. Toutefois, il existe aussi une multitude de produits présentant des cycles de petite ou moyenne taille plus ou moins fonctionnalisés. Notamment, la présence de cycles tétrahydropyranniques est une caractéristique redondante majeure de nombreux produits naturels issus d'organismes marins ou terrestres. Citons en exemple et par ordre de complexité, les Pyranosylmagellanicus¹⁵⁵ (dont le nom est plus long que la structure), le Martiriol, les Phorboxazoles,¹⁵⁶ la Gymnocine B¹⁵⁷ (le champion du monde du nombre de polyéthers contigus) ou l'impressionnante Maitotoxine déjà vue précédemment.

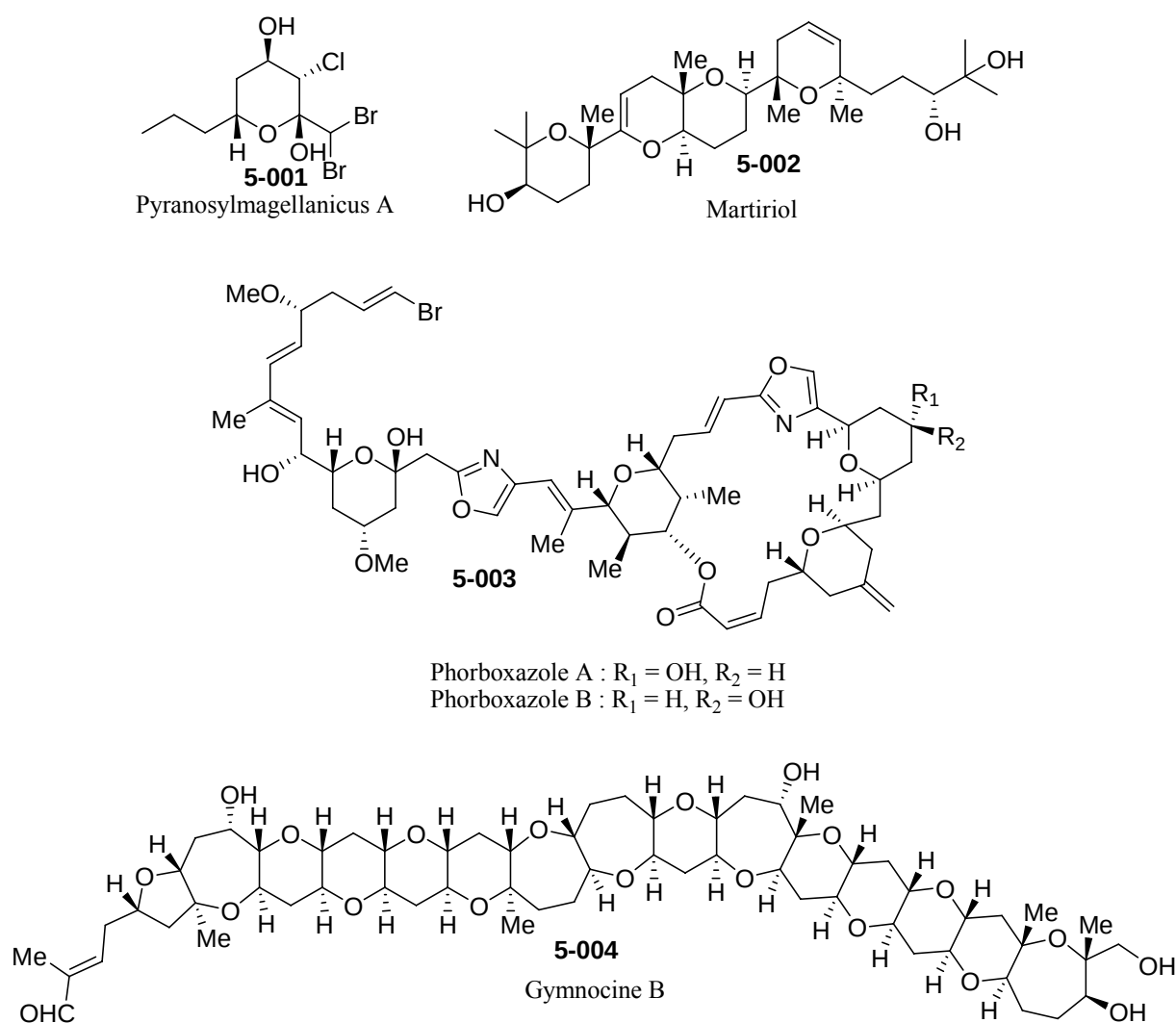


Figure 190

¹⁵⁵ Lorenzo, M. ; Cueto, M. ; San-Martin, A. ; Fajardo, V. ; Darias, J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9550.

¹⁵⁶ Searle, P.A. ; Molinski, T.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8126.

¹⁵⁷ Satake, M. ; Tanaka, Y. ; Ishikura, Y. ; Oshima, Y. ; Naoki, H. ; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3537.

On comprend alors aisément pourquoi de nombreuses méthodologies ont été développées pour synthétiser efficacement des tétrahydropyrannes. La quantité pléthorique de revues publiées sur le sujet en est d'ailleurs la preuve la plus parlante.¹⁵⁸ Malgré tout, on peut s'apercevoir que ces méthodologies donnent la plupart du temps accès à des tétrahydropyrannes 2,6-syn et que rares sont les protocoles disponibles pour la préparation de leurs épimères 2,6-anti (Figure 191).

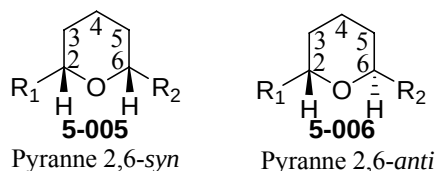


Figure 191

Ce déséquilibre est d'ailleurs en corrélation avec la moindre abondance de produits naturels possédants des pyranes 2,6-anti (si l'on exclut les composés spiraniques). Toutefois certaines substances aux propriétés biologiques exceptionnelles sont présentes dans la nature et contiennent un ou plusieurs cycles 2,6-anti tels que la Décarestrictine L,¹⁵⁹ la famille des KDO,¹⁶⁰ l'Hémibrévéttoxine B¹⁶¹ (Figure 192) ou les Swinholides¹⁶² (Figure 193).

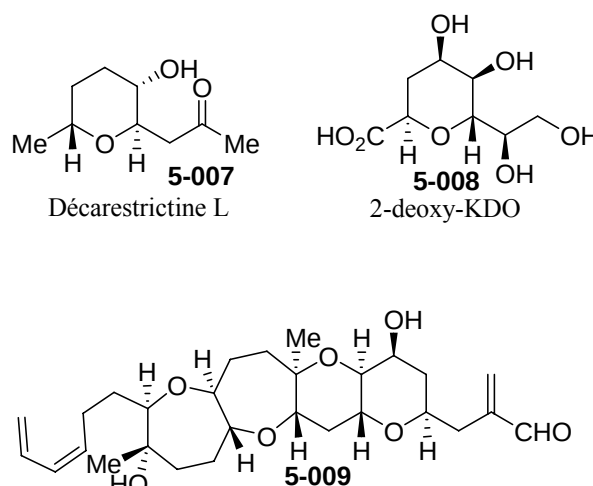


Figure 192

¹⁵⁸ 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.

¹⁵⁹ Grabley, S.; Granzer, E.; Hütter, K.; Ludwig, D.; Mayer, M.; Thiericke, R.; Till, G.; Wink, J.; Philipps, S.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 56.

¹⁶⁰ Unger, F.M. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, 38, 323. b) York, W.S.; Darvill, A.G.; McNeil, N.; Albersheim, P. *Carbohydr. Res.* **1985**, 138, 109.

¹⁶¹ Prasad, A.V.K.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6476.

¹⁶² Carmely, S.; Kashman, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 511.

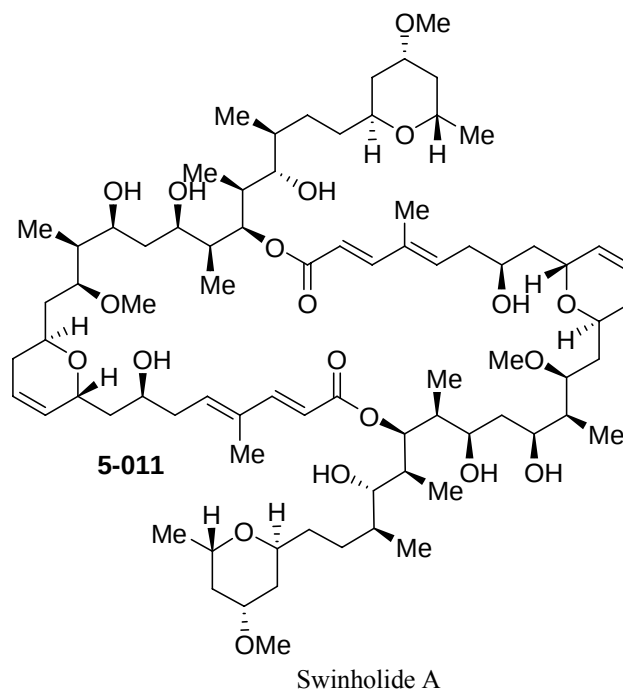


Figure 193

De façon simplifiée, il existe cinq approches générales donnant sélectivement accès à des pyranes 2,6-anti :

- Par cyclisation *via* substitution avec un nucléophile oxygéné.
- Par métathèse cyclisante.
- Par réaction hétéro-Diels-Alder.
- Par C-glycosylation d'un sucre.
- Par réaction de type Ferrier.

Une description de chaque approche est exposée très brièvement dans les pages qui suivent. Pour une revue plus exhaustive de ce sujet, le lecteur est renvoyé à la référence 158.

1.1. Cyclisation *via* substitution avec un nucléophile oxygéné.

Cette méthode reste sans conteste la plus répandue car tous les centres chiraux requis sont construits à l'avance (souvent par époxydation ou dihydroxylation asymétriques) et il ne reste plus qu'à effectuer l'inversion d'un d'entre eux par déplacement nucléophile lors de la cyclisation. A titre d'exemple, A. Murai¹⁶³ a utilisé cette méthodologie pour la construction du pyranne 2,6-anti de l'Hémibrévétosine (Figure 194).

¹⁶³ Ishihara, J. ; Murai, A. *Synlett* **1996**, 363.

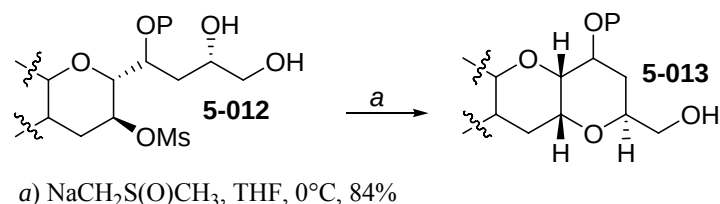


Figure 194

On peut aussi souligner l'existence de nombreux exemples basés sur une ouverture cascade d'époxydes qui permet de construire des tétrahydropyrannes fusionnés. D'ailleurs, ces approches sont inspirées de la nature puisque il est très probable que de nombreux polyéthers soient construits de cette façon par les microorganismes. Par exemple, les Brévéttoxines seraient construites par des ouvertures successives d'époxydes disposés tout le long d'une chaîne carbonée linéaire.¹⁶⁴ Même si deux variantes sont possibles selon le sens de propagation, le pyranne 2,6-*anti* pourrait provenir de l'ouverture de l'époxyde **5-014** ou bien de l'époxonium **5-017** (Figure 195).

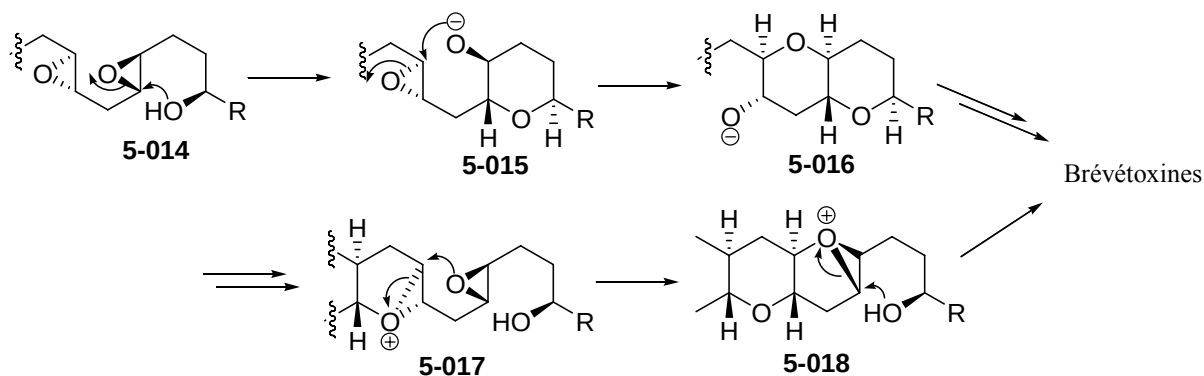


Figure 195

1.2. Métathèse cyclisante.

L'avènement récent des réactions de métathèse dans la synthèse de cycles moyens et de grandes tailles a évidemment touché le domaine de la préparation des squelettes pyraniques. La plupart du temps, il s'agit du couplage de dioléfines ou de composés de type ényne.¹⁶⁵ On peut donner en exemple les travaux effectués par S. Burke,¹⁶⁶ dans le cadre de la synthèse totale de l'Halichondrine B, qui permettent l'obtention de bis pyranes 2,6-*anti* par une réaction tandem d'ouverture/fermeture de cycles promue par le catalyseur de Shrock¹⁶⁷ (Figure 196).

¹⁶⁴ Hayashi, N. ; Fujiwara, K. ; Murai, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12425.

¹⁶⁵ Clark, J.S.; Trevitt, G.P.; Boyall, D.; Stammen, B. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1998**, 2629.

¹⁶⁶ Burke, S.D. ; Quinn, Q.J. ; Chemn V.J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8626.

¹⁶⁷ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.

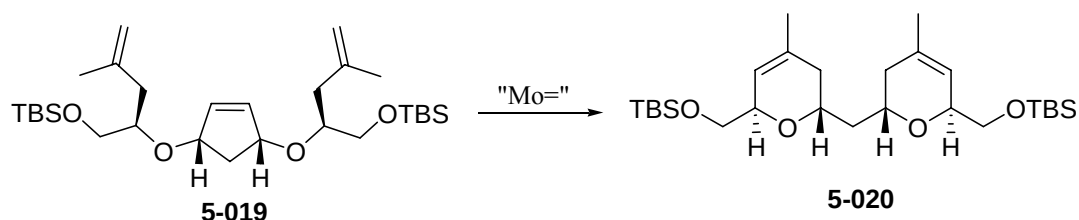


Figure 196

1.3. Réaction hétéro-Diels-Alder.

Les pyranes étant des cycles à 6 chaînons, il est bien entendu naturel que l'une des réactions les plus utilisées pour leur construction soit la réaction de Diels-Alder. La plus grande majorité des exemples pertinents de la littérature implique la réaction entre un diène et un groupe carbonyle comme diénophile. Des versions asymétriques des réactions de type hétéro Diels-Alder ont depuis longtemps été étudiées, et cette méthode de synthèse est donc propice à l'obtention de dihydropyranes énantiomériquement enrichis.¹⁶⁸ De nombreux types d'inducteurs chiraux ont été employés à cet effet. A titre d'exemple, le couplage du diène **5-022** avec l'aldéhyde **5-021**, portant un groupement sultame comme inducteur chiral, permet l'obtention majoritaire du diastéroisomère **5-023** (Figure 197).¹⁶⁹

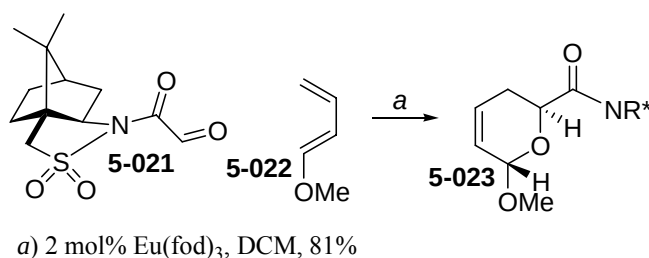


Figure 197

Il faut toute fois reconnaître qu'assez peu de diènes permettent d'obtenir préférentiellement un pyranne 2,6-*anti* (résultant d'une attaque *exo*) et que cette sélectivité est bien souvent réservée aux diènes substitués par un hétéroatome.

1.4. Par C-glycosylation d'un sucre.

Les fonctionnalisations ou les transformations de structures pyraniques sont des stratégies très couramment utilisées pour accéder aux tétrahydropyranes désirés. Les sources naturelles les plus évidentes sont, bien sûr, les composés de type hexoses, qui ont été abondamment exploités dans le cadre de synthèses totales. Ces précurseurs possèdent l'avantage d'être déjà très fonctionnalisés et peuvent être utilisés comme source de chiralité. A titre d'exemple, le début de la synthèse du fragment C₁₈-C₃₂ du Swinholid A par Nicolaou s'effectue

¹⁶⁸ Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, 535.

¹⁶⁹ Bauer, T.; Chapuis, C.; Kozak, J.; Jurczak, J. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 482.

au départ de L-rhamnose par peracétylation et allylation sur la position anomérique¹⁷⁰ (Figure 198).

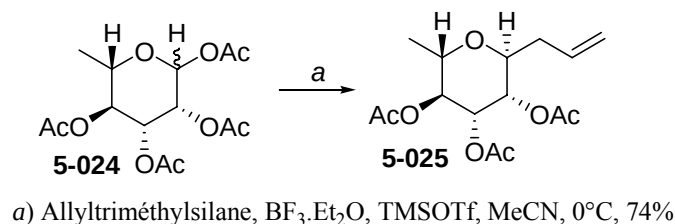


Figure 198

Cette réaction n'est pas réservée à des nucléophiles de type allylsilanes puisque des exemples de C-glycosylation utilisant des éthers d'énols silylés,¹⁷¹ des cuprates,¹⁷² ou des alcynes sont aussi décrits. Citons, par exemple, les résultats du groupe de M. Isobe qui a beaucoup travaillé sur l'utilisation de silylacétylènes¹⁷³ (Figure 199).

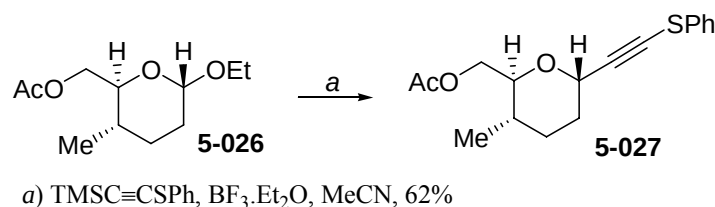


Figure 199

On peut aussi noter que des versions intramoléculaires ont été développées, soit *via* un réarrangement d'Ireland-Claisen,¹⁷⁴ soit en incorporant le nucléophile en position anomérique tel que cela a été fait par le groupe de S. Ley¹⁷⁵ (Figure 200).

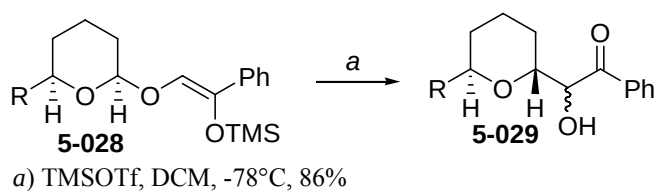


Figure 200

L'intérêt majeur de cette méthodologie est le faible impact qu'ont les substituants sur la stéréochimie du centre chiral formé. En effet, l'état de transition invoqué est de type demi-chaise et l'approche du nucléophile, essentiellement sous contrôle cinétique,¹⁷⁶ délivre le substituant en position axiale (Figure 201).

¹⁷⁰ Richter, P.K.; Tomaszewski, M.J.; Miller, R.A.; Patron, A.P.; Nicolaou, K.C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 1151.

¹⁷¹ Gaertzen, O.; Misske, A.M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H.M.R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6359.

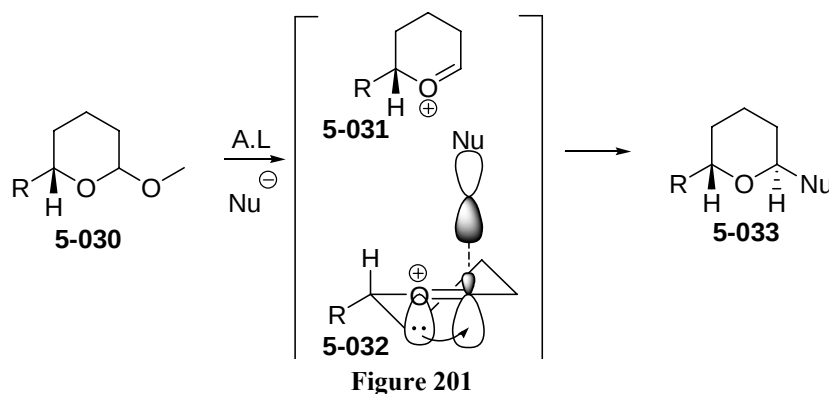
¹⁷² Bolitt, V.; Mioskowski, C.; Falck, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6027.

¹⁷³ Tsukiyama, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7911.

¹⁷⁴ Edwards, M.P.; Ley, S.V.; Lister, S.G.; Palmer, B.D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 630.

¹⁷⁵ Dixon, D.J.; Ley, S.V.; Tate, E.W. *Synlett* **1998**, 1093.

¹⁷⁶ Epiotis, N.D.; Yates, R.L.; Larson, J.R.; Kirmaier, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8379.



1.5. Réaction de type Ferrier.

Les réactions de Ferrier sont similaires et impliquent le déplacement d'un groupe partant en position 4. Ce groupe partant peut être un acétate¹⁷⁷ (Figure 202), un pivalate,¹⁷⁸ un mésylate¹⁷⁹ ou plus rarement un éther benzylique.¹⁸⁰

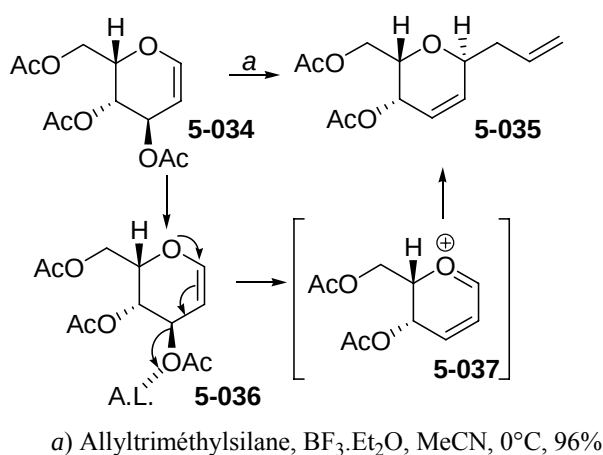


Figure 202

Il est toujours possible d'utiliser une grande variété de nucléophiles comme des éthers d'énols silylés¹⁸¹ ou des dérivés acétyléniques¹⁷³ (Figure 203).

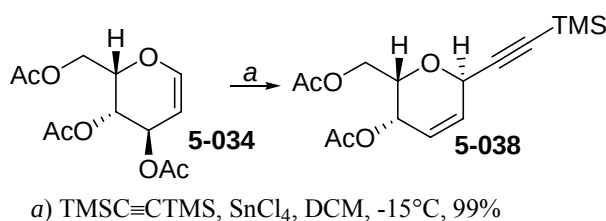


Figure 203

¹⁷⁷ Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C. K.; Somers, P. K. *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1985**, 19, 1359.

¹⁷⁸ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chand, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4057.

¹⁷⁹ Bailey, J.M.; Craig, D.; Gallagher, P.T. *Synlett* **1999**, 132.

¹⁸⁰ Lin, H.-C.; Du, W.-P.; Chang, C.-C.; Lin, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5071.

¹⁸¹ Grieco, P.A.; Speake, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1275.

2. Développement d'une nouvelle méthodologie.

2.1. Travaux antécédents du laboratoire.

La contribution de notre laboratoire à la synthèse de noyaux pyraniques réside dans la découverte et le développement d'une réaction aujourd'hui connue comme la réaction I.M.S.C. (*Intramolecular Modified Sakurai Cyclisation*). La réaction I.M.S.C. permet la construction du motif pyranique **5-042**, au départ d'aldéhydes, d'acétals, de cétones, de cétales ou d'orthoesters et d'un *bis*-nucléophile **5-040** avec des rendements élevés¹⁸² (Figure 204).

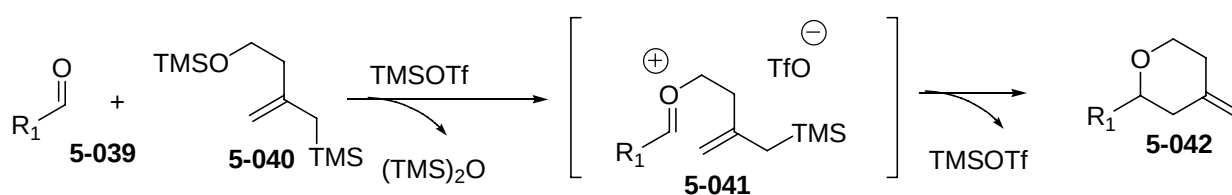


Figure 204

Cherchant à étendre ces travaux à la formation de tétrahydrofurannes, D. Bayston¹⁸³ a découvert, de façon fortuite, une élégante réaction tandem ène-I.M.S.C. Lorsque le composé **2-091**, homologue inférieur de **5-040** est soumis aux conditions de cyclisations, aucune trace du cycloéther **5-043** n'est observée. Au contraire, le pyranne **5-044**, tétrasubstitué, est isolé avec un rendement modeste. Cette nouvelle réaction est totalement diastéréosélective et applicable à de nombreux aldéhydes (Figure 205).

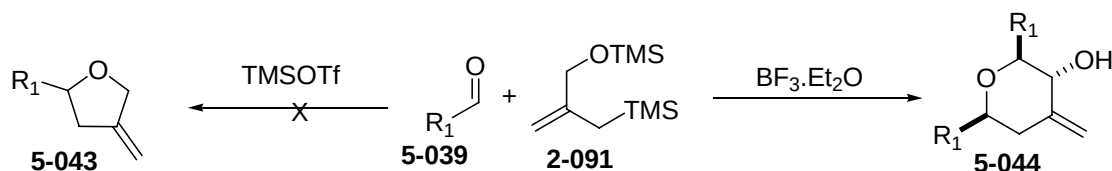


Figure 205

Le mécanisme postulé pour ce processus implique tout d'abord une réaction ène entre un premier aldéhyde et le système ène de l'allylsilane **2-091** avec abstraction du proton en α de l'oxygène. Suit alors une condensation classique d'un second aldéhyde avec l'alcool homoallylique **5-046** et addition intramoléculaire de la fonction allylsilane sur l'oxocarbenium **5-047**. Tous les états de transition seraient du type Zimmerman-Traxler, ce qui explique la parfaite stéréosélectivité observée (Figure 206).

¹⁸² Mekhelfia, A.; Markó, I. E.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4783. b) Markó, I. E.; Mekhelfia, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1799.

¹⁸³ Markó, I. E.; Bayston, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6595. b) Bayston, D. J. *Thèse de doctorat*, **1994**. University of Sheffield.

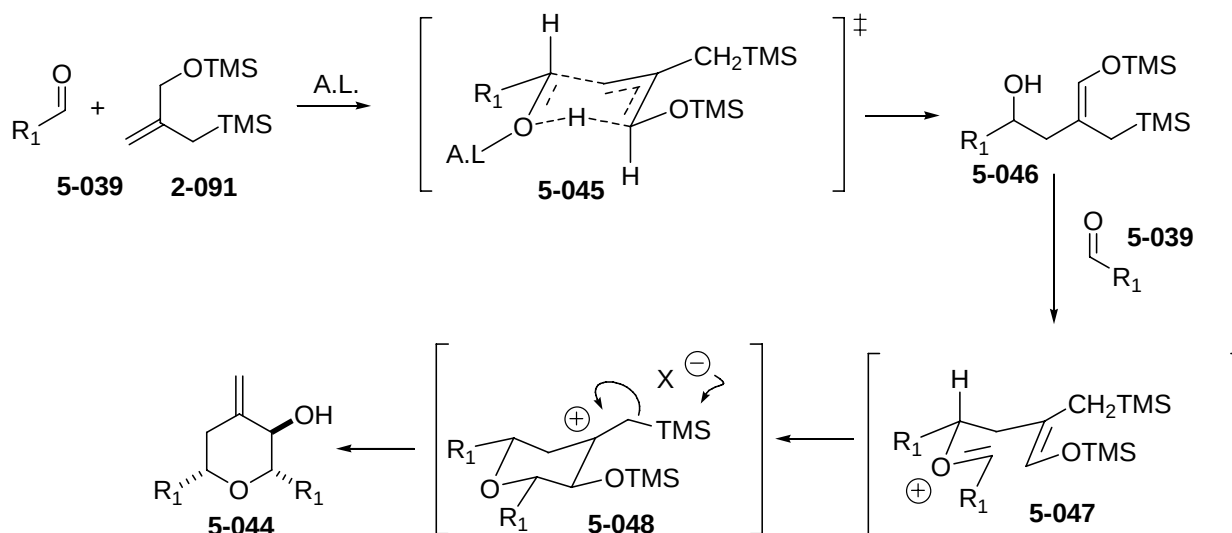


Figure 206

Pour envisager l'accès aux tétrahydropyrannes différemment substitués, il est nécessaire de pouvoir arrêter ce processus après la réaction ène et d'isoler l'alcool homoallylique **5-050**. Cette hypothèse est devenue réalité grâce au choix d'un acide de Lewis plus doux comme le chlorure de diéthylaluminium. Cet acide de Lewis s'est révélé être un réactif de choix dans le domaine des réactions ène. Non seulement, Et_2AlCl catalyse la réaction ène, mais il génère à la fin de celle-ci un alcoolate d'aluminium inerte. La réaction I.M.S.C. n'a donc pas lieu dans ces conditions. L'étape de cyclisation avec un second aldéhyde **5-051** est catalysée par le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et permet d'accéder aux systèmes pyraniques désirés (Figure 207).

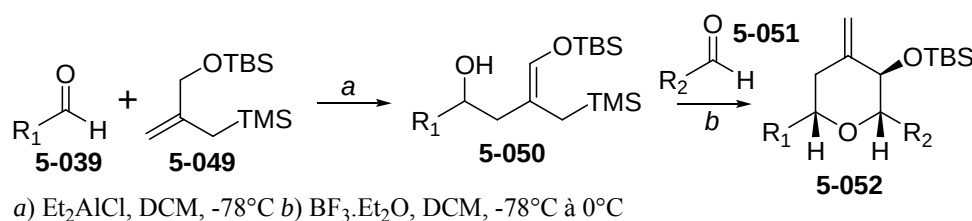


Figure 207

Depuis ses débuts, la réaction I.M.S.C. a été utilisée dans de nombreuses synthèses totales notamment, l'Ambruticine, le Polycavernoside A¹⁸⁴ ou l'Acide pseudomonique.¹⁸⁵ Une approche similaire et complémentaire au niveau de la stéréochimie a aussi été développée via une réaction d'allylmétallation¹⁸⁶ (exposée au chapitre 2).

¹⁸⁴ Dumeunier, R. *Thèse de doctorat*, **2003**, UCL.

¹⁸⁵ Markó, I.E.; Plancher, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5259. b) Plancher, J.-M. *Thèse de doctorat*, **2000**, UCL

c) van Innis, L. *Mémoire de licence*, **2003**, UCL

¹⁸⁶ Leroy, B. *Thèse de doctorat*, **2001**, UCL.

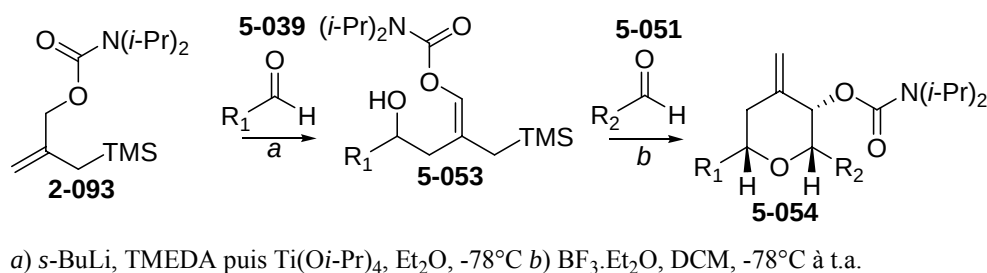


Figure 208

Même si la réaction I.M.S.C. a atteint une grande diversité au niveau des substitutions possibles, il n'en reste pas moins qu'elle ne permet pas l'accès aux pyranes 2,6-*anti* (sauf dans quelques cas anecdotiques). C'est donc dans l'optique de supprimer ce dernier handicap et d'ouvrir de nouveaux horizons à cette séquence que ce travail a été entrepris.

2.2. Réaction de Sakurai intramoléculaire avec les orthoesters.

Comme décrit dans les chapitres 2 et 4, il est possible de condenser des allylsilanes sur des orthoesters pour réaliser une formylation formelle des substrats et produire des aldéhydes β,γ -insaturés. C'est en essayant de supprimer des étapes fastidieuses de protection/déprotection, que le composé **2-114** a été traité par du 2-méthoxy-1,3-dioxolane en présence de ZnCl₂.Et₂O (Figure 209). Cependant, l'acétal **5-055** désiré n'est pas obtenu et un mélange de deux structures cycliques est produit avec un rendement quasi quantitatif.

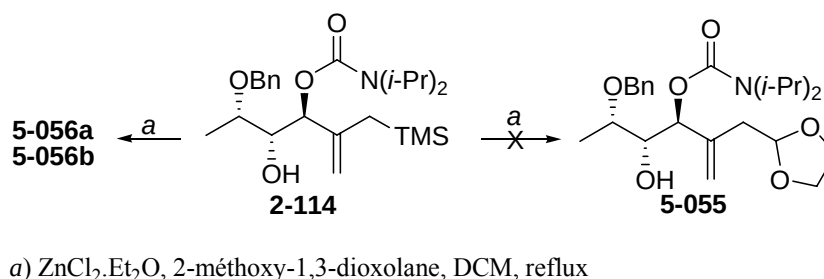
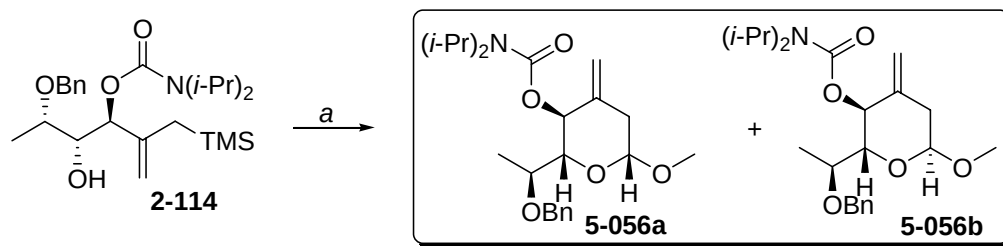


Figure 209

2.2.1. Préparation d'acétals cycliques à partir de **2-114** et **2-117**.

Les spectres RMN des produits obtenus trahissant la présence d'un acétal (¹H δ = 4.23 ppm et ¹³C δ = 103 ppm). Couplés aux spectres de masse qui montrent un fragment très abondant (M/z = M+H⁺-MeO), ils ont permis l'identification des structures épimères **5-056a** et **5-056b** (Figure 210). Les mêmes adduits sont obtenus lorsque du (MeO)₃CH est utilisé comme orthoester.



a) 2-méthoxy-1,3-dioxolane, $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, reflux, 93% ou $(\text{MeO})_3\text{CH}$, $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, reflux, 96%.

Figure 210

Le mécanisme réactionnel proposé est présenté à la Figure 211 et fait intervenir une transétherification du triméthylorthoformate par l'alcool libre du substrat **2-114**, suivie par la génération de l'oxonium **5-058** et enfin la cyclisation intramoléculaire de l'allylsilane sur celui-ci.

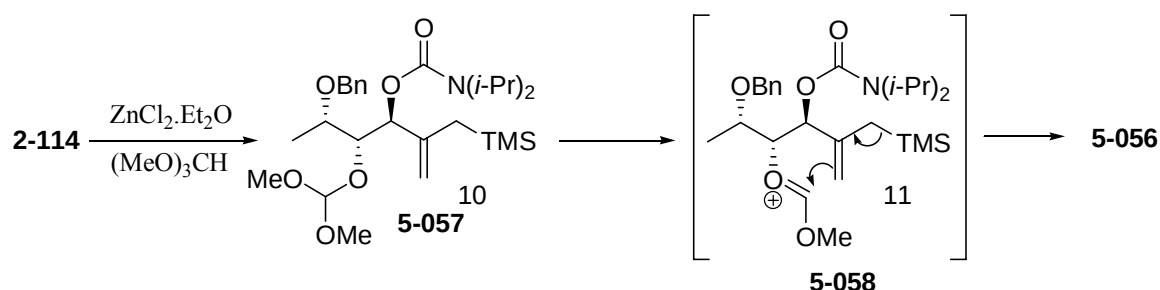


Figure 211

Visiblement, la cyclisation finale n'est que moyennement sélective vis-à-vis de la stéréochimie du substituant méthoxy puisqu'un mélange 66/34 (2,6-syn/2,6-anti) est obtenu. Par contre, il est remarquable que l'utilisation de 2-méthoxy-1,3-dioxolane ne fournisse que les acétals possédant un groupe méthoxy en position anomérique. Deux explications peuvent être envisagées pour rationaliser ce phénomène :

- Soit l'oxonium **5-059**, correspondant à l'ouverture du cycle, est favorisé grâce à la décompression stérique qu'il entraîne et l'intermédiaire **5-060** est d'abord formé. La génération du second oxonium permet l'élimination de la chaîne (Figure 212).

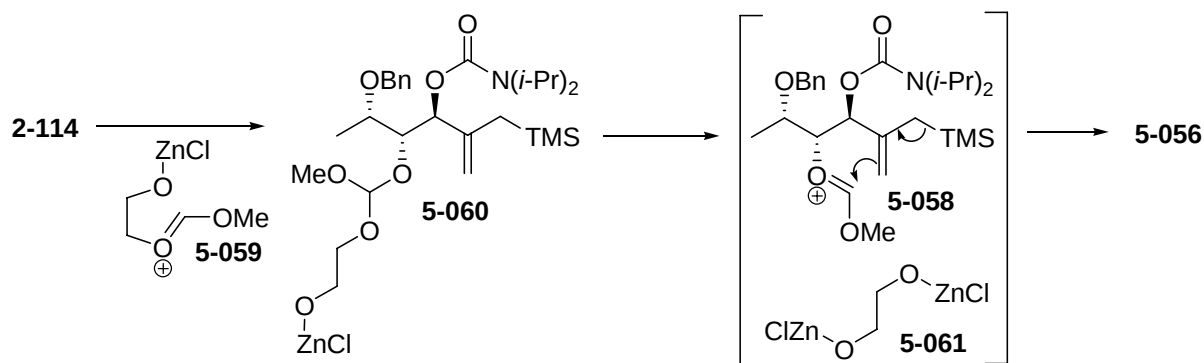


Figure 212

- Soit un mélange d'acétals **5-063**, portant une chaîne éthoxyéthoxy est obtenu initialement. La présence d'un excès de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ permet de générer l'oxonium cyclique **5-064** qui est capturé par le méthanolate de zinc présent dans le milieu¹⁷³ (Figure 213).

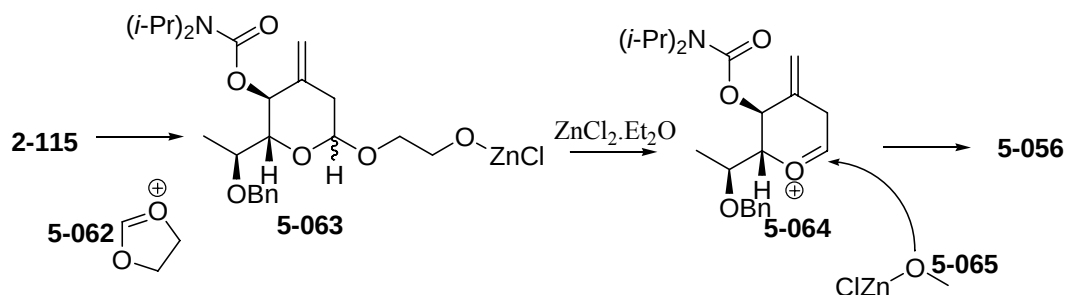


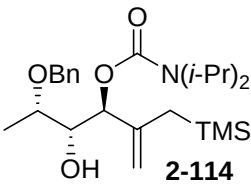
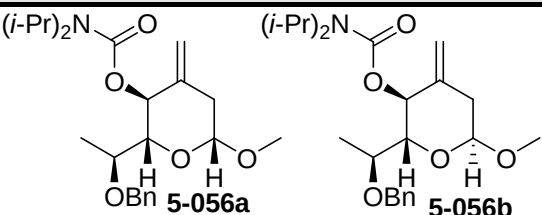
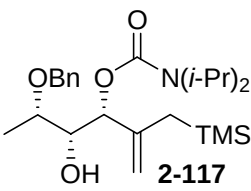
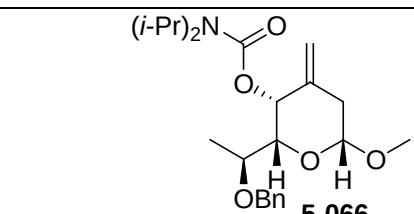
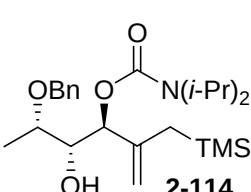
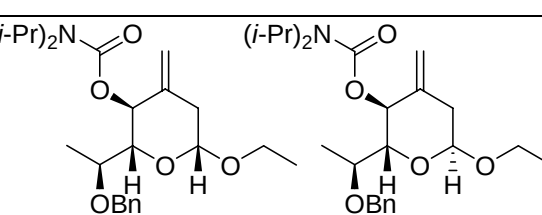
Figure 213

Toutefois, le second mécanisme est peut être plus représentatif de la réalité puisque les travaux de U. Pindur,¹⁸⁷ ainsi que ceux réalisés lors de la synthèse de la (+)-Aspiciline, tendent à prouver que la formation de l'oxonium cyclique **5-062** est favorisée comparativement à la formation de l'espèce mixte **5-059** obtenue par ouverture du cycle.

Cette cyclisation a ensuite été appliquée au triol *syn-syn* **2-117**, avec le même succès. Dans ce cas, seul l'isomère 2,6-*syn* **5-066** est obtenu. Le remplacement du $(\text{MeO})_3\text{CH}$ par du $(\text{EtO})_3\text{CH}$ permet d'accéder aux dérivés éthyliques **5-067a** et **5-067b** avec un rendement quasi quantitatif. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 18.

¹⁸⁷ Pindur, U. ; Müller, J. ; Flo, C. ; Witzel, H. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 75.

Tableau 18

Entrée	Allylsilane	Produits	Rendements ^a
1 ^b	 2-114	 5-056a 5-056b	96 %
2	 2-117	 5-066	83 %
3 ^c	 2-114	 5-067a 5-067b	95 %

a) obtenus après purification par chromatographie sur gel de silice b) $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{MeO})_3\text{CH}$, DCM, reflux

c) $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{EtO})_3\text{CH}$, DCM, reflux.

Il est intéressant de noter que la réaction est rapide (2 h suffisent), ce qui est en net contraste avec les substrats protégés sous forme d'acétates (cf. chapitre 4).

2.2.2. Stabilisation par effet anomérique non respectée.

L'obtention majoritaire de l'épimère 2,6-syn est assez surprenante puisque ce résultat va à l'encontre de ce qui est généralement observé dans la chimie des sucres. L'effet anomérique tend à favoriser l'épimère 2,6-anti, aussi appelé isomère α , grâce à une stabilisation de l'orbitale σ^* de la liaison C-O par le doublet libre axial de l'oxygène du cycle¹⁸⁸ (Figure 214).

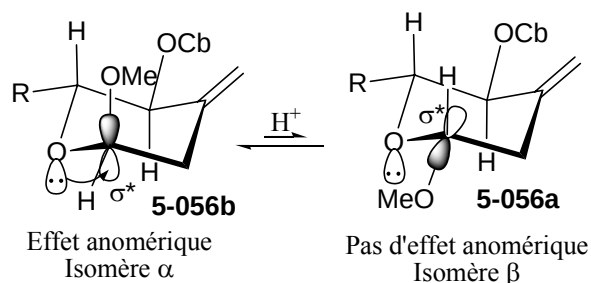


Figure 214

¹⁸⁸ Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen; Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*, 1983, 15, Springer-Verlag: Berlin b) Thatcher, G. R. J. *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*, 1993, American Chemical Society: Washington, DC.

Il a alors été envisagé que le ratio de 66/34 en faveur de l'isomère α pourrait correspondre à une capture cinétique dans les conditions de cyclisation. C'est pourquoi, différents mélanges ont été traités par du méthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS, et à différentes températures, pour essayer d'établir une composition qui correspondrait à un équilibre thermodynamique. Cette expérience n'est pas innocente car si l'on peut épimériser l'isomère α et n'obtenir que le β , il ne serait alors plus nécessaire de réaliser une séparation par chromatographie sur gel de silice. Les résultats sont exposés dans le Tableau 19.

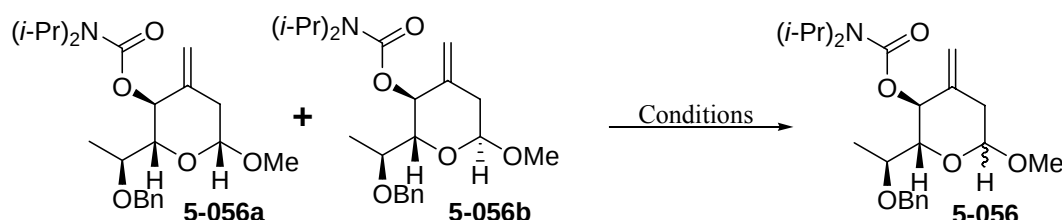


Tableau 19

Entrée	Mélange de départ 5-056a/5-056b	Conditions	Mélange d'arrivée ^a 5-056a/5-056b
1	75/25	MeOH, APTS, t.a. 12 h	66/34
2	66/34	MeOH, APTS, reflux, 6 h	73/27
3	100/0	MeOH, APTS, t.a. 12 h	100/0
4	100/0	MeOH, APTS, reflux, 6 h	75/25

a) déterminé par RMN par intégration des signaux ¹H des protons des acétals.

Il est tout d'abord apparu que l'emploi du reflux est requis pour obtenir un changement de composition (entrées 1 et 3). Lorsqu'un mélange 66/34 est porté au reflux pendant 6 h (entrée 2) la composition change très peu, tendant même à accroître la quantité d'isomère 2,6-syn. De façon beaucoup plus significative, une solution d'isomère **5-056a** pur, portée au reflux en présence d'APTS, aboutit à un mélange 75/25 des 2 épimères. Il est alors devenu clair que ce ratio correspond en fait à l'équilibre thermodynamique et qu'il est très difficile de s'en éloigner.

2.2.3. Exemplification de la méthodologie : préparation d'acétals simples.

Avec ces résultats très prometteurs en main, il a été décidé d'appliquer notre méthodologie à des allylsilanes diversement substitués. Notre laboratoire a justement développé, en collaboration avec le laboratoire du professeur A. Krief,¹⁸⁹ un accès rapide et versatile à ce type de structures grâce au composé disélénié **5-069** (Figure 215).

¹⁸⁹ Krief, A. ; Dumont, W. ; Marko, I.E. ; Murphy, F. ; Vanherck, J.-C. ; Duval, R. ; Ollevier, T. ; Abel, U. *Synlett* **1998**, 1219.

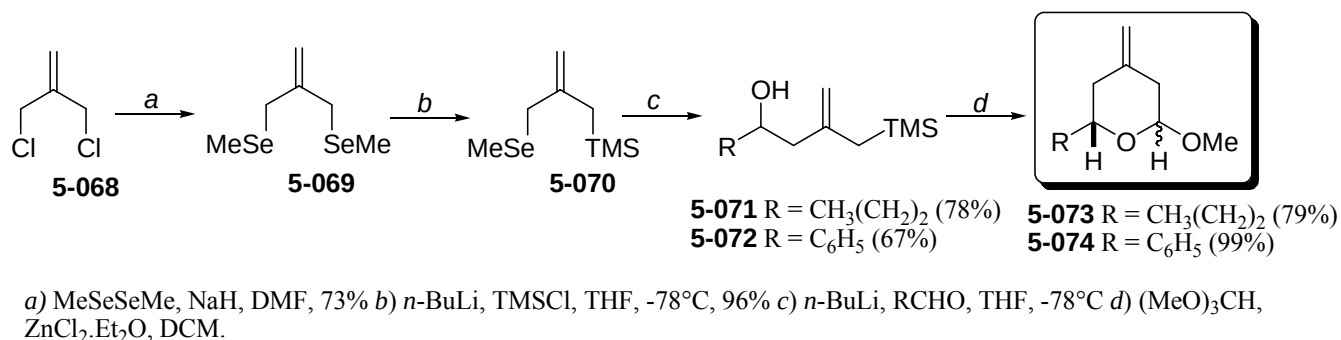


Figure 215

Le dichlorure allylique **5-068** subit une double attaque nucléophile de méthylséléniate de sodium pour conduire au disélénure **5-069**. Tandis que **5-068** réagit avec des électrophiles pour conduire à un mélange de mono et di-addition, le disélénure **5-069** permet de générer proprement le monoanion allylique. Ainsi, une première addition de $n\text{-BuLi}$, suivie de l'ajout de chlorotriméthylsilane, permet d'obtenir l'espèce allylique mixte **5-070** avec 96 % de rendement. L'ajout d'un second équivalent de $n\text{-BuLi}$ génère l'anion lithié qui peut être capturé par différents aldéhydes pour fournir les alcools homoallyliques **5-071** et **5-072** avec de bons rendements. Enfin, ces composés ont été engagés dans une réaction de Sakurai intramoléculaire avec du triméthylorthoformate, en présence de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, pour fournir les acétals cycliques **5-073** et **5-074** sous la forme d'un mélange d'épimères.

2.2.4. Exemple de la méthodologie : combinaison avec une réaction éne.

Pour suivre la logique de ce qui a été fait avec la condensation I.M.S.C., la réaction intramoléculaire de Sakurai a été combinée avec une réaction éne. Dans le cadre de la synthèse totale de l'Ambruticine, l'allylsilane **5-049** a été condensé avec l'aldéhyde **5-075** en présence d' Et_2AlCl pour former exclusivement le composé **5-076** (Figure 216).

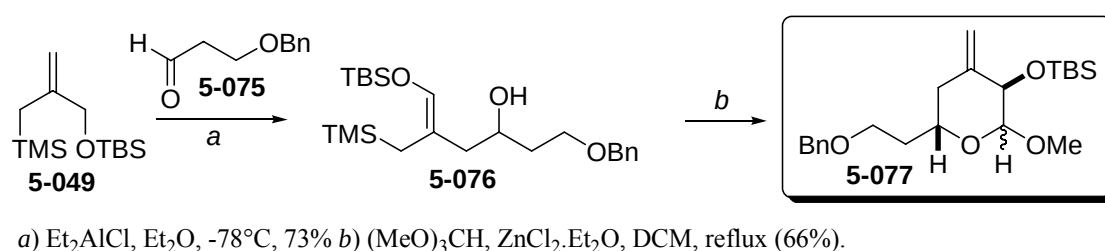
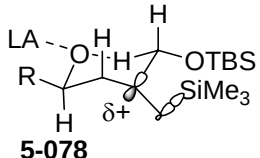
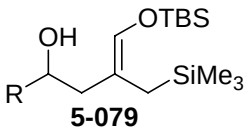
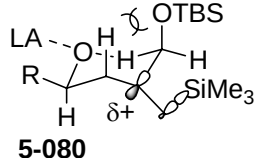
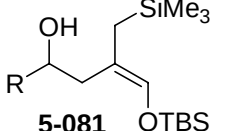
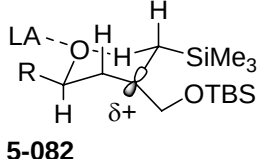
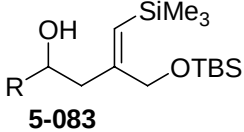
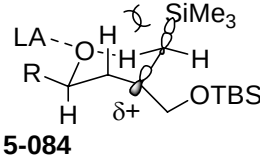
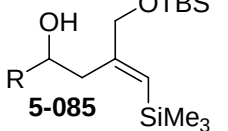


Figure 216

La stéréochimie de la double liaison et le transfert de proton réalisé préférentiellement au pied du OTBS peuvent être expliqués par l'influence prépondérante du groupe silylé. Pour justifier ce résultat, il convient d'observer les différents états de transition résultant des quatre modes d'attaque possibles du réactif éne sur l'aldéhyde, en postulant un mécanisme de type concerté asynchrone, comme le montre le Tableau 20.

Tableau 20

Entrée	Etat de transition	effets (dé)-stabilisants	Produits
1	 5-078	Effet β	 5-079
2	 5-080	Effet β Interaction 1,3-diaxiale	 5-081
3	 5-082	Pas d'effet β	 5-083
4	 5-084	Effet β Interaction 1,3-diaxiale	 5-085

Des quatre états de transition possibles, seul le premier permet d'avoir une stabilisation de la charge positive partielle formée par l'attaque de la double liaison sur l'aldéhyde, tout en évitant des interactions 1,3-diaxiales défavorables.

Le traitement de **5-076** par du $(\text{MeO})_3\text{CH}$ en présence de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ permet d'obtenir un mélange d'acétals **5-077**, épimères en C6, mais possédant le OTBS équatorial. Cette stéréochimie peut être expliquée si l'on considère l'état de transition cyclique exposé à la Figure 217.

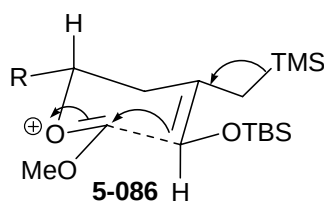


Figure 217

De part la stéréochimie Z de la double liaison, le substituant OTBS occupe une position pseudo-équatoriale.

2.3. Préparation de tétrahydropyrannes 2,6-*anti*.

2.3.1. Allylation axiale sous contrôle cinétique.

Il est rapidement apparu que ces acétals cycliques représentaient un point d'accès évident vers les tétrahydropyrannes 2,6-*anti*. En effet, l'alkylation de ces composés, *via* les oxoniums cycliques correspondants, reste une méthode de choix pour la préparation de pyranes 2,6-disubstitués (cf. Φ 1.4). Il nous reste à espérer que le mécanisme de cette réaction ne subisse pas subir de changement notable du fait de la présence d'un *exo*-méthylène (Figure 218).

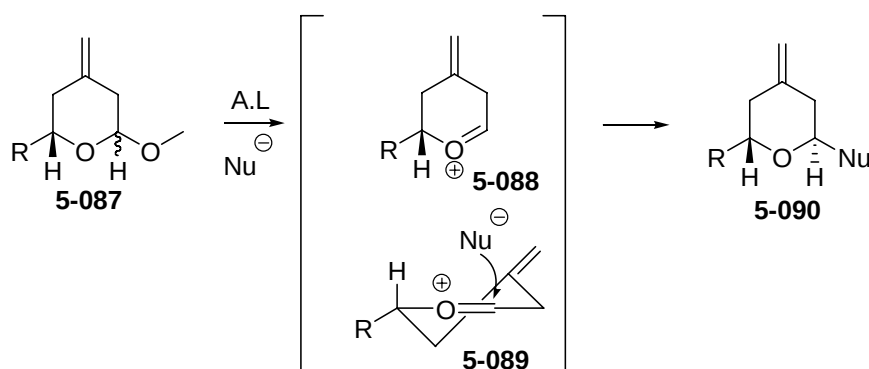


Figure 218

En effet, il est possible d'imaginer que, dans les conditions de réaction, le cation déconjugué **5-088** subisse une migration de la double liaison exocyclique pour former un système conjugué qui ne nous serait d'aucun intérêt. Du point de vue positif, la stéréochimie de l'acétal de départ ne devrait avoir aucune importance puisque l'oxonium intermédiaire est plan, ce qui permet d'utiliser directement le mélange des deux diastéréoisomères.

2.3.2. Application.

Tous les acétals préparés précédemment ont été traités par de l'allyltriméthylsilane, en présence de TMSOTf ou de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, pour fournir les pyranes 2,6-*anti* correspondants avec d'excellents rendements et une stéréosélectivité parfaite (Tableau 21).

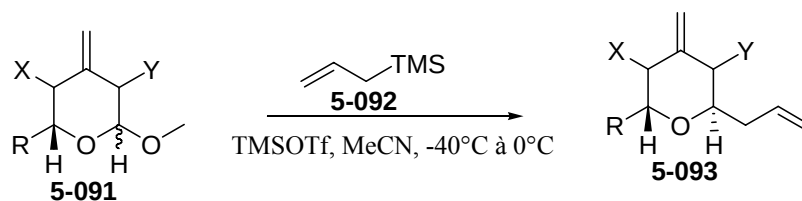


Tableau 21

Entrée	Acétal	Produits	Rendements ^a
1	 5-056	 5-094	82%
2	 5-066	 5-095	80%
3	 5-073	 5-096	69%
4	 5-074	 5-097	78%
5 ^b	 5-077	 5-098	81%

a) obtenus après purification par chromatographie sur gel de silice b) après traitement par une solution de TBAF 1M dans THF.

2.4. Confirmation de la stéréochimie.

2.4.1. Problématique.

Bien que la stéréochimie relative de la plupart des ces structures ait pu être déterminée de façon non ambiguë par analyse des constantes de couplage en RMN ¹H, deux composés ont posé davantage de problèmes. C'est notamment le cas du pyranne **5-094** dont les données RMN sont rassemblées à la Figure 219.

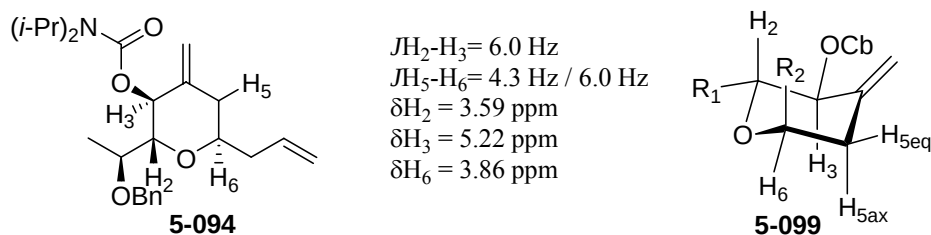


Figure 219

Il apparaît que la constante de couplage entre H_2 et H_3 est trop petite pour être une constante di-axiale. De même, les protons H_{5eq} et H_{5ax} affichent des constantes de couplages étonnamment élevées pour des couplages axial-équatorial et équatorial-équatorial, respectivement.

Une étude par expérience NOE a alors été entreprise, mais aucun résultat concluant n'a été obtenu. Notamment, aucun transfert n'a été observé entre H_2 et les protons allyliques de la chaîne. La seule solution pour confirmer la stéréochimie a alors été de préparer les épimères 2,6-syn et de comparer les données spectrales.

2.4.2. Synthèse des pyranes 2,6-syn par I.M.S.C. et comparaison.

Les travaux effectués par B. Leroy¹⁹⁰ ont prouvé que le triflate de bismuth est un acide de Lewis particulièrement efficace pour condenser l'allylsilane **2-077** avec un aldéhyde et former les tétrahydropyranes 2,6-syn **5-100**. Ainsi, une large variété d'hétérocycles oxygénés, possédants des chaînes plus ou moins substituées mais toujours de configuration 2,6-syn, ont été préparés au départ de **2-077** (Figure 220).

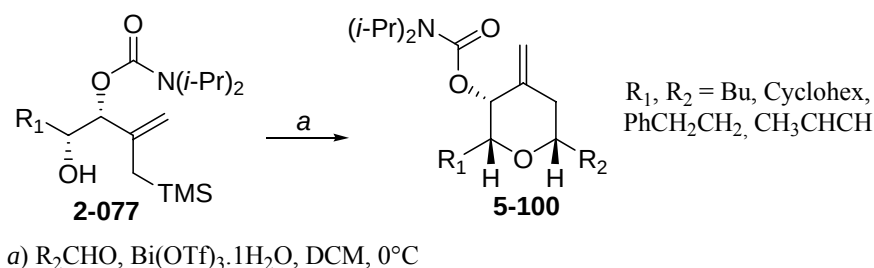


Figure 220

La configuration relative 2,6-syn provient d'un état de transition cyclique **5-101** qui place la chaîne R_2 en position pseudo-équatoriale (Figure 221).

¹⁹⁰ Leroy, B. *Thèse de doctorat, annexe du chapitre 3*, **2001**, UCL b) Leroy, B. ; Markó, I.E. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8685.

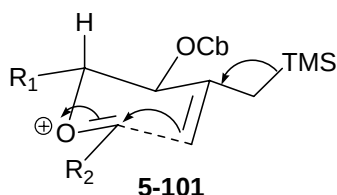
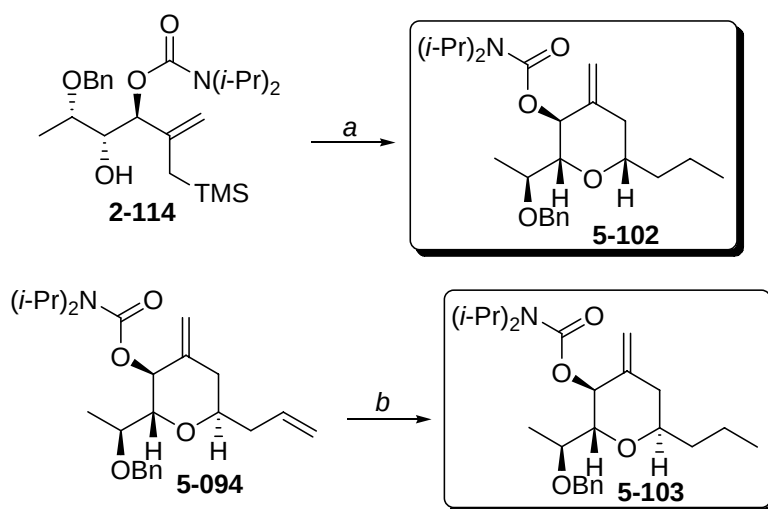


Figure 221

Cette méthodologie a donc été choisie pour préparer des pyranes 2,6-syn qui devraient permettre par comparaison, d'établir avec certitude la stéréochimie de **5-094**. Pour cela, l'allylsilane **2-114** est condensé avec du butyraldéhyde en présence de triflate de Bismuth monohydrate¹⁹¹ pour fournir le pyranne 2,6-syn **5-102** avec 80 % de rendement (Figure 222).



a) Bi(OTf)₃.H₂O, Butyraldéhyde, THF, 0°C, 80% b) *p*-TSNHNH₂, AcOK, H₂O, reflux, 67%

Figure 222

Parallèlement, le pyranne **5-094** est réduit par du di-imide, formé *in situ* à partir de *p*-tosylhydrazine, pour produire **5-103** avec 72 % de rendement. La comparaison des données RMN de **5-102** et **5-103** a alors été possible et a permis d'établir que les 2 structures ne sont pas identiques.

Le composé 2,6-*anti* **5-103** possède de nouveau des constantes de couplages qui ne sont pas en accord avec une conformation chaise de la molécule. En effet, dans la conformation dans laquelle R₁ et le carbamate sont équatoriaux, *J*H₂-H₃ est trop faible pour être un couplage di-axial (Figure 223). L'inversion de la chaise met les substituants en position axiale (donc défavorisée) et le couplage di-axial attendu entre H₆ et H_{5ax} n'est pas observé. Il ne reste donc que la possibilité d'une forme de type bateau qui pourrait expliquer les données RMN obtenues.

¹⁹¹ Préparé à partir de BiPh₃ et TfOH selon : Labrouillere, M. ; Le Roux, C. ; Gaspard, H. ; Laporterie, A. ; Dubac, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 285.

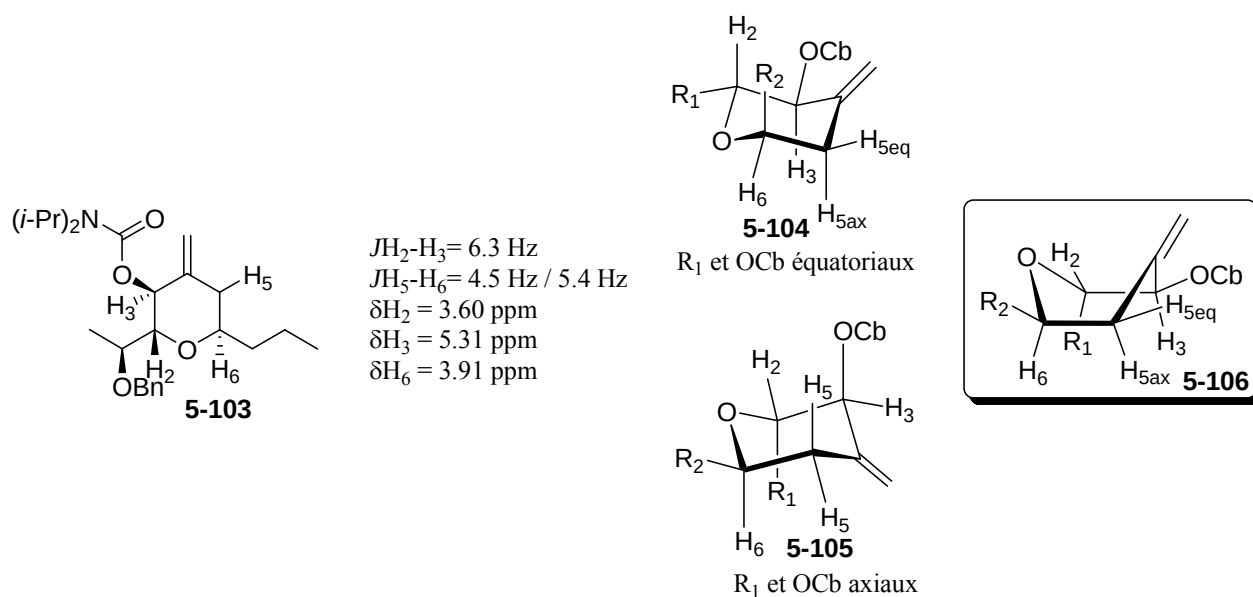


Figure 223

A l'opposé, le pyranne 2,6-syn **5-102** présente toutes les caractéristiques d'une conformation chaise puisque un couplage de 10.2 Hz est observé entre H₂ et H₃, ce qui est commun pour ce genre d'agencement di-axial (Figure 224). De même, des constantes de 2.4 et 12.9 Hz traduisent la position axiale de H₆.

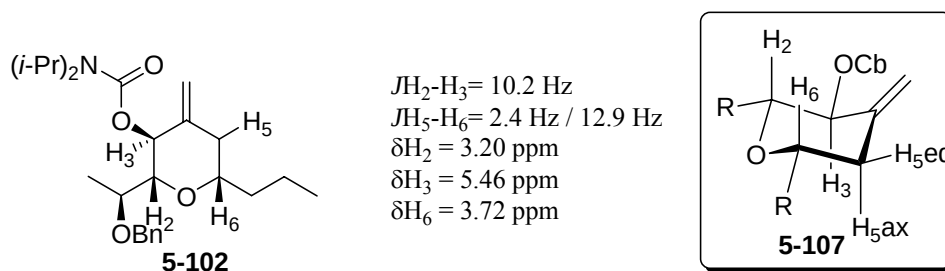
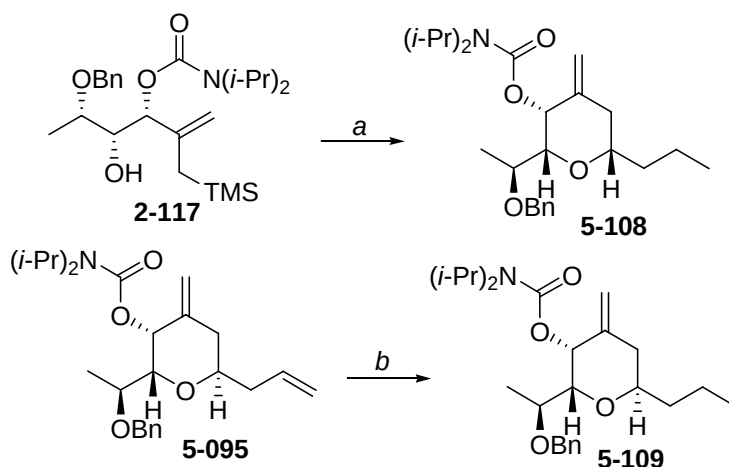


Figure 224

Ces observations confortent l'idée que **5-094** possède bien la stéréochimie attendue et que les « incohérences » observées en RMN ¹H ne sont dues qu'à une conformation inhabituelle de la molécule. Peut être, peut on y voir encore une fois une facétie du groupement carbamate.

La même comparaison a été effectuée sur le pyranne **5-095**, bien que l'attribution de la stéréochimie soit moins problématique. La double liaison latérale est réduite avec 72 % de rendement alors que l'épimère 2,6-syn est préparé par condensation de l'allylsilane **2-117** avec du butyraldéhyde en présence de triflate de Bismuth monohydrate. Le pyranne 2,6-syn **5-108** est obtenu avec 73 % de rendement (Figure 225).



a) $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Butyraldéhyde, THF, 0°C , 73% b) $p\text{-TSNHNH}_2$, AcOK, H_2O , reflux, 72%.

Figure 225

Les 2 composés possédants des spectres RMN différents, il a été conclu que la stéréochimie relative de **5-109** était bien 2,6-*anti* (Figure 226).

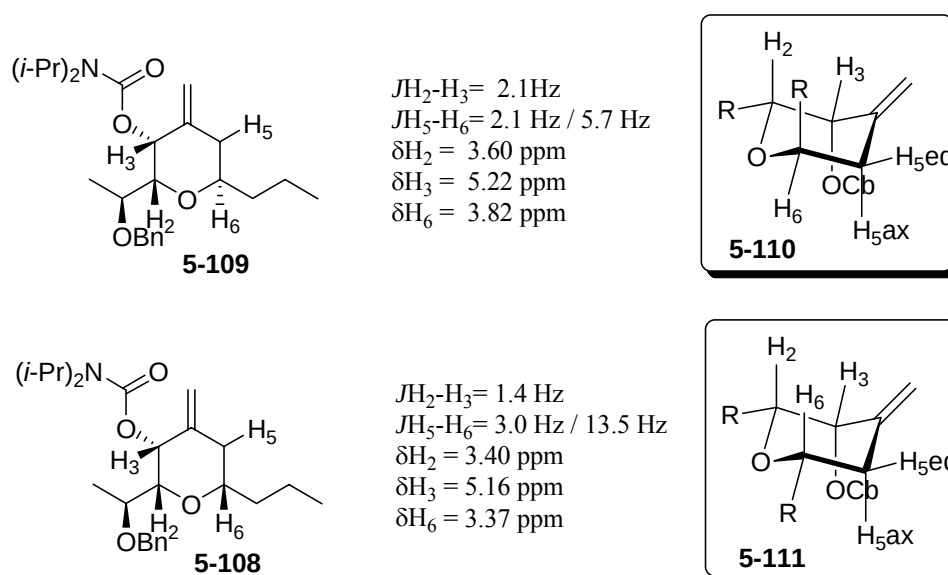


Figure 226

2.5. Utilisation d'autres nucléophiles.

Puisque la littérature fait état d'une grande quantité d'exemples utilisant des nucléophiles autres que l'allyltriméthylsilane, il a été envisagé de remplacer celui-ci afin d'accéder à une gamme étendue de substituants sur la chaîne latérale. L'acétal **5-056a** a donc été soumis à divers électrophiles et les résultats sont rassemblés dans le Tableau 22.

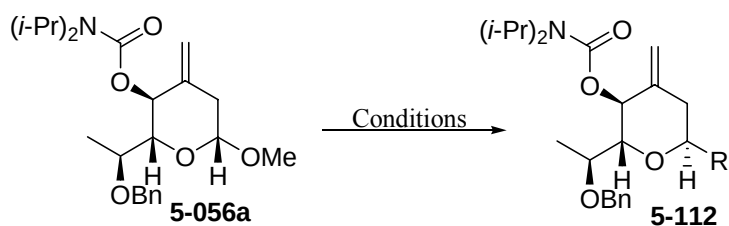
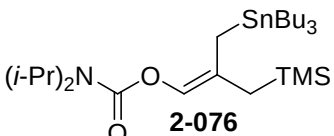
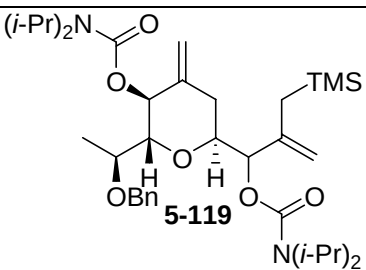
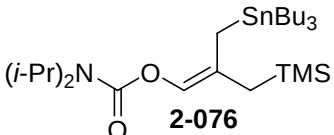
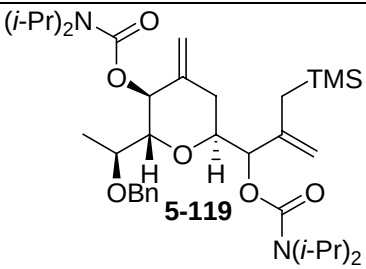
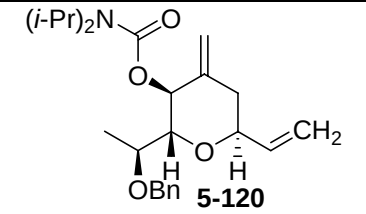
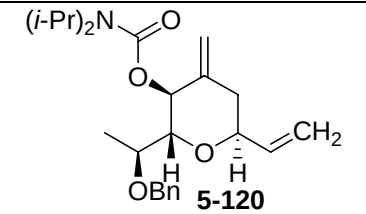


Tableau 22

Entrée	Conditions	Produits attendus	Observations
1	CH≡CCH ₂ TMS, TMSOTf, MeCN, -40°C à 0°C.	 5-113	Pas de réaction
2	TMSCN, BF ₃ .Et ₂ O, MeCN, -40°C à t.a.	 5-114	 5-115
3	TMSCN, TMSOTf, MeCN, -40°C à t.a.	 5-114	 5-115 92%
4	TMS-C≡C-TMS, TMSOTf, MeCN, -40°C à t.a.	 5-116	Pas de réaction
5	TMS-C≡C-TMS, SnCl ₄ , DCM, -40°C à t.a.	 5-116	 5-117 99%
6	 OTBS BnO-CH=CH-OEt, TMSOTf, MeCN, -40°C à t.a.	 5-118	Mélange inexploitable

7	 2-076 TMSOTf, MeCN, -40°C à t.a.	 5-119	Pas de réaction
8	 2-076 SnCl₄, DCM, -78°C puis 5-056a	 5-119	Mélange inexploitable
9	CH₂=CHMgBr, TMSOTf, MeCN, -40°C à 0°C.	 5-120	Pas de réaction
10	CH₂=CHMgBr, TMSOTf, THF, -40°C à t.a.	 5-120	Pas de réaction

Tout d'abord, l'emploi de propargyltriméthylsilane (entrée 1) en présence de TMSOTf a été considéré. Ce nucléophile permettrait d'obtenir l'allène **5-113** qui pourrait ensuite subir un grand nombre de transformations¹⁹² (oxydation, réactions [2+2] ou [4+2]...). Malheureusement, le produit de départ a été récupéré intact.

Ensuite, l'introduction d'un groupement cyano a été tentée (entrées 2 et 3). Il est connu que les oxoniums peuvent être capturés par un cyanure et que le TMS-CN constitue formellement une source d'HCN relativement inoffensive et facile à manipuler. Cependant, que ce soit en présence de BF₃.Et₂O ou de TMSOTf, le diène **5-115** est obtenu avec un excellent rendement. Deux hypothèses peuvent être avancées pour la formation de ce produit (Figure 227).

¹⁹² Pasto, D.J. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2805.

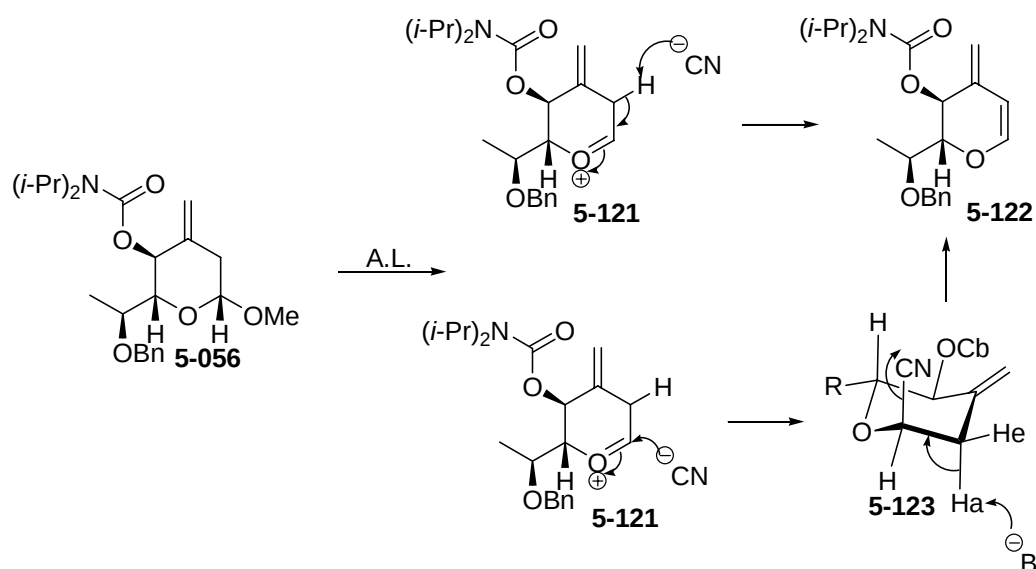


Figure 227

Une fois l'oxonium cyclique **5-121** formé, le TMSCN peut agir comme une base et arracher l'hydrogène allylique, rendu fortement acide par la présence de l'oxonium, pour former l'espèce conjuguée **5-122**.¹⁹³ Alternativement, un groupement cyano s'additionne comme prévu sur l'oxonium, mais le proton allylique axial est idéalement placé en position antipériplanaire pour réaliser une élimination et produire le diène.

Après ces deux échecs, l'utilisation de bis-triméthylsilylacétylène a été envisagée sur la base des travaux de Isobe évoqués précédemment. Le TMSOTf a d'abord été employé dans l'acétonitrile, sans grand résultat, puisque le produit de départ est récupéré. L'utilisation de DCM comme solvant et surtout de SnCl_4 comme acide de Lewis a par contre donné un résultat surprenant. En effet la structure bicyclique pontée **5-117** est obtenue avec un très bon rendement. Ce produit découle de la déprotection à température ambiante de l'éther benzylique par des acides de Lewis forts comme le SnCl_4 , phénomène déjà observé lors de la synthèse de la (+)-Aspiciline. Cette fois ci, l'alcoolate d'étain formé¹⁹⁴ peut réagir sur l'oxonium et conduire à un bicyclic ponté (Figure 228).

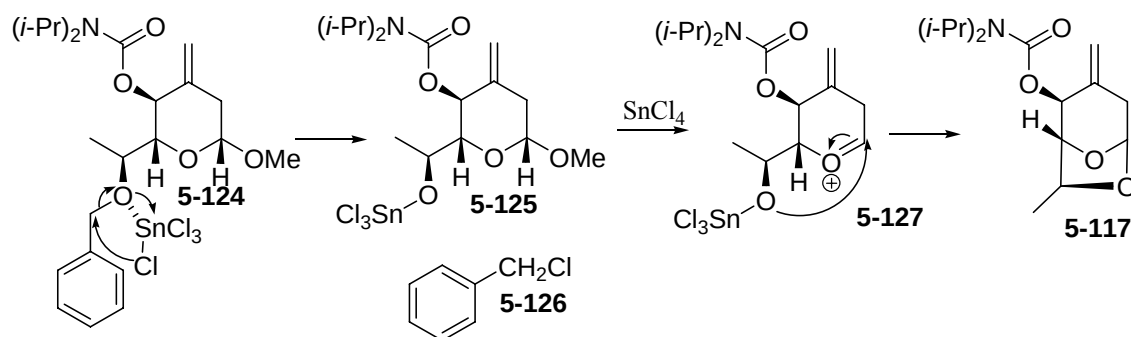


Figure 228

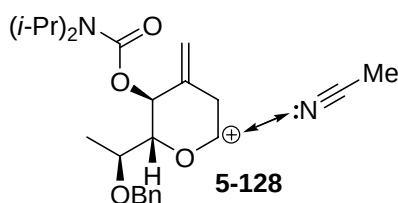
¹⁹³ Déjà observé avec des benzopyranes : Maier, C. A.; Wuensch, B. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4923.

¹⁹⁴ Hori, H.; Nishida, Y.; Ohuri, H.; Meguro, H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1346.

L'utilisation d'un éther d'énol silylé β -substitué, pour introduire directement une substitution en sortie de cycle, a également été tentée (entrée 6). Cependant, le traitement d'une solution d'acétal **5-056a** et d'un éther d'énol substitué dans l'acétonitrile par du TMSOTf ne conduit qu'à un mélange non résolu de produits divers. La réactivité de l'éther d'énol vis-à-vis de l'acétonitrile n'est sûrement pas étrangère à ce résultat.

L'allylstannane **2-076** a aussi été considéré comme un nucléophile potentiel présentant l'avantage d'introduire un nouveau centre chiral lors de la formation de la liaison C-C. Dans un premier temps, du TMSOTf est utilisé dans l'acétonitrile (entrée 7) mais aucune réaction n'est observée. Dans un second temps, l'allylstannane **2-076** est transmétallé avec du SnCl_4 dans le DCM à basse température, comme lors de l'allylation d'aldéhydes, puis une solution de **5-056a** dans le DCM est ajoutée goutte à goutte (entrée 8). Cette fois, on est confronté à une trop grande réactivité de l'allyltrichlorostannane puisque le milieu devient immédiatement noir et que de très nombreux produits sont observés sans pouvoir être séparés ni identifiés.

Enfin, du bromure de vinylmagnésium a été employé, soit dans l'acétonitrile (entrée 9), soit dans le THF (entrée 10) en présence de TMSOTf, mais aucune réaction ne s'est produite. On peut penser que le bromure de vinylmagnésium réagit avec l'acétonitrile dans un cas et que le THF n'est pas un solvant approprié pour générer l'oxonium dans l'autre. En effet, il est bien connu que l'acétonitrile est le solvant de choix pour préparer l'oxonium **5-128** puisqu'il permet une stabilisation de la charge positive par interaction avec le doublet libre de l'azote (Figure 229).



Transfert de charge partiel

Figure 229

Cet effet semble impératif avec des composés tels que **5-056a** puisque l'allylation par de l'allyltriméthylsilane n'est plus effective lorsqu'elle est réalisée dans le DCM ou le THF (Figure 230).

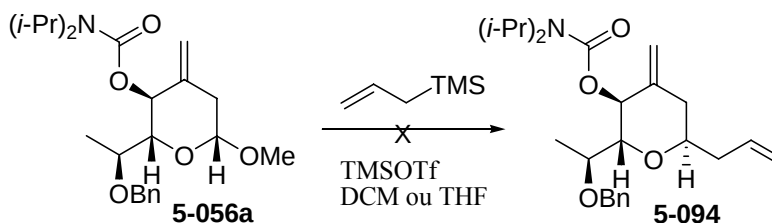


Figure 230

3. Conclusions.

Au cours de ce chapitre, une méthodologie efficace a été développée pour la préparation de pyranes 2,6-*anti*. Cette séquence tolère une large variété de substituants et conduit à une grande diversité des produits finaux (Figure 231).

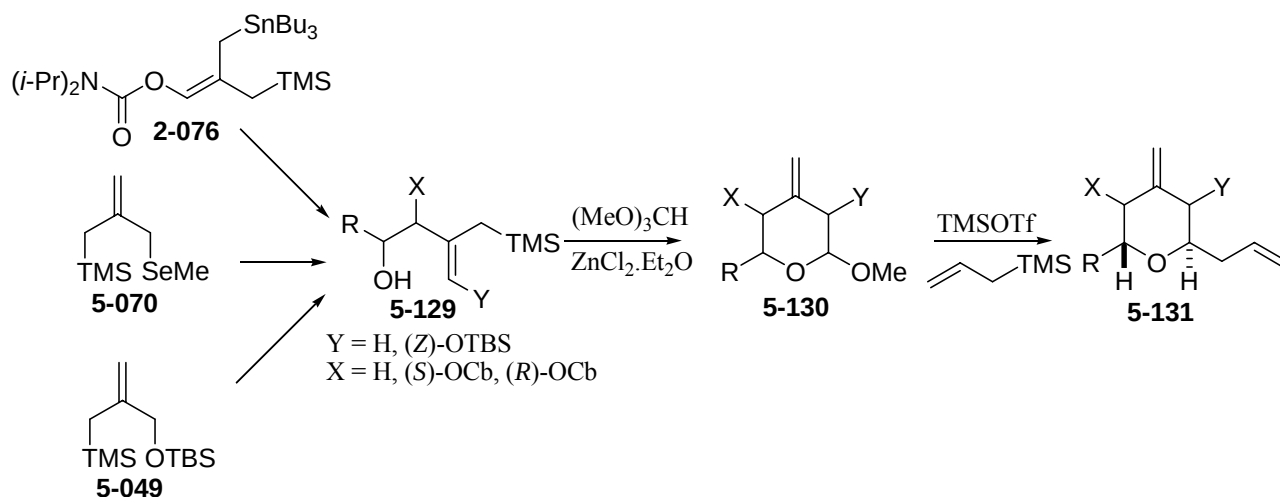


Figure 231

Ces composés sont à la fois complémentaires entre eux mais aussi avec les structures obtenues par la combinaison ène/I.M.S.C. Cette complémentarité a d'ailleurs permis d'établir leur stéréochimie en préparant les pyranes 2,6-*syn* correspondants, puis en comparant les données spectrales.

4. Perspectives.

Puisque seuls les allylsilanes semblent permettre une allylation efficace des acétals cycliques tels que **5-056**, il serait intéressant d'introduire une substitution en γ des ces nucléophiles pour créer un nouveau centre chiral. Par exemple, des γ -alcoxyallylsilanes tels que **5-132** pourraient former des alcools allyliques chiraux (Figure 232). Toutefois, la stéréochimie reste difficile à prévoir étant donné qu'aucun précédent n'est rapporté dans la littérature.

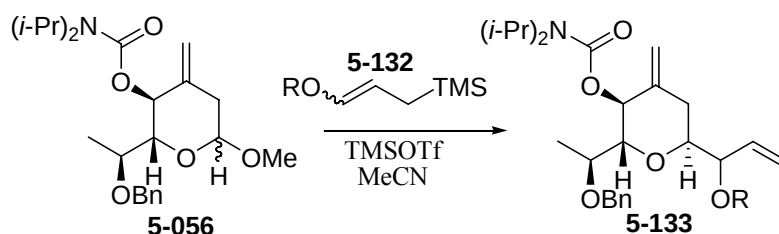


Figure 232

La transposition de cette méthodologie à des cycles à cinq chaînons peut aussi être intéressante. Ainsi, au départ d'alcool allyliques **5-134**, les furannes **5-136** seraient obtenus stéréosélectivement (Figure 233).

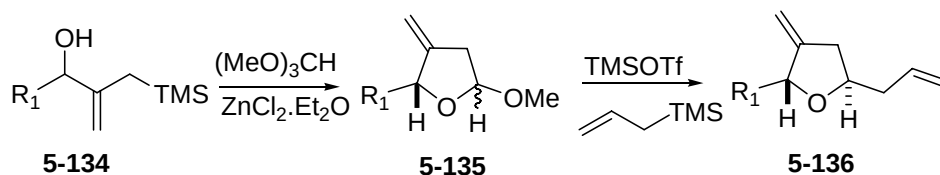


Figure 233

Le composé **2-114** pourrait être engagé dans une métathèse avec un éther vinylique pour produire l'allylsilane substitué **5-138**. La cyclisation subséquente de ce substrat permettrait d'obtenir des pyranes substitués sur toutes les positions du cycle (Figure 234).

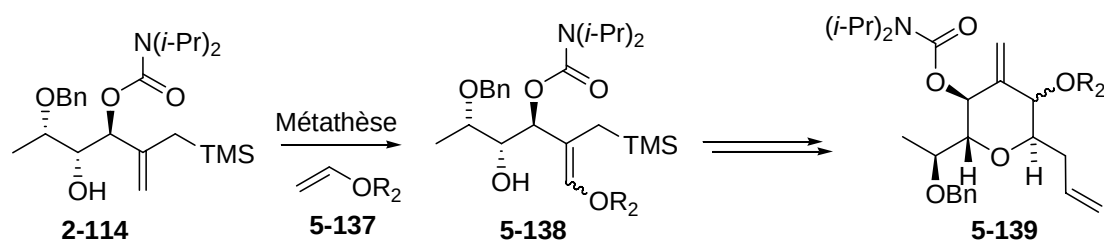


Figure 234

La stéréochimie du nouveau centre chiral introduit serait déterminée par la géométrie de la double liaison formée lors de la métathèse.

Enfin, l'orthoester utilisé dans la réaction de Sakurai intramoléculaire pourrait être remplacé par un orthocarbonate ce qui conduirait à des lactones telles que **5-142** puis **5-143** par manipulation de l'exo-méthylène (Figure 235).

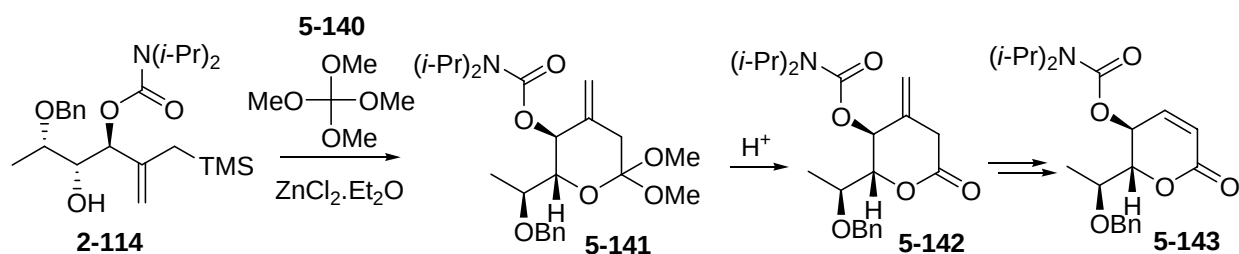


Figure 235

Ces structures sont notamment présentes dans le Goniatriol ou le Synrotolide, présentés au chapitre 1.

Chapitre 6

*Exploration d'une nouvelle voie d'accès à
l'Amphidinol 3*

1. Les toxines d'origine marine.

Bien que les plantes terrestres, les animaux et les microorganismes restent les sources traditionnelles de métabolites secondaires, les organismes marins ont été la cible majeure de la recherche de produits naturels durant les 20 dernières années.¹⁹⁵ Une grande variété de composés, possédants des structures chimiques uniques et des activités biologiques remarquables, a été découverte chez ces organismes et spécialement chez les invertébrés marins.¹⁹⁶ Cependant, des questions persistent quand à l'origine réelle des ces métabolites ainsi qu'à leurs véritables progéniteurs. L'idée s'est répandue que beaucoup d'entre eux ne sont pas des métabolites primaires produits par les organismes dans lesquels on les a trouvés, mais qu'ils ont une autre provenance. Les producteurs probables sont des microalgues, des bactéries ou des champignons et la transmission des ces composés se serait réalisée par symbiose, par association, grâce à la chaîne alimentaire ou par toute autre dépendance nutritive. Il existe donc une forte probabilité que ce que l'on considère comme un métabolite issu d'une microalgue soit en fait d'origine bactérienne ou provienne d'un autre microorganisme associé avec l'algue.

2. Les dinoflagellés.

Parmi ces microalgues, qui constituent la majorité des organismes vivant dans les océans, les dinoflagellés sont une source particulièrement importante de métabolites intéressants. Les dinoflagellés sont des organismes à la fois photosynthétiques et hétérotrophes, dotés d'un flagelle. Plus de 4000 espèces sont connues à ce jour, sans compter de nombreuses espèces fossiles considérées comme une source principale de pétrole. La position phylogénique des dinoflagellés est unique et est considérée comme étant à la frontière des organismes procaryotes et eucaryotes. Leurs modes de vie sont variés et beaucoup d'entre eux occupent un environnement symbiotique.

La structure des métabolites produits par ces organismes rime souvent avec défi synthétique et activité biologique puissante.¹⁹⁷ On peut citer des composés devenus maintenant célèbres tels que l'acide Okadaïque¹⁹⁸ (Figure 236), la Ciguatoxine¹⁹⁹ (Figure 237), les Brévétotoxines²⁰⁰ (Figure 238) et le Gambiéról²⁰¹ (Figure 239) qui ont suscités un véritable engouement chez les chimistes organiciens avides de structures complexes.

¹⁹⁵ Shimizu, Y. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1685. b) Yasumoto, T. ; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897.

¹⁹⁶ Faulkner, D. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, 1, 251 b) Faulkner, D. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 3, 1. d) Faulkner, D. *Nat. Prod. Rep.* **1987**, 4, 539. e) Faulkner, D. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 7, 269. f) Faulkner, D. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 323.

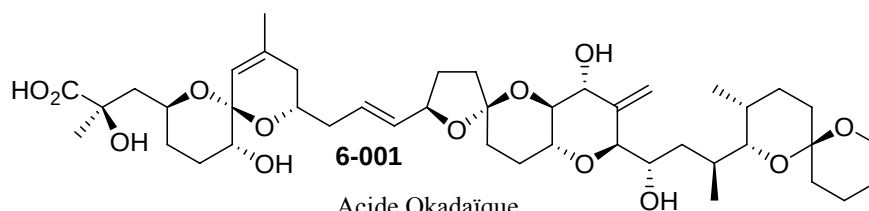
¹⁹⁷ Kao, C.Y. ; Levinson, S.R. *Tetrodotoxin, Saxitoxin, and the Molecular Biology of the Sodium Channel* ; The New York Academy of Sciences, New York, **1986**.

¹⁹⁸ Tachibana, K. ; Scheuer, P. ; Tsukitani, Y. ; Kikuchi, H. ; Van Engen, D. ; Clardy, J. ; Gopichand, Y. ; Schimtz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2469.

¹⁹⁹ Murata, M. ; Legrand, A.M. ; Ishibashi, Y. ; Fukui, M. ; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4380.

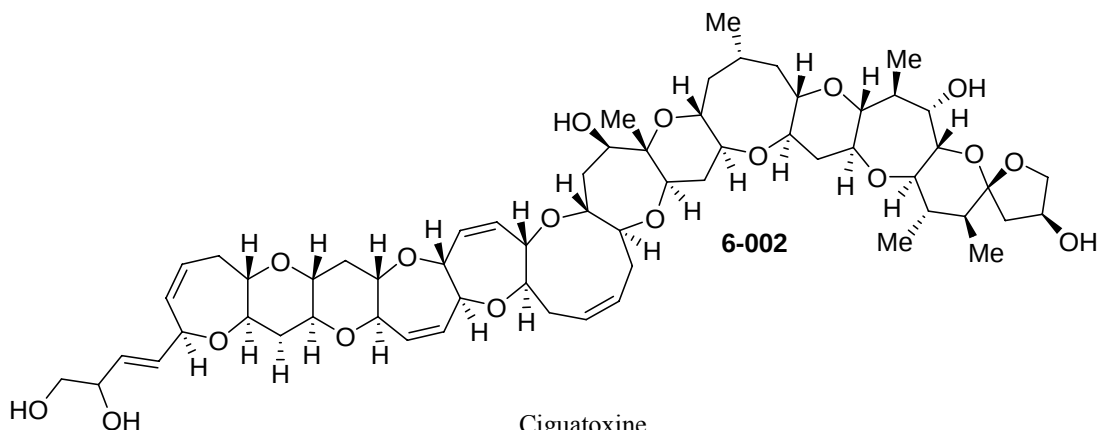
²⁰⁰ Lin, Y.-Y. ; Risk, M. ; Ray, S.M. ; Van Engen, D. ; Clardy, J. ; Golik, J. ; James, J.C. ; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6773.

²⁰¹ Satake, M. ; Murata, M. ; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 361.



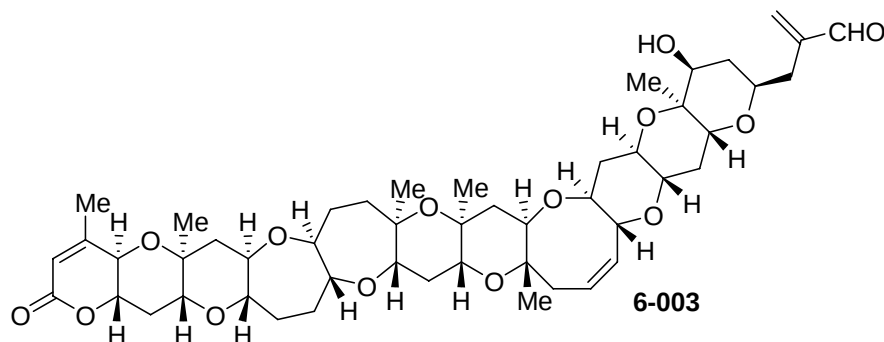
Acide Okadaïque

Figure 236



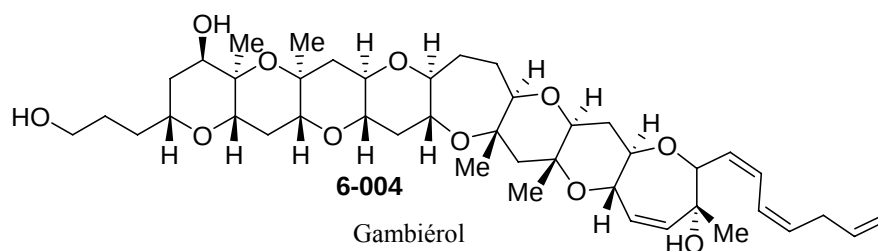
Ciguatoxine

Figure 237



Brévetoxine B

Figure 238



Gambirol

Figure 239

3. Les Amphidinols.

C'est justement cette abondance de structures produites par les dinoflagellés, et en particulier ceux appartenants au groupe des *Amphidiniums*, qui a déclenché de vastes programmes de criblages pour identifier de nouvelles molécules dotées d'une activité biologique

intéressante. Ainsi, la famille des Amphidinolides,²⁰² des Amphidinocétides²⁰³ ou l'Amphidinine A²⁰⁴ (Figure 240) ont été isolés dans ces microalgues.

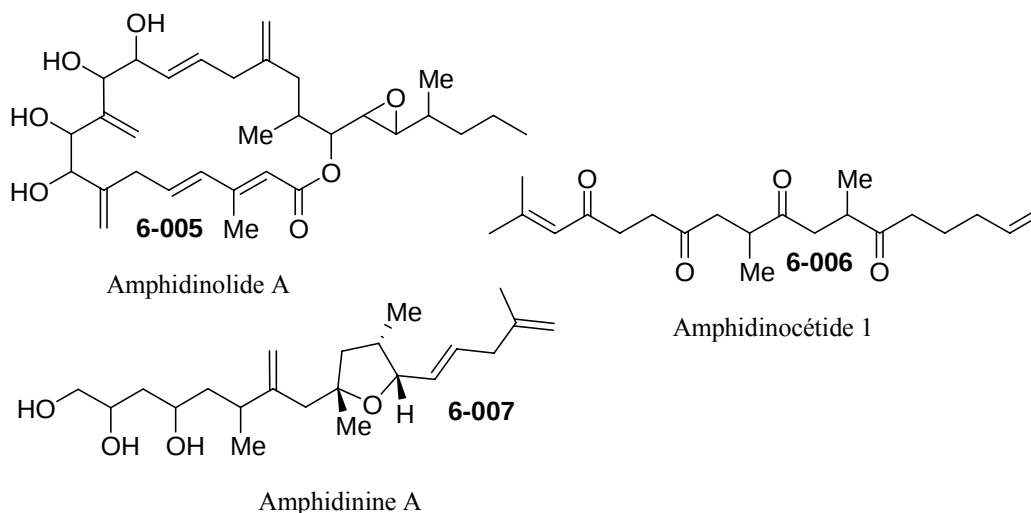


Figure 240

Toujours dans cette optique, le groupe de T. Yasumoto²⁰⁵ s'intéressa à une culture d'*Amphidinium klebsii* collectée sur l'île d'Ishigaki au Japon (Figure 241) et isola l'Amphidinol 1 en 1991.

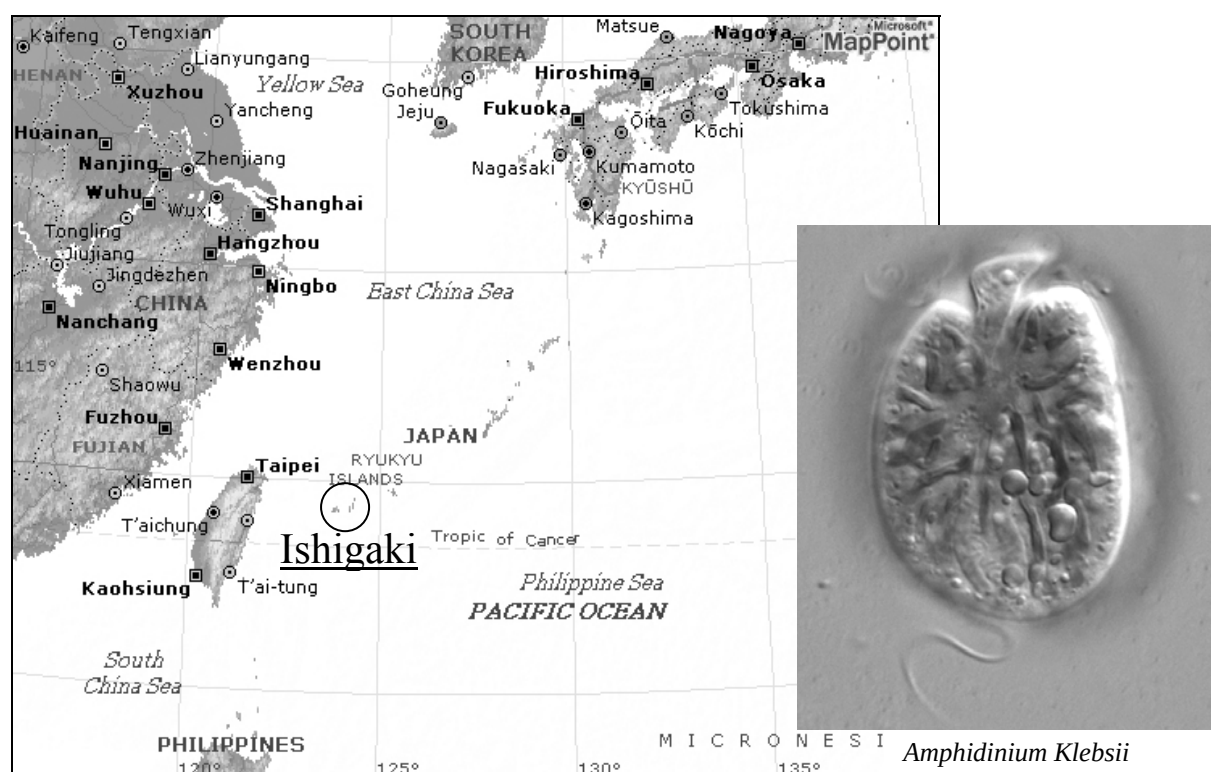


Figure 241

²⁰² Kobayashi, J.; Ishibashi, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1753.

²⁰³ Braucer, I.; Maranda, L.; Young, K.A.; Shimizu, Y.; Huang, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 991.

²⁰⁴ Kobayashi, J.; Yamagushi, N.; Ishibashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7049.

²⁰⁵ Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9859.

3.1. Structure.

Ce produit naturel a suscité immédiatement un vif intérêt grâce à son activité biologique intéressante (hémolitique, antifongique, antidiatomée) mais aussi grâce à sa structure très complexe. Cette molécule, caractérisée par un squelette polyhydroxy-polyène, est originale vis-à-vis des autres polycétides évoqués précédemment tels que l'acide Okadaïque, les Brévéttoxines ou Ciguatoxines car elle présente 3 domaines bien distincts : une chaîne hydrophile polyhydroxylée C1-C35, un fragment hydrophile polycyclique C36-C52 et une seconde chaîne polyénique C53-C69 très lipophile. Une ambiphilie aussi marquée est assez rare pour être soulignée.

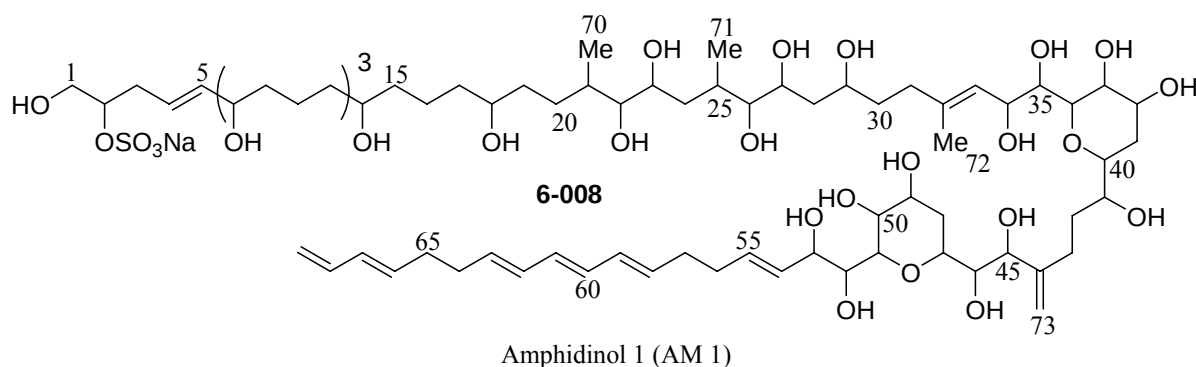
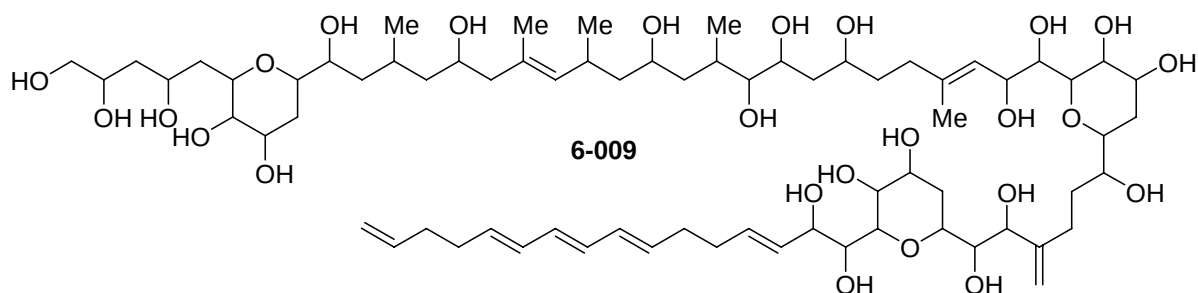


Figure 242

La structure plane de l'Amphidinol 1 a rapidement été élucidée par RMN 2D ainsi que par spectrométrie de masse (CAD, *collisionally activated dissociation*) mais la stéréochimie est restée inconnue car une grande partie des centres chiraux se situent sur des chaînes acycliques hors de portée de la technologie disponible à cette époque.

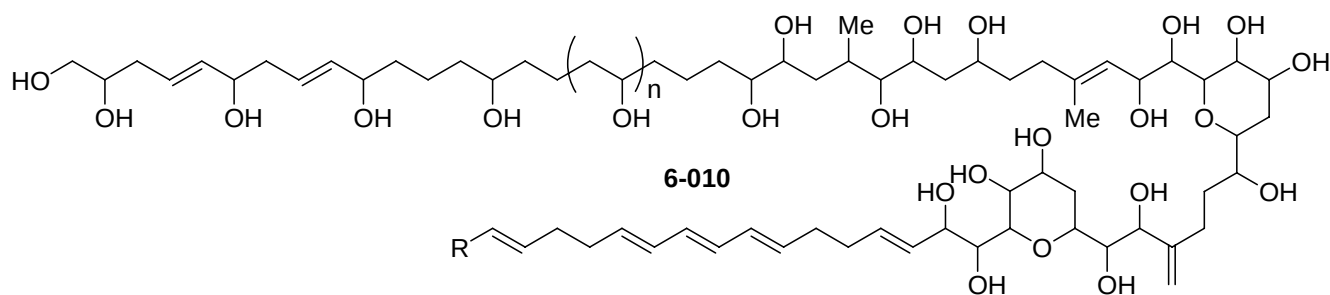
Par la suite, 6 congénères,²⁰⁶ numérotés de 2 à 7, sont isolés d'*Amphidinium Klebsii* au Japon mais aussi d'*Amphidinium Carterae* en Nouvelle Zélande. Ils sont venus rejoindre ce qui est désormais appelé la famille des Amphidinols. On connaît aujourd'hui la structure de tous les Amphidinols découverts et on peut remarquer leur grande similarité. Tous possèdent un noyau commun correspondant au fragment polycyclique C23-C57 de l'Amphidinol 1 alors que les variations apparaissent dans la longueur des 2 chaînes latérales. L'Amphidinol 2, avec son noyau tétrahydropyrannique supplémentaire en bout de chaîne, est celui qui s'éloigne le plus de la structure de base

²⁰⁶ Paul, G.K. ; Matsumori, N. ; Murata, M. ; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6279. b) Paul, G.K. ; Matsumori, N. Konoki, K. ; Sasaki, M. ; Murata, M. ; Tachibana, K. *Harmful and toxic algal blooms, intergovernmental oceanographic commission of UNESCO Sendai* ; Yasumoto, T. ; Oshima, Y. ; Fukuyo, Y. Eds. **1996**, 503. c) Paul, G.K. ; Matsumori, N. ; Konoki, K. ; Murata, M. ; Tachibana, K. *J. Mar. Biotechnol.* **1997**, 5, 124. d) Murata, M. ; Matsuoka, S. ; Matsumori, N. ; Paul, G.K. ; Tachibana, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 870. e) Morsy, N. ; Matsuoka, S. ; Houdai, T. ; Matsumori, N. ; Adachi, S. ; Murata, M. ; Iwashita, T. ; Fujita, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8606.



Amphidinol 2 (AM 2)

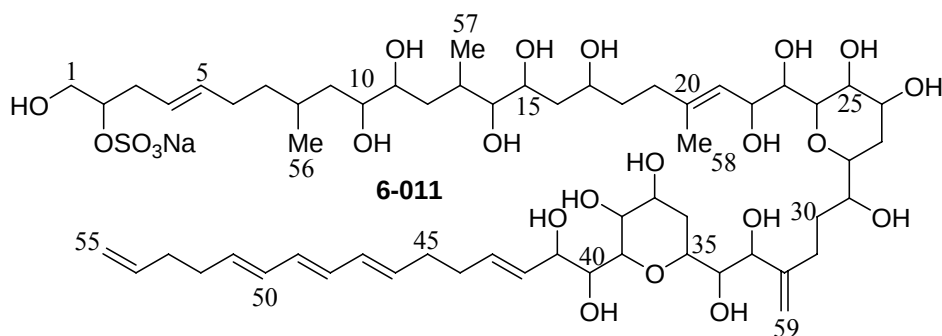
Figure 243



Amphidinol 3 (AM 3): $n = 0$; $R = \text{CH}_2=\text{CH}-$
 Amphidinol 4 (AM 4): $n = 0$; $R = \text{H}$
 Amphidinol 5 (AM 5): $n = 1$; $R = \text{CH}_2=\text{CH}-$
 Amphidinol 6 (AM 6): $n = 1$; $R = \text{H}$

Figure 244

Très récemment, l'Amphidinol 7, possédant une chaîne polyhydroxylée tronquée, s'est ajouté à la famille^{206e} (Figure 245).



Amphidinol 7 (AM 7)

Figure 245

On peut aussi noter la découverte de 2 autres familles très similaires structurellement : les Lutéophanols et les Lingshuiols.

A ce jour la famille des Lutéophanols compte 4 membres dénommés Lutéophanols A,²⁰⁷ B, C²⁰⁸ et D²⁰⁹ (Figure 246 et Figure 247). Ils ont été extraits de *l'Amphidinium Sp.*, un type de

²⁰⁷ Doi, Y. ; Ishibashi, M. ; Nakamichi, H. ; Kosaka, T. ; Ishikawa, T. ; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3820.

dinoflagellé vivant en symbiose avec le ver plat *Pseudophanostoma Luteocoloris*, et possèdent un squelette de base très similaire à celui des Amphidinols.

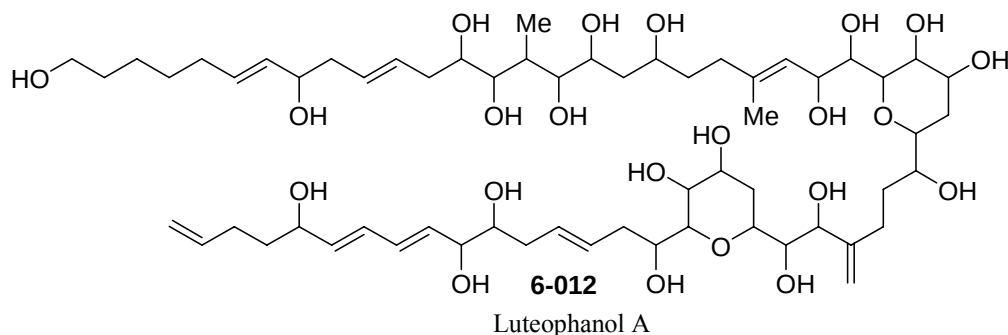


Figure 246

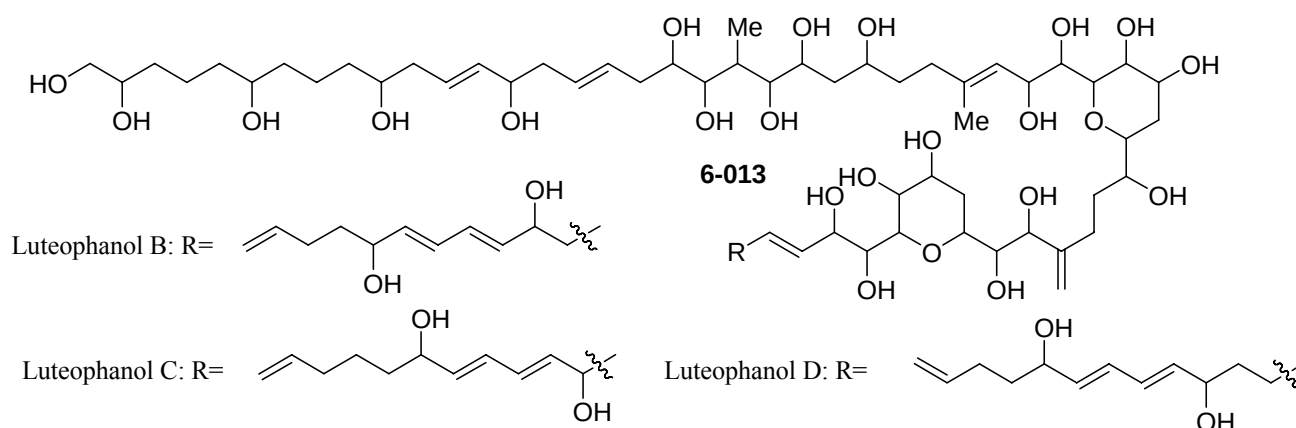


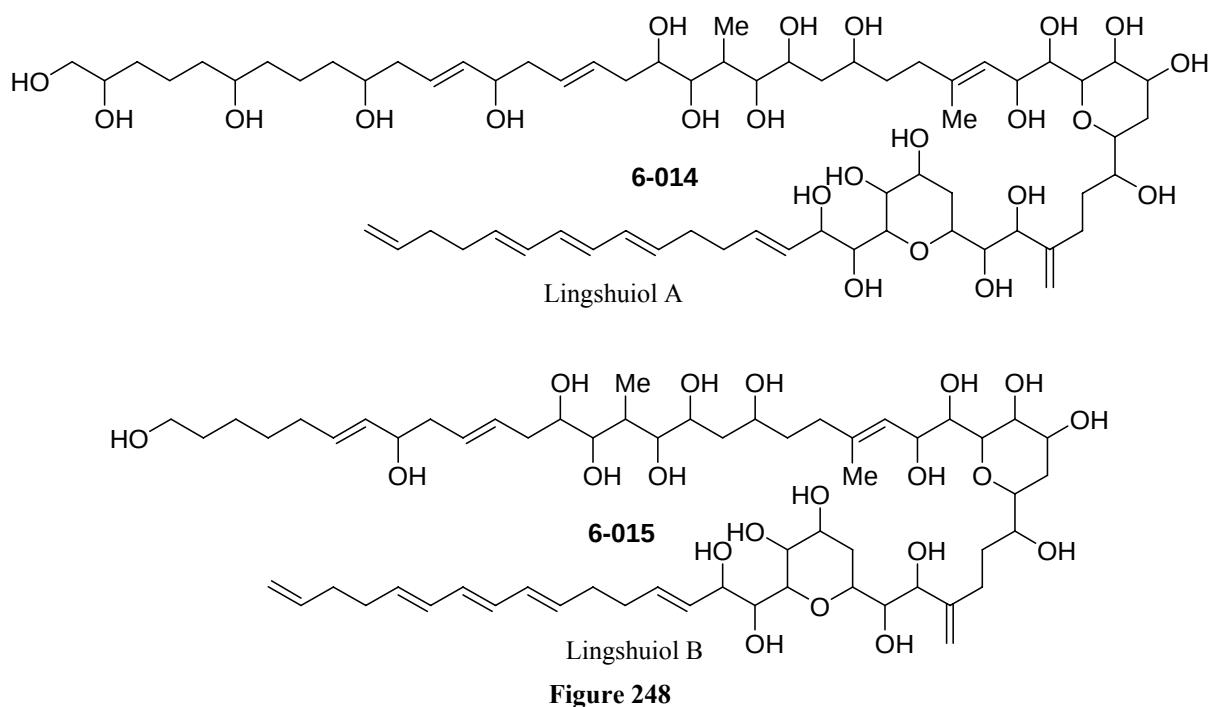
Figure 247

La famille des Lingshuiols ne compte pour l'instant que 2 membres : le Lingshuiol A et son congénère le Lingshuiol B²¹⁰ (Figure 248). Ces composés ont été extraits d'une souche d'*Amphidinium* sp. détectée et collectée en Chine dans la baie de Lingshui. Les structures proposées sont très intéressantes puisqu'elles combinent la chaîne polyhydroxylée des Lutéophanols avec la chaîne polyène de l'Amphidinol 2. Par exemple, le Lingshuiol A possède le fragment C1-C51 du Lutéophanol B et la chaîne C50-C63 de l'Amphidinol 2. Pour tous ces produits naturels, seule la structure plane est connue à ce jour.

²⁰⁸ Kubota, T. ; Tsuda, M. ; Doi, Y. ; Takahashi, A. ; Nakamichi, H. ; Ishibashi, M. ; Fukushi, E. ; Kawabata, J. ; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 14455.

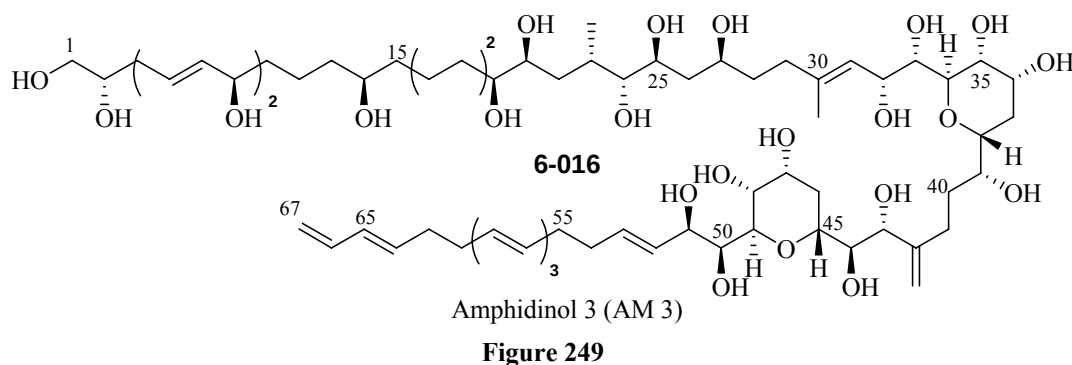
²⁰⁹ Kubota, T. ; Takahashi, A. ; Tsuda, M. ; Kobayashi, J. *Mar. Drugs*, **2005**, 3, 113.

²¹⁰ Huang, X.-C. ; Zhao, D. ; Guo, Y.-W. ; Wu, H.-M. ; Trivellone, E. ; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5501.



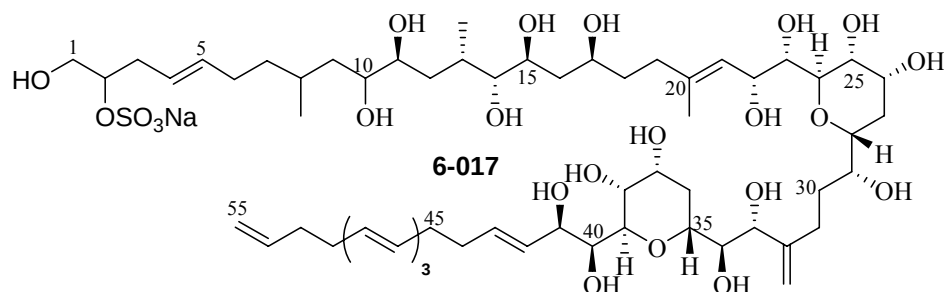
3.2. Stéréochimie.

La détermination de la stéréochimie relative et absolue de structures acycliques possédant les longues chaînes polyhydroxylées des Amphidinols s'est révélée être un défi particulièrement intéressant. Le groupe de Murata et Tachibana a développé, pour ce faire, une méthode d'analyse RMN qu'ils ont appelée *J-based configuration analysis*.²¹¹ Dans cette technique, les relations diastéréoisomériques 1,2 entre les centres chiraux sont déterminées en se basant sur les constantes de couplage $^3J_{H,H}$ et $^2J_{C,H}$ et en les comparant avec les valeurs théoriques déterminées pour les configurations *thréo* ou *érythro*. Grâce à ce nouvel outil d'analyse, couplé avec des méthodes plus classiques telles que l'effet NOE ou la méthode de Mosher, il a récemment été possible d'établir la stéréochimie absolue de l'Amphidinol 3 (Figure 249).^{206d} Ce dernier a été choisi en raison de sa relative abondance par rapport à ses congénères (12 mg isolé à partir de 440 l de culture d'*A. klebsii*), ainsi que pour ses propriétés biologiques remarquables. Il a néanmoins été nécessaire de préparer un échantillon enrichi en ^{13}C (25 %) en ajoutant au milieu de culture du $\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$.



²¹¹ Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 866.

Il est alors tentant de penser que tous les Amphidinols (voir Lutéophanols et Lingshuiols) possèdent une stéréochimie identique dans leurs parties communes. Cette hypothèse a été récemment confirmée par la publication de la structure absolue de l'Amphidinol 7 par le groupe de Murata et Matsumori.^{206e}



Amphidinol 7 (AM 7)

Figure 250

Toutefois, ce résultat ne doit pas être considéré comme une preuve ultime de la stéréochimie des Amphidinols car l'attribution repose sur la même technique d'analyse que dans le cas de l'Amphidinol 3 et par conséquent peut induire les mêmes erreurs.

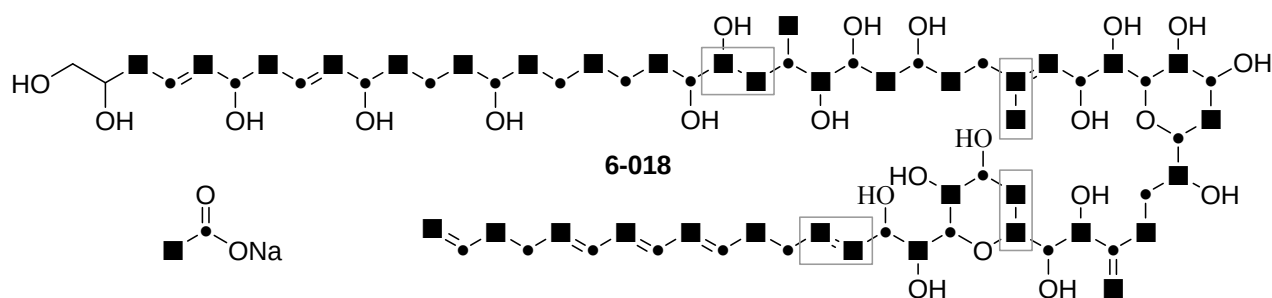
3.3. Biosynthèse.

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.²¹² Pourtant, la transposition des données accumulées pour ces organismes procaryotes aux dinoflagellés est très difficile et les biosynthèses de composés tels que l'acide Okadaïque ou les Brévétotoxines, maintenant bien établies, ont défiées toute prédiction. En ce qui concerne la biosynthèse des Amphidinols, qui n'échappe pas à cette règle, les études sont très récentes. Le groupe de Matsuoka et Murata²¹³ a réalisé l'incorporation d'acétates marqués isotopiquement pour déterminer l'origine des carbones des Amphidinols 2, 3 et 4.

Pour cela, des microalgues *Amphidinium Carterae* ont été collectées en Nouvelle Zélande pour produire de l'Amphidinol 4 et ont été nourries avec de l' [1-¹³C] acétate de sodium, du [2-¹³C] acétate de sodium et du [1,2-¹³C₂] acétate de sodium. Des *Amphidiniums Klebsii* ont quant à eux été cultivés pour fournir de l'Amphidinol 2 et 3 et ont été soumis au même régime plus de la (méthyl-¹³C) méthionine. Une analyse RMN des composés marqués a ensuite été réalisée (Figure 251 et Figure 252).

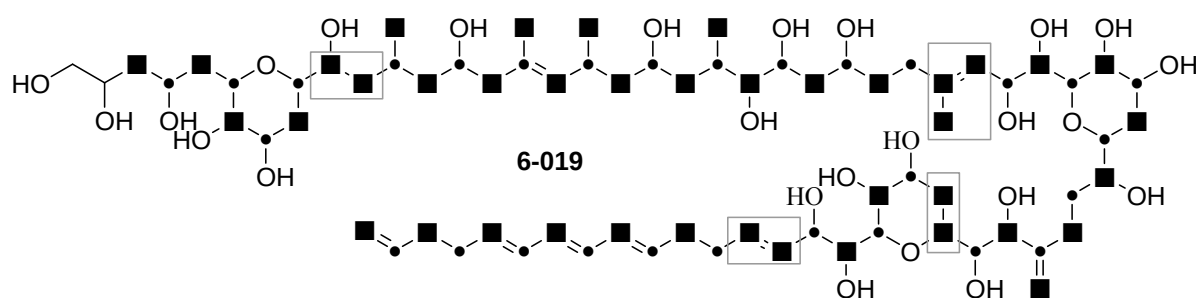
²¹² Hopwood, D.A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2465.

²¹³ Houdai, T. ; Matsuoka, S. ; Murata, M. ; Satake, M. ; Ota, S. ; Oshima, Y. ; Rhodes, L. *Tetrahedron* **2001**, 47, 5551.



Amphidinol 4 (AM 4)

Figure 251



Amphidinol 2 (AM 2)

Figure 252

Les données les plus intéressantes sont les suivantes :

- La biosynthèse démarre par l'extrémité C1 et l'observation de carbones non marqués en C1 et C2 correspond à une unité de démarrage dont l'origine n'est pas encore identifiée.
- 4 irrégularités sont présentes dans chaque composé et sont traduites par la présence de carbones vicinaux issus du méthyle de l'acétate (■-■ ou ■-■-■).
- Les méthyles et exométhylènes sont issus de l'acétate de sodium marqué et non de la méthionine marquée comme dans le cas de l'acide Okadaïque et des Amphidinolides et contrairement aux Brévéttoxines.²¹⁴
- La chaîne polyhydroxylée C3-C20, dans le cas de l'Amphidinol 4, est construite vraisemblablement par condensations de Claisen successives.
- La biosynthèse de la chaîne C3-C32 de l'Amphidinol 2 est plus complexe car 3 irrégularités sont présentes.
- Les biosynthèses des Amphidinols 3 et 4 sont très similaires.

La caractéristique principale réside donc dans la présence d'irrégularités dans l'incorporation d'acétates marqués. Un réarrangement de Favorskii permettrait l'extrusion d'un carbonyle et engendrer une suite ■-■ (Figure 253).²¹⁵

²¹⁴ Lee, M.S. ; Repeta, D.J. ; Nakanishi, K. ; Zagorski, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7855. b) Chou, H.-N. ; Shimizu, Y.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2184.

²¹⁵ Wright, J.L.C. ; Hu, T. ; Mclachlan, J.L. ; Needham, J. ; Walter, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5787.

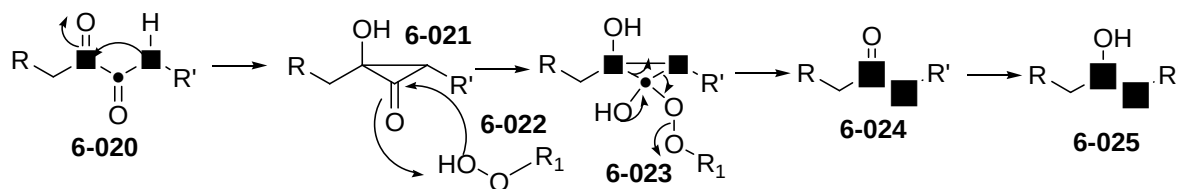


Figure 253

Il est aussi postulé que les insaturations méthylées sont obtenues par déshydratation des alcools tertiaires correspondants.

Enfin, la similarité des Amphidinols 3 et 4 laisse à penser que la production de l'un ou l'autre n'est du qu'à une très faible altération des enzymes polycétides synthétases. Par contre la synthèse d'Amphidinol 2 requiert une modification plus importante de l'enzyme et donc des gènes.

3.4. Activités biologiques.

Les Amphidinols possèdent des activités biologiques multiples : antifongiques, hémolytiques, cytotoxiques, ichtyologiques, ainsi que des propriétés surfactantes. Les résultats des divers essais biologiques sont résumés dans deux tableaux ci-après. Une relative disparité est observée entre les premiers résultats publiés avec la découverte de chaque produit naturel et une mise à jour faite en 2005. Même si une légère correction est effectuée à la baisse, il n'en reste pas moins que les Amphidinols sont des composés très actifs avec en chef de file l'AM 3.

Publications originelles

Tableau 23

Activité	AM 1	AM 2	AM 3	AM 4	AM 5	AM 6
Antifongique (MEC, µg/disque, <i>Aspergillus niger</i>)	6	6	4	6	6	6
Hémolytique (EC ₅₀ en µM, érythrocytes humains)	0.05	0.91	0.0094	0.185	0.23	0.58
Anti-Diatomée (MEC, µg/ml, <i>Nitzschia sp.</i>)	-	1.0	0.1	0.4	0.5	1.0

Mise à jour 2005²¹⁶

Tableau 24

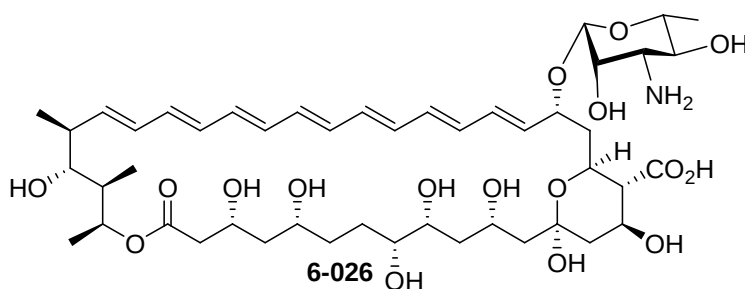
Activité	AM 1	AM 2	AM 3	AM 4	AM 5	AM 6	AM 7
Antifongique (MEC, µg/disque, <i>Aspergillus niger</i>)	-	20-40	10-20	20-40	-	-	10-20
Hémolytique (EC ₅₀ en µM, érythrocytes humains)	-	1.5	0.15	0.6	-	1.0	3.0

MEC : concentration minimale effective. EC₅₀ : concentration effective 50

²¹⁶ Houdai, T. ; Matsuoka, S. ; Morsy, N. ; Matsumori, N. ; Satake, M. ; Murata, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2795.

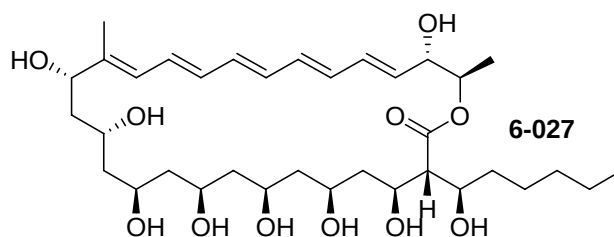
Ces capacités sont principalement dues au caractère ambiphilique des Amphidinols qui possèdent une chaîne hydrophile et une chaîne hydrophobe très distinctes. Cette caractéristique leur permet de perméabiliser les membranes biologiques par interaction directe avec les lipides de la membrane.

Le mode d'action des Amphidinols a tout de suite été comparé à celui de l'Amphotéricine B (Figure 254), un antibiotique de référence, ou à la Filipine (Figure 255) qui possèdent une répartition tout aussi déséquilibrée de leur polarité.



Amphotéricine B (Am B)

Figure 254



Filipine

Figure 255

2 modes d'actions ont alors été envisagées :

- Soit l'association de plusieurs Amphidinols entre eux, ou avec des stérols, engendre la formation de canaux à ions qui s'insèrent dans la membrane phospholipidique et vident en quelque sorte l'intérieur de la cellule de son contenu. Ce mode d'action est celui proposé pour l'Amphotéricine B.
- Soit ils se comportent comme de simples détergents et modifient la taille des membranes jusqu'à destruction de celles-ci. Dans ce cas ils se comporteraient comme la Filipine.

Une fois de plus c'est le groupe de Murata qui a réalisé une étude très complète de l'interaction de l'AM 3 avec des vésicules unilamellaires^{216,217} (LUV : *large unilamellar vesicles*). Ils ont montré que l'activité de l'AM 3 est principalement due à la formation de larges pores ou lésions dans les liposomes dont la taille est estimée à 2.0-2.9 nm de diamètre. De plus l'interaction entre la chaîne polyhydroxylée de l'AM 3 et les lipides de la membrane est

²¹⁷ Houdai, T. ; Matsuoka, S. ; Matsumori, N. ; Murata, M. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, 1667, 91.

clairement observée par UV et il est estimé que 90 % de la molécule est insérée dans la membrane.

L'AM 3 est donc très proche de l'Am B dans son mode d'action et il est tentant de transposer les résultats, plus nombreux, obtenus sur ce dernier. En effet, on sait depuis les années 1970 que 8 paires d'Am B/stérol ou Am B/Am B s'assemblent sous forme de « tonneau » pour donner naissance à un canal ionique qui s'insère dans la membrane des cellules et induit un flux d'ions monovalents Na^+ ou K^+ (Figure 256).^{218,219}

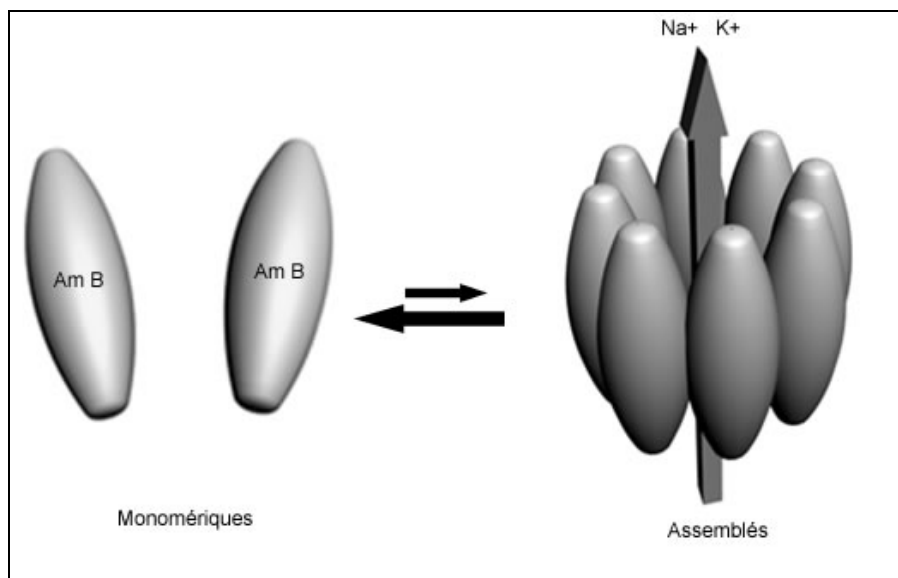


Figure 256

La toxicité sélective contre les microorganismes de l'Am B est attribuée à son affinité plus élevée pour l'ergostérol, le principal stérol des champignons, vis-à-vis du cholestérol, plus abondant dans les membranes plasmiques de mammifères. A priori, l'AM 3 pourrait utiliser le même mode d'action bien que quelques différences subsistent. Tout d'abord son affinité pour les stérols est plus contrastée que celle de l'Am B. En effet les résultats obtenus avec des vésicules de petite taille (SUV : *small unilamellar vesicles*) montrent que l'ajout de stérols augmente l'activité de l'AM 3, similairement à ce qui est observé avec l'Am B, alors qu'avec des vésicules larges (LUV) c'est l'opposé qui est observé. Aucune explication tangible n'est encore proposée pour ce phénomène si ce n'est une interaction différente de l'AM 3 avec les SUVs comparée aux LUVs.

²¹⁸ DeKruijff, B. ; Demil, R. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1974**, 339, 57. b) Andreoli, T.E. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1974**, 235, 448. c) Bolard, J. *Biochim. Biophys. Acta* **1986**, 864, 257.

²¹⁹ Matsumori, N. ; Yamaji, N. ; Mastuoka, S. ; Oishi, T. ; Murata, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4180.

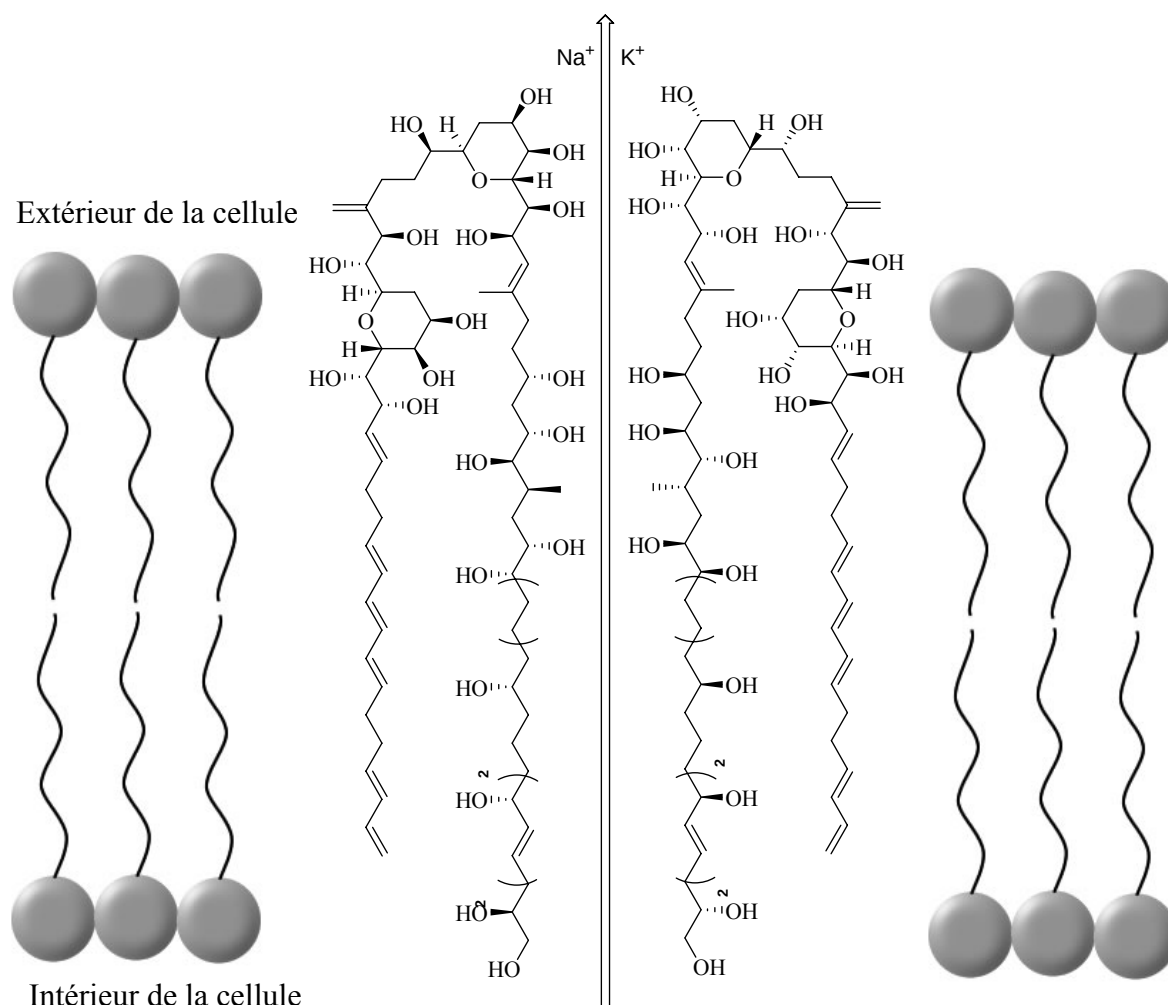


Figure 257

Une dernière différence entre l'Am B et l'AM 3 est la taille des pores qui est beaucoup plus conséquente chez ce dernier (2.0-2.9 ηm pour AM 3 et 0.8 ηm pour Am B) et qui ne restreint pas la diffusion aux seuls ions Na^+ et K^+ mais permet le transport de sels beaucoup plus gros.

Des études de modélisation moléculaire ont aussi été effectuées et permettent de définir les hypothèses suivantes quant au mode d'action au niveau moléculaire :^{217b}

- L'affinité avec la membrane est directement proportionnelle à la longueur de la chaîne polyinsaturée. Plus celle-ci est longue, meilleure est l'activité.
- La taille des pores est influencée par la région polyhydroxylée (C1-C20).
- La région polycyclique centrale C21-C52 adopte une conformation spatiale en forme d'épingle à cheveux qui est stabilisée par des liaisons hydrogènes en milieu amphipatique.

En conclusion, de nombreuses avancées ont été réalisées pour déterminer avec précision le mode d'action des Amphidinols et le brouillard semble se dissiper. Pourtant, de nombreuses interrogations restent posées surtout si l'on considère que les Lutéophanols, structurellement très similaires, ne possèdent pas d'activité anti-fongique.²⁰⁷

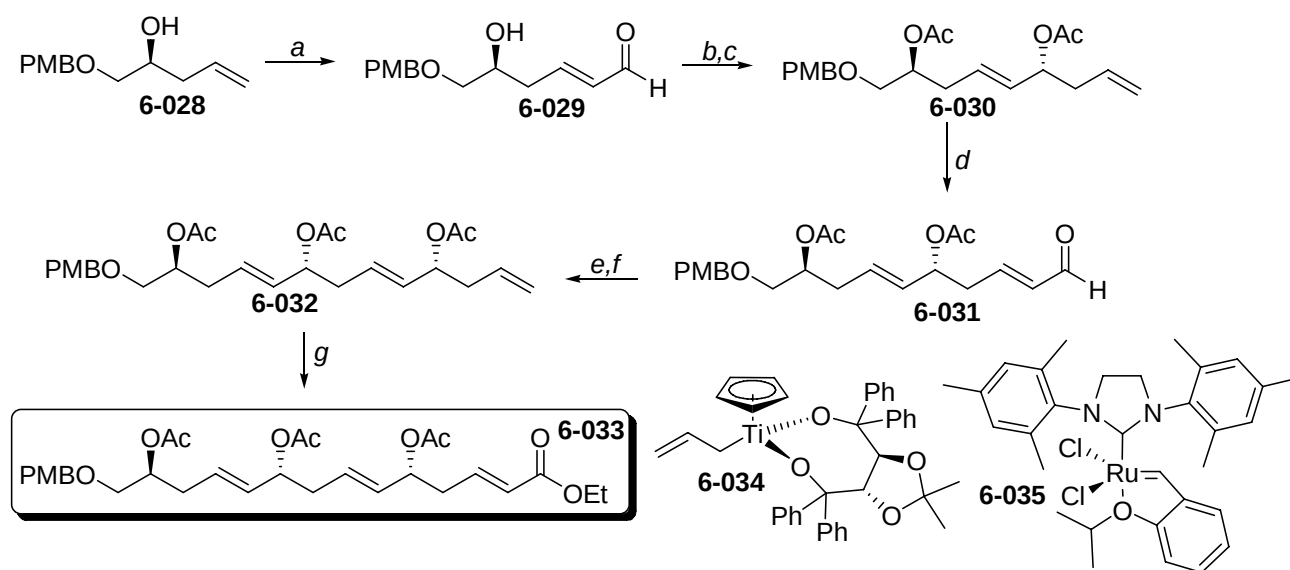
4. Synthèses des Amphidinols.

A l'heure actuelle, il n'existe aucune synthèse totale d'un Amphidinol ou d'un analogue présenté précédemment. Toutefois, il semble que ce ne soit qu'une question de temps puisque de nombreux groupes s'affairent à la tâche et la préparation de divers fragments de l'AM 3 a déjà été publiée.

Le premier groupe à s'être lancé dans l'aventure est le groupe de J. Cossy²²⁰ qui publie en 2001 la synthèse du fragment C1-C14 de l'AM 3. En 2005, les choses se précipitent puisque 3 groupes indépendants rapportent la synthèse de nombreux fragments. Le groupe de W. Roush²²¹ publie coup sur coup la synthèse du fragment C1-C25 puis C43-C67, celui de L. Paquette²²² la synthèse des fragments C1-C30 puis C43-C67 et enfin S. Rychnovsky²²³ propose la synthèse du fragment C39-C52. Le groupe de D. Evans²²⁴ semble aussi sur le coup même si on ne connaît pas exactement l'avancement de ses travaux. Une brève description de chaque approche est proposée dans les pages qui suivent.

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

La stratégie définie par J. Cossy se base sur l'utilisation itérative d'une allylation diastérosélective combinée avec une métathèse croisée (Figure 258).



a) Acroléine, 2.5 mol% **6-035**, DCM, t.a., 79% b) **6-034**, Et₂O, -78°C, 86% c) Ac₂O, Pyridine, t.a., 95% d) Acroléine, 5 mol% **6-035**, DCM, t.a., 63% e) **6-034**, Et₂O, -78°C, 80% f) Ac₂O, Pyridine, t.a., 92% g) Acrylate d'éthyle, 5 mol% **6-035**, DCM, t.a., 61%.

Figure 258

²²⁰ BouzBouz, S. ; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1451.

²²¹ Flamme, E. M. ; Roush, W.R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1411. b) Hicks, J.D. ; Flamme, E. ; Roush, W.R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5509.

²²² Paquette, L.A. ; Chang, S.-K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3111. b) Paquette, L.A. ; Chang, S.-K. *Synlett* **2005**, 19, 2915.

²²³ De Vicente, J. ; Betzemeier, B. ; Rychnovsky, S.D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1853.

²²⁴ Evan, D.A. ; Olhava, E.J. ; La, D.S. ; Peterson, S.L. *Abstracts of papers, 224th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 18-22, 2002.*

Pour cela, l'alcool allylique **6-028** est engagé dans une métathèse croisée avec l'acroléine, en présence du catalyseur de Hoveyda,²²⁵ pour fournir l'énal **6-029** avec 79 % de rendement. Après protection sous forme d'acétate, cet aldéhyde est allylé par l'allyltitane chiral **6-034** puis est soumis à une nouvelle métathèse en présence d'acroléine pour générer l'aldéhyde **6-031**. Celui-ci est à son tour allylé avec **6-034** puis protégé sous forme d'acétate. Enfin, il est engagé dans une réaction de métathèse avec l'acrylate d'éthyle pour fournir le polyène **6-033**.

On peut souligner la sélectivité des métathèses qui ont préférentiellement lieu en positions terminales. L'explication proposée implique la désactivation des metallacyclobutanes allyliques par coordination des acétates (Figure 259).

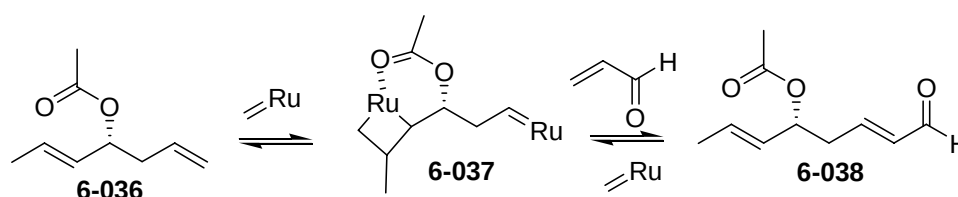
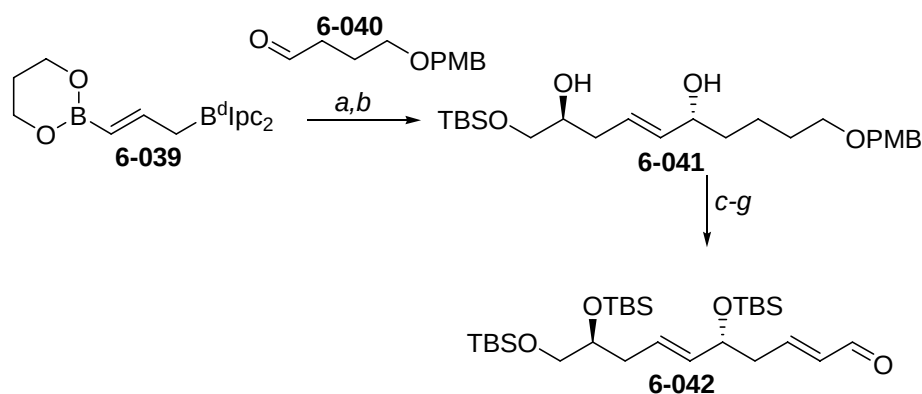


Figure 259

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

W. Roush propose l'utilisation d'une double allylboration²²⁶ pour préparer ce fragment. Ainsi, le composé bifonctionnel **6-039** est préparé *in situ* et est condensé une première fois sur l'aldéhyde **6-040**, puis l'ester boronique résultant réagit avec du TBSOCH₂CHO pour produire le diol **6-041** avec un bon rendement et une excellente sélectivité (Figure 260).



a) **6-040**, -78°C b) TBSOCH₂CHO, t.a., 73% c) TBSCl, Imidazole, DMF/DCM d) DDQ, DCM, 0°C e) SO₃Pyr., DIPEA, DMSO/DCM, 0°C, 73% (3 étapes) f) N-méthyl-(triméthylsilyl)-acétamide, DBU, DMF g) Pd(OAc)₂, MeCN, 90% (2 étapes).

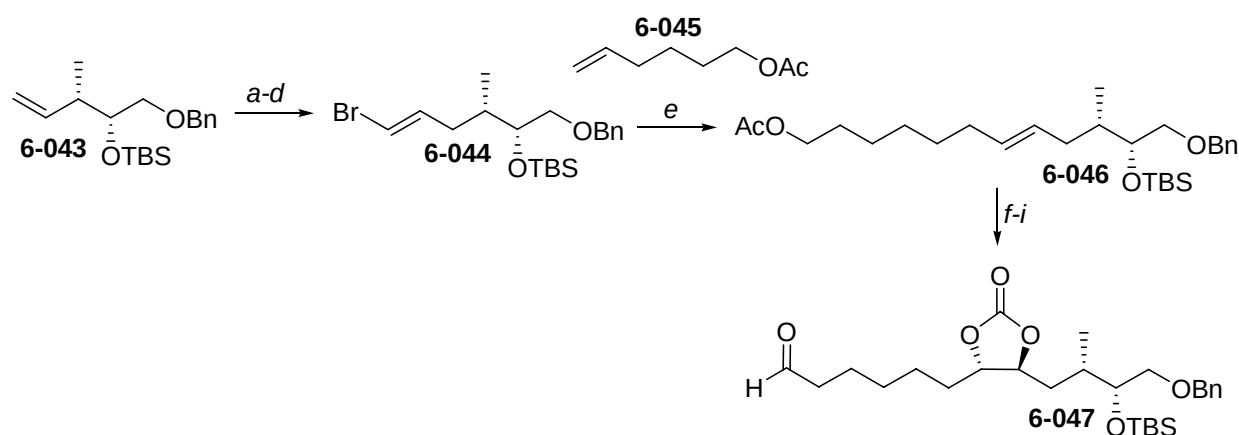
Figure 260

Les 2 alcools sont protégés sous forme de TBS éthers puis l'éther benzylique est clivé par oxydation avec du DDQ. Enfin, l'alcool primaire résultant est oxydé puis transformé en énal **6-042**. Parallèlement, **6-043** est soumis à une hydroboration avec du 9-BBN, puis est oxydé

²²⁵ 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.

²²⁶ Flamme, E.M. ; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13644.

jusqu'à l'aldéhyde. Celui-ci est engagé dans une réaction de Hilbert-Seyferth²²⁷ pour produire l'alcyne qui est soumis à une réaction d'hydrozirconation. L'addition de NBS fournit le bromure vinylique **6-044** (Figure 261).

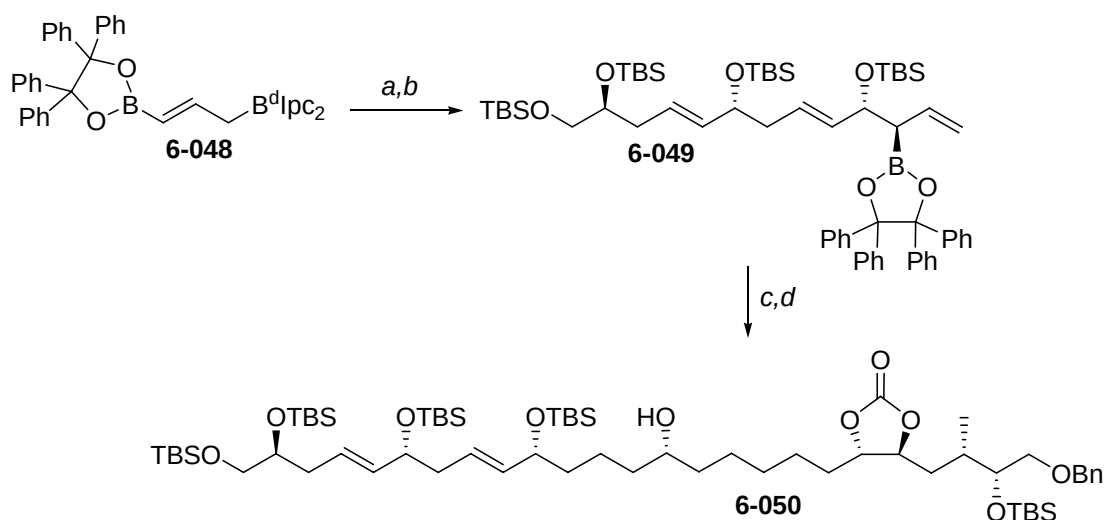


a) 9-BBN, THF, puis NaOH, H₂O₂ b) SO₃.Pyr, DIPEA, DMSO/DCM c) (MeO)₃P(O)=N₂, *t*-BuOK, THF d) ZrCp₂(H)Cl, DCM puis NBS, 75% (3 étapes) e) 9-BBN, Pd(dppf).DCM, **6-045**, THF/DMF/H₂O, K₃PO₄, 67% f) AD-mix- α , *t*-BuOH/H₂O g) (CCl₃O)₂CO, pyridine, DCM, 86% (2 étapes) h) guanidine nitrate, NaOMe, MeOH/DCM i) Dess-Martin, DCM, 90% (2 étapes)

Figure 261

Ce composé est engagé dans un couplage de Suzuki avec le borane dérivé de l'oléfine **6-045**, puis la double liaison créée est dihydroxylée dans les conditions de Sharpless. Le diol est protégé sous forme de carbonate cyclique et l'acétate terminal est converti en aldéhyde en deux étapes, fournissant ainsi **6-047**.

Le nouveau diborane **6-048** est préparé. Il est condensé une première fois sur l'aldéhyde **6-042**, puis une seconde fois sur **6-047**. Après hydrogénation d'une double liaison résiduelle, le fragment C1-C25 **6-050** est prêt (Figure 262).



a) **6-042**, DCM, 63% b) TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, 85% c) **6-047**, DCM, 55% d) (S)-Ru(BINAP)(OAc)₂, H₂, DCM/MeOH, 88%

Figure 262

²²⁷ Seyferth, D. ; Marmor, R.S. ; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379.

4.3. Synthèse du fragment C43-C67 par Roush *et al.*

Une stratégie similaire, basée sur une double allylboration, est utilisée pour préparer la partie cyclique du fragment C43-C67. L'aldéhyde **6-051** est condensé avec **6-048** pour former intermédiairement l'ester boronique **6-052**, qui réagit à son tour avec le dérivé du solkétal **6-053** pour conduire à l'alcool **6-054** (Figure 263). Après manipulation des groupements protecteurs et méthylation sélective de l'alcool homoallylique, le pyranne **6-056** est obtenu par cyclisation en milieu basique.

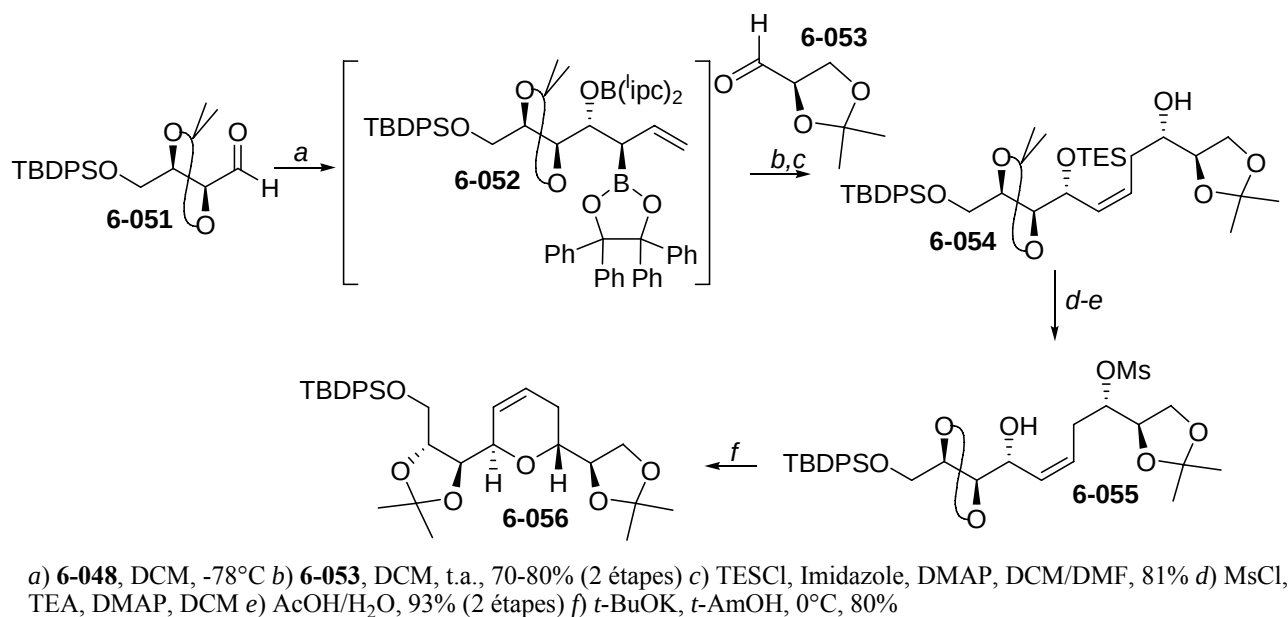


Figure 263

La double liaison est dihydroxylée avec du tétraoxyde d'osmium, puis les 2 alcools sont protégés sous forme d'éthers benzyliques. La chaîne latérale est ensuite homologuée en 5 étapes pour fournir l'aldéhyde **6-058** (Figure 264).

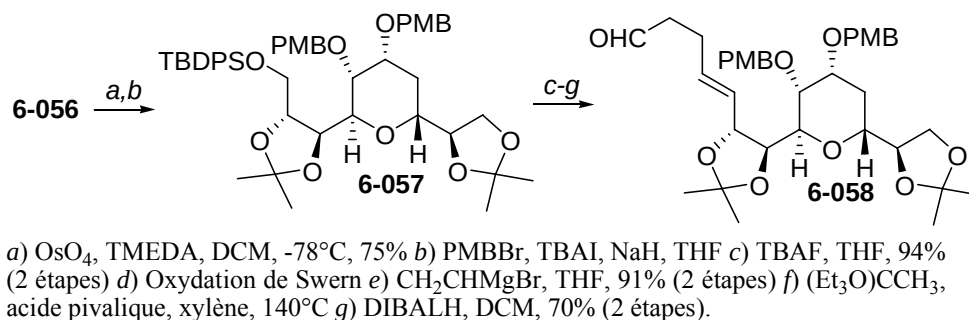
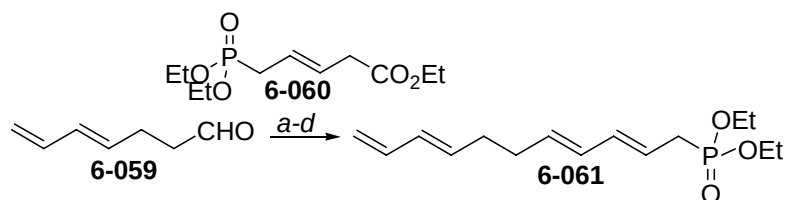


Figure 264

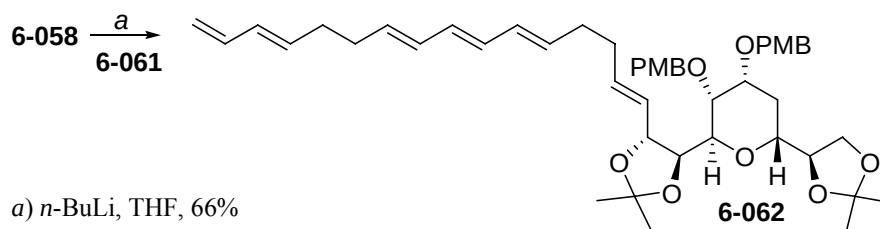
Le polyène est construit par réaction de Horner-Emmons du phosphonate **6-060** avec l'aldéhyde **6-059**. L'ester terminal est ensuite manipulé pour être transformé en diéthylphosphonate **6-061** *via* une réaction d'Arbuzov (Figure 265).



a) LiOH, MS4Å, THF, 64% b) DIBALH, DCM c) CBr₄, PPh₃, DCM d) P(OEt)₃, Tol., 110°C, 45% (2 étapes)

Figure 265

Enfin ce fragment est couplé avec la partie cyclique **6-058** pour générer la sous-unité la partie C43-C67 de l'Amphidinol 3 (Figure 266).

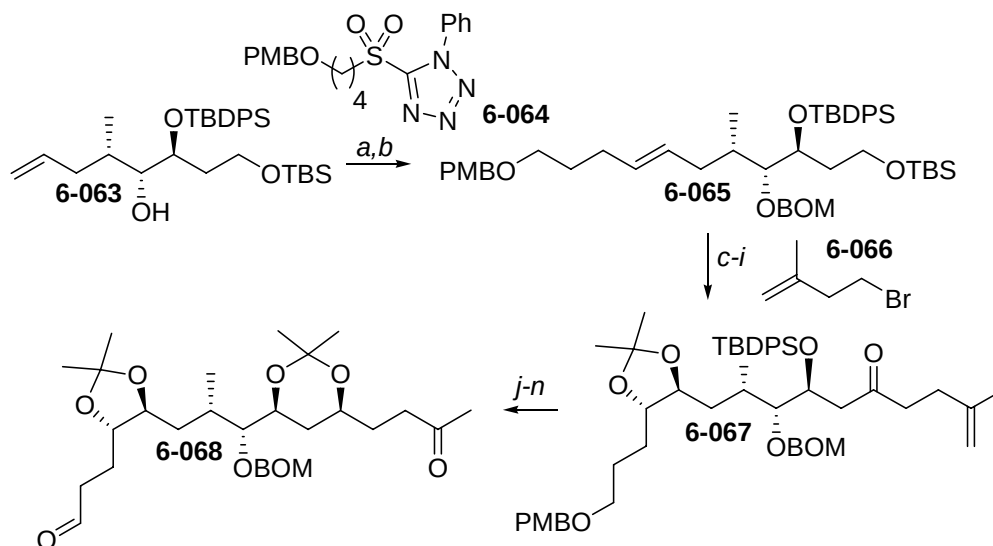


a) *n*-BuLi, THF, 66%

Figure 266

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

La stratégie utilisée par L. Paquette est massivement basée sur l'oléfination de Julia-Kociensky²²⁸. Le composé de départ **6-063** est transformé en oléfine **6-065** par protection de l'alcool libre sous forme d'un BOM éther puis condensation avec la sulfone **6-064** (Figure 267).



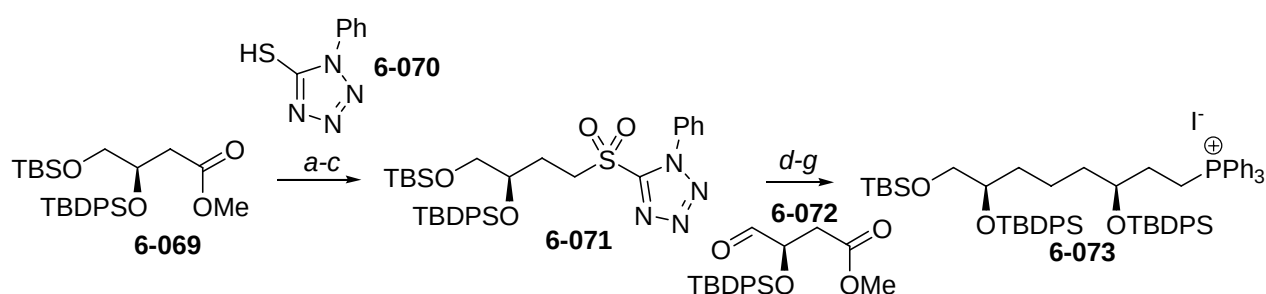
a) BOMCl, DIPEA, 98% b) O₃, PPh₃, 96% c) KHMDS, THF, **6-064**, 91% d) CSA, MeOH/DCM, 95% e) AD-mix- α , 95% f) (MeO)₂CMe₂, PPTS, 85% g) Dess-martin, Pyridine, DCM, 91% h) Mg, **6-066**, THF, 90% i) Dess-Martin, Pyridine, DCM, 90% j) TBAF, AcOH/H₂O, 95% k) Et₂BOMe, NaBH₄, MeOH/THF, 94% l) (MeO)₂CMe₂, PPTS, 96% m) DDQ, DCM/H₂O, 86%, OsO₄, NaIO₄, 78% n) Dess-Martin, Pyridine, DCM, 99%

Figure 267

²²⁸ Blakemore, P.R. ; Cole, W.J. ; Kociensky, P.J. ; Morley, A. *Synlett*, **1998**, 12, 26.

Ensuite, le TBS éther terminal est clivé en milieu acide. Une dihydroxylation asymétrique est réalisée et le diol est protégé sous forme de dioxolane. L'aldéhyde correspondant, obtenu par oxydation de l'alcool primaire avec le réactif de Dess-Martin, est alkylé puis oxydé pour fournir la cétone **6-067**. Une réduction dirigée permet d'obtenir le diol 1,3-*syn* qui est protégé sous forme de dioxolane. Enfin, la coupure oxydative du PMB éther et de la double liaison sont entreprises, suivies de l'oxydation de l'alcool primaire résultant avec le réactif de Dess-Martin pour fournir l'aldéhyde **6-068**.

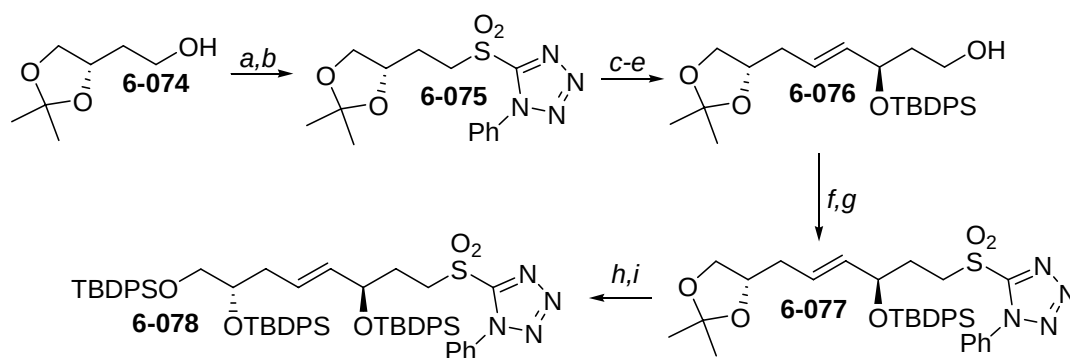
L'ester **6-069**, obtenu au départ d'acide malique, est converti en sulfone **6-071** en 3 étapes puis est couplé dans les conditions de Julia-Kociensky avec l'aldéhyde **6-072**, lui aussi préparé à partir d'acide malique (Figure 268). Trois étapes sont ensuite requises pour atteindre le phosphonium **6-073**.



a) DIBALH, DCM puis NaBH₄, THF/MeOH, 92% b) **6-070**, DIAD, PPh₃ c) Mo₇O₂₄(NH₄)₆, H₂O₂, 76% (2 étapes) d) KHMDS, THF, 72% e) H₂, Pd/C, AcOEt f) DIBALH, DCM puis NaBH₄, THF/ MeOH 81% (2 étapes) g) I₂, PPh₃, imidazole, 99% h) PPh₃, MeCN, 93%

Figure 268

Une dernière portion est préparée en utilisant **6-074** comme synthon de départ. Celui-ci est transformé en oléfine **6-076** via une réaction de Julia-Kociensky avec l'aldéhyde **6-072** puis est converti en sulfone **6-077** à son tour (Figure 269). Enfin le dioxolane est clivé et deux TBDPS éthers sont introduits.



a) DIAD, **6-070**, PPh₃, 86% b) Mo₇O₂₄(NH₄)₆, H₂O₂, 84% c) **6-072**, KHMDS, THF, 90% d) PhSH, AIBN, Benzène, reflux, 100% e) DIBALH, DCM puis NaBH₄, THF/MeOH, 92% f) DIAD, **6-070**, PPh₃, 96% g) Mo₇O₂₄(NH₄)₆, H₂O₂, 88% h) CuCl₂·2H₂O, MeOH, reflux i) TBDPSCl, DMAP, imidazole, DMF, 50°C, 89% (2 étapes)

Figure 269

Tous les fragments préparés ci-dessus sont alors couplés par des réaction de Julia-Kociensky successives pour fournir le fragment C1-C30 de l'Amphidinol 3 (Figure 270).

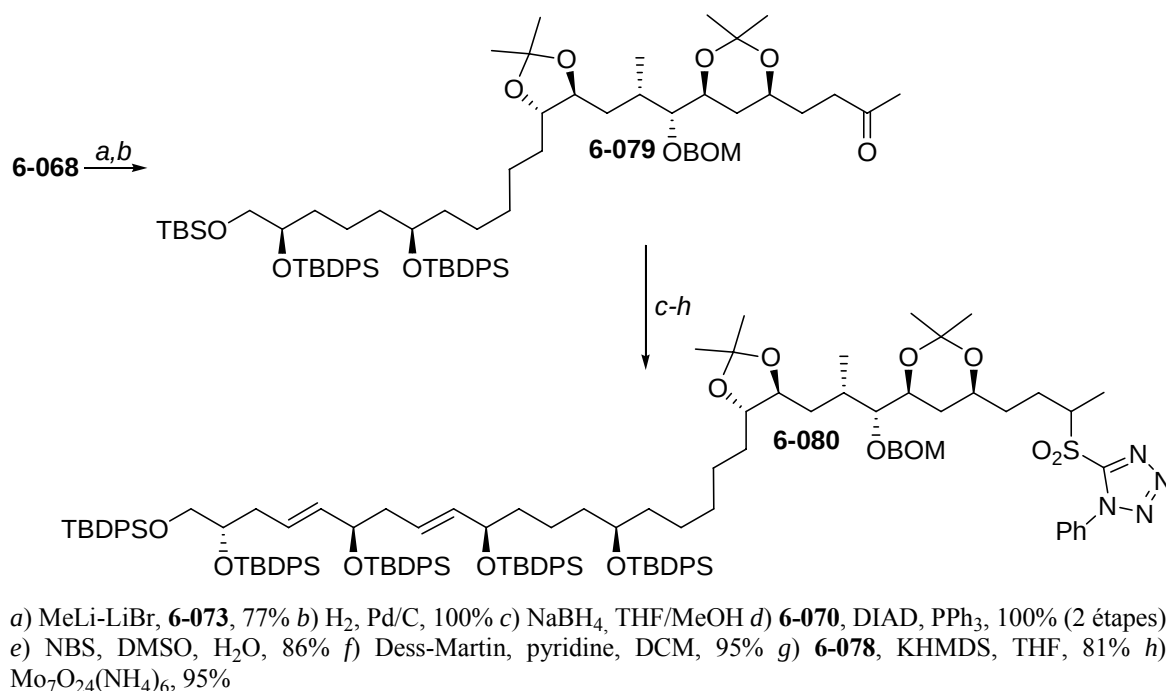
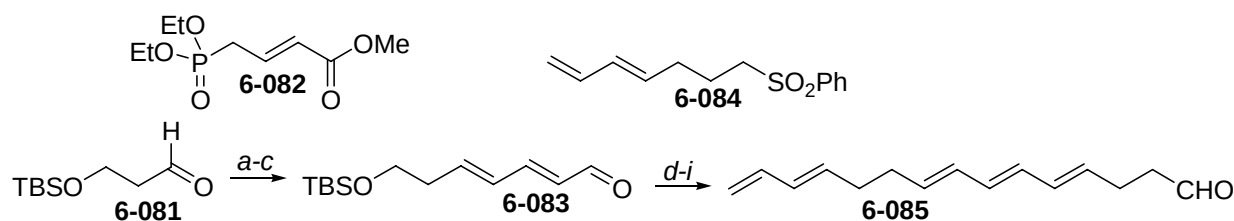


Figure 270

4.5. Synthèse du fragment C43-C67 par Paquette *et al.*

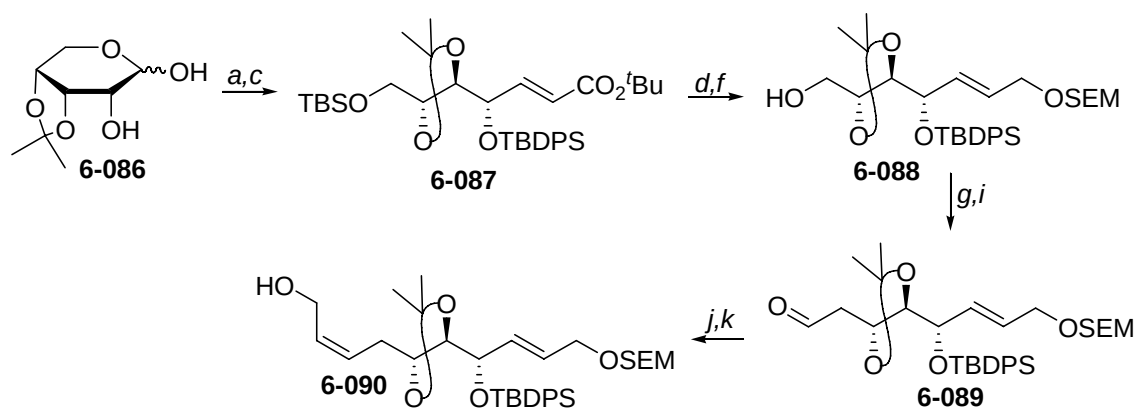
La chaîne polyénique est obtenue par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons du diéthylphosphonocrotonate **6-082** avec l'aldéhyde **6-081**. Une séquence réduction/oxydation subséquente génère l'aldéhyde **6-083** en 2 étapes. Celui-ci est engagé dans une réaction de Julia avec la sulfone **6-084** puis le TBS éther terminal est clivé par du TBAF et converti en aldéhyde, *via* homologation par du cyanure, pour fournir le fragment **6-085** (Figure 271).



a) **6-082**, LDA, THF, 53% b) LiAlH₄, Et₂O, 99% c) Dess-Martin, Pyridine, DCM, 91% d) *n*-BuLi, THF, **6-084**, NH₄Cl, 94% e) Na/Hg, THF/MeOH, 77% f) TBAF, THF, 88% g) I₂, PPh₃, imidazole, Benzene, 99% h) KCN, DMF, 88% i) DIBALH, DCM, 82%

Figure 271

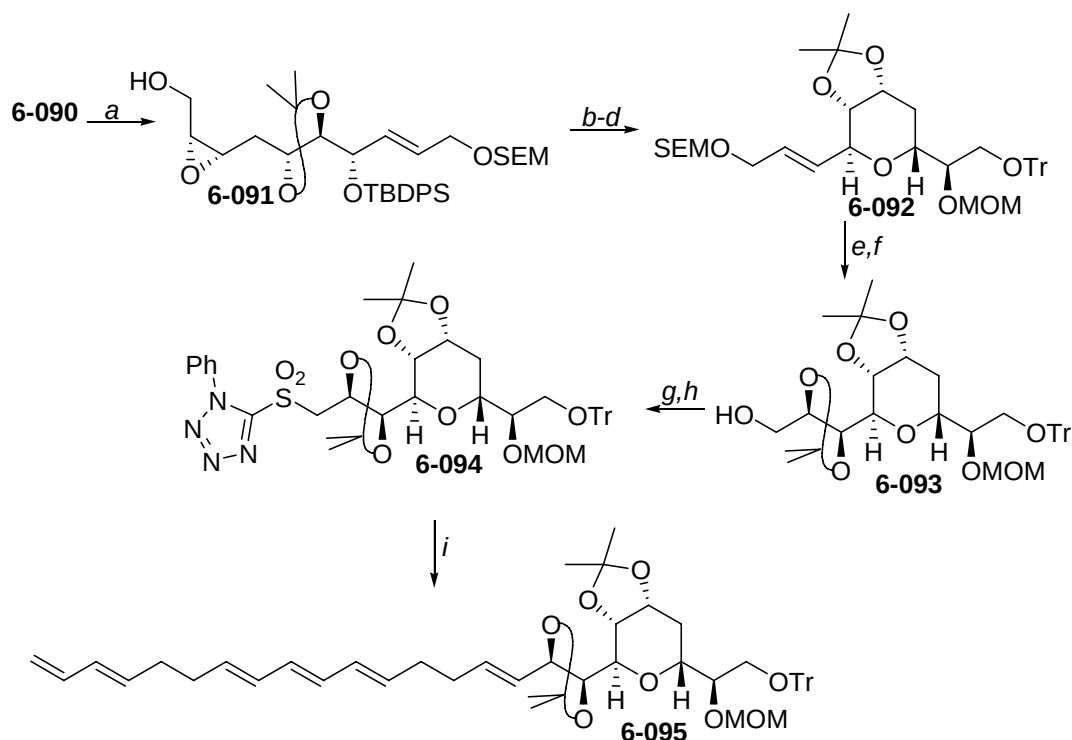
Le 3,4-O-isopropylidène-β-D-ribofuranose est engagé dans une oléfination par une réaction de Wittig pour fournir l'ester insaturé **6-087** après protection sous forme d'un TBDPS éther. Celui-ci subit une réduction en présence de DIBALH puis est converti en **6-088** après manipulation des groupements protecteurs (Figure 272).



a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2t\text{-Bu}$, DMF/Dioxane, 90% b) TBSCl, TEA, DMAP, 100% c) TBDPSCl, DMAP, imidazole, DMF, 100% d) DIBALH, DCM puis NaBH_4 , THF/MeOH, 95% e) SEMCl, DIPEA, TBAI, 99% f) NBS, DMSO/ H_2O , 93% g) Dess-Martin, pyridine, DCM, 99% h) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHOMe}$, 99% i) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, NaBH_4 , THF/ H_2O , 75% j) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, KHMDS, 18C6, 91% k) DIBALH, DCM, 99%.

Figure 272

L'alcool terminal est ensuite oxydé puis homologué pour fournir l'aldéhyde **6-089** qui est converti en alcool allylique **6-090** en 2 étapes. Ce produit est engagé dans une époxydation asymétrique de Sharpless pour donner naissance à l'époxyde **6-091** qui cyclise spontanément lors de la déprotection du TBDPS éther (Figure 273).



a) $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, $t\text{-BuOOH}$, (-)-DIPT, DCM, 82% b) TBAF, THF, 84% c) TrCl , pyridine, 89% d) MOMCl, DIPEA, CHCl_3 , 94% e) AD-Mix- β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, 98% f) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, PPTS, 86% g) **6-070**, DIAD, PPh_3 h) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6$, H_2O_2 , 80% (2 étapes) i) **6-085**, KHMDS, THF, 80%

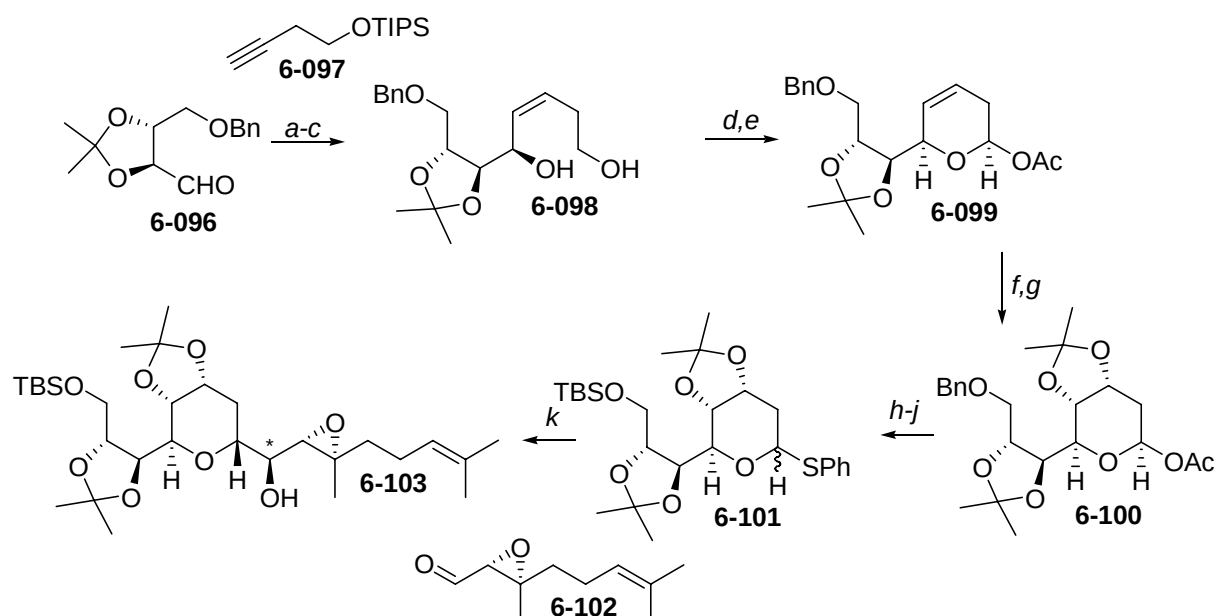
Figure 273

La protection différenciée des 2 alcools libres est obtenue *via* un volumineux groupement trityle, puis l'oléfine **6-092** est dihydroxylée. Une nouvelle manipulation des groupements

protecteurs permet d'obtenir le pyranne **6-093** complètement substitué et protégé. La chaîne polyénique est ensuite introduite au moyen d'un couplage de Julia-Kociensky et le fragment C43-C67 est obtenu.

4.6. Synthèse du fragment C39-C52 par Rychnovsky *et al.*

La première étape consiste en la condensation de l'alcyne fonctionnalisé **6-097** avec le dérivé tartrique **6-096** via l'organotitane correspondant (Figure 274).



a) **6-097**, *n*-BuLi, THF, $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$, 66% b) H_2 , $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, EtOH, 98% c) TBAF, THF, 95% d) TEMPO, TBACl, NCS, DCM/ H_2O , 78% e) DIBALH, DCM puis pyridine, DMAP, Ac_2O , DCM, 99% f) OsO_4 , NMO, acétone/ H_2O , 98% g) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, TsOH, benzène, 74% h) H_2 , Pd/C, MeOH, 98% i) TBSCl, imidazole, DMF, 90% j) PhSTMS, ZnI_2 , TBAI, DCE, 70% k) **6-102**, LiDBB, THF, 82% (48:26:14:12).

Figure 274

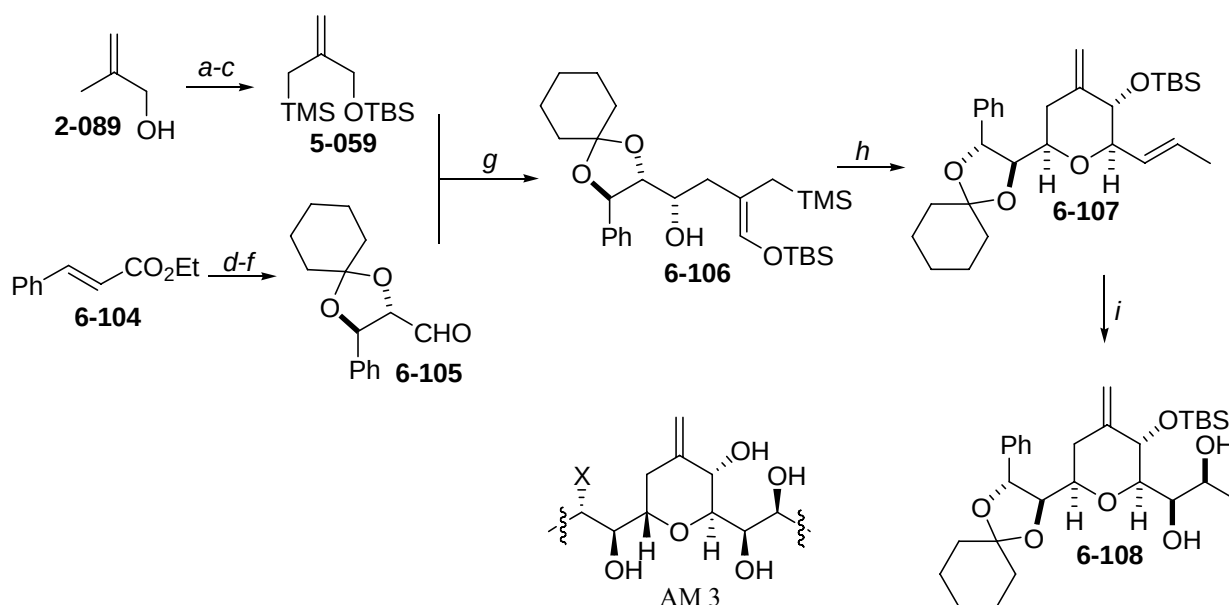
La réduction partielle de la triple liaison est réalisée pour fournir le diol **6-098** qui est oxydé jusqu'à la lactone puis réduit par du DIBALH. La capture du lactol par de l'anhydride acétique produit **6-099** qui est ensuite dihydroxylé. Le diol résultant est protégé sous forme de dioxolane puis l'éther benzylique est hydrogéné. L'alcool primaire ainsi libéré est protégé sous forme de TBS éther et l'acétate est converti en phenylthioacétal **6-101**. La lithiation réductive de ce composé suivie de son couplage avec l'époxyde **6-102** permet d'obtenir le fragment C39-C52 de l'AM 3. Toutefois, la diastéréosélectivité de ce procédé est très modeste et le composé possédant la bonne stéréochimie en * est obtenu minoritairement.

5. Travaux antécédents du laboratoire.

Depuis quelques années, le laboratoire a développé des nombreuses approches vers des tétrahydropyrannes plus ou moins substitués, comme cela a été vu au chapitre 5. Toutefois, ce n'est que récemment que l'application de ces méthodologies à la synthèse totale des

Amphidinols est devenu un thème de recherche privilégié. En particulier le Dr B. Leroy²²⁹ s'est appliqué à optimiser la séquence ène-I.M.S.C. dans le cadre de la synthèse de la partie cyclique de l'Amphidinol 3.

Ainsi, l'allylsilane **5-059** a été engagé dans une réaction ène avec l'aldéhyde dihydroxylé **6-105** pour fournir l'adduit **6-106** stéréosélectivement (Figure 275).



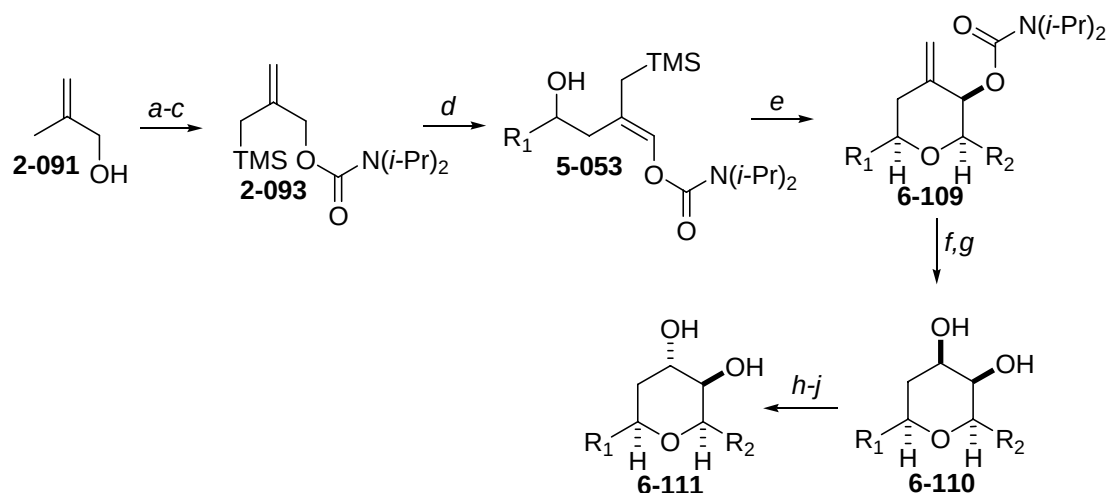
a) *n*-BuLi, TMEDA, TMSCl, 47% b) H₂SO₄, THF, 99% c) TBSCl, Imidazole, 68% d) OsO₄, NMO, 95% e) C₆H₁₀O, (MeO)₃CH, MsOH, 99% f) DIBALH, DCM, 83% g) Et₂AlCl, DCM, 44% h) Crotonaldéhyde, BF₃.Et₂O, 57% i) OsO₄, NMO, 24%

Figure 275

Celui-ci a été cyclisé avec le crotonaldéhyde, en présence de BF₃.Et₂O, pour préparer le pyranne **6-107** obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Enfin une dihydroxylation permet d'obtenir un intermédiaire très proche du produit naturel. Si la majorité des centres chiraux sont en accord avec le produit naturel, la seule ombre au tableau est l'impossibilité d'obtenir des pyranes 2,6-*anti* présent dans l'Amphidinol 3. En effet, l'état de transition cyclique utilisé par la réaction I.M.S.C. impose une configuration 2,6-*syn* aux pyranes préparés (cf. chapitre 5). De plus, ce centre est particulièrement difficile à épimériser ce qui ne manquerait pas de rallonger considérablement la séquence.

Parallèlement, la mise au point et l'application d'une nouvelle stratégie de synthèse stéréocontrôlée de tétrahydropyranes au départ de l'allylcarbamate **2-093** a été développée. La réaction d'allyltitanation sur des aldéhydes, suivie d'une cyclisation I.M.S.C. permet d'obtenir des composés tétrahydropyranniques **6-109** complémentaires à ceux produits classiquement par la séquence ène-I.M.S.C. (Figure 276).

²²⁹ Leroy, B. *Thèse de Doctorat*, 2001, UCL



a) *n*-BuLi, TMEDA, TMSCl b) H_2SO_4 , THF c) NaH, $(i\text{-Pr})_2\text{NC(O)Cl}$, Et_2O d) *s*-BuLi, $Ti(Oi\text{-Pr})_4$, $R_1\text{CHO}$ e) $R_2\text{CHO}$, $BF_3 \cdot Et_2O$ f) O_3 , Me_2S g) $LiAlH_4$, THF h) $SOCl_2$, $NaIO_4$ i) $PhCOONH_4$ j) NaOH

Figure 276

Ces structures ont été valorisées par préparation des dérivés dihydroxylés *syn* 6-110 et *anti* 6-111, de stéréochimie complémentaire aux composés obtenus précédemment au départ des adduits ène-I.M.S.C.

Ces approches se sont donc révélées très prometteuses mais ne sont malheureusement pas viables dans le cadre d'une synthèse totale de l'Amphidinol 3 à cause d'un simple centre chiral incorrect.

6. Nouvelle approche : première rétrosynthèse.

Comme cela a été vu au chapitre 5, une nouvelle approche autorisant l'accès à des pyranes 2,6-*anti* a été développée et permet *a priori* de contourner ce problème. L'application de cette méthodologie à la synthèse totale de l'Amphidinol 3 a donc été considérée et a permis d'établir une rétrosynthèse convergente de la partie polycyclique (Figure 277).

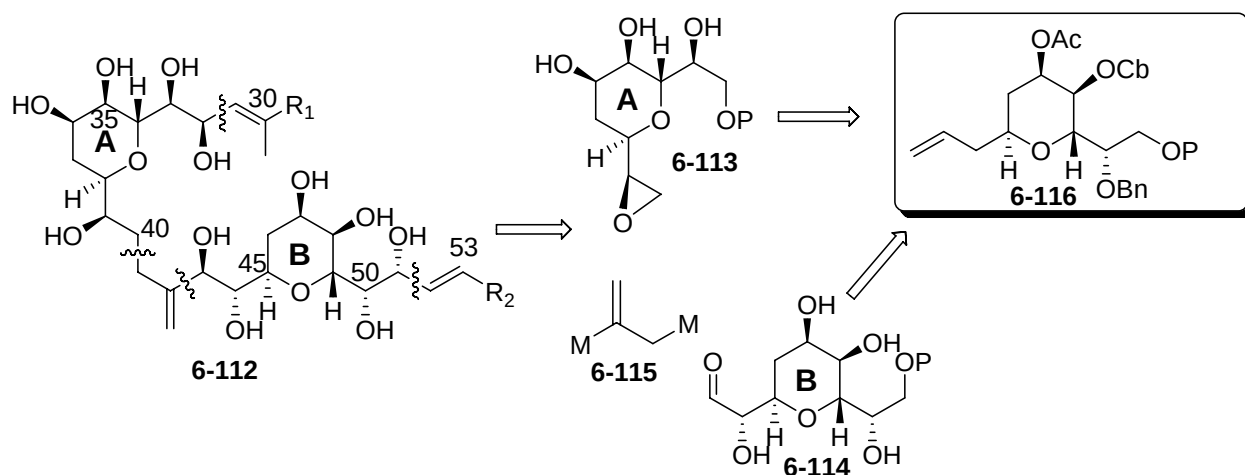


Figure 277

Tout d'abord, les chaînes latérales seraient couplées au niveau des carbones C28 et C51 (probablement par alkylation des aldéhydes correspondants) ce qui permet de se concentrer sur la partie polycyclique uniquement.

Contrairement aux stratégies utilisées par les groupes « concurrents », l'approche a été conçue pour tirer partie de la quasi similitude des 2 cycles. En effet, les cycles A et B sont identiques en tous points excepté un alcool supplémentaire en β du cycle A. Dès lors on peut imaginer une disconnection au niveau des carbones C40 et C43 qui conduit à deux fragments très similaires, joints par un équivalent synthétique d'un dianion vinylique et allylique **6-115**. Ces 2 fragments seraient issus d'un intermédiaire commun **6-116** possédant la stéréochimie 2,6-*anti* requise.

La transposition du travail effectué au chapitre 5 permet d'envisager l'acétal cyclique **6-117** comme précurseur du pyranne **6-116**. Cet acétal découlerait d'une réaction de Sakurai intramoléculaire de l'allylsilane *anti-anti* **6-118** avec un orthoester (Figure 278).

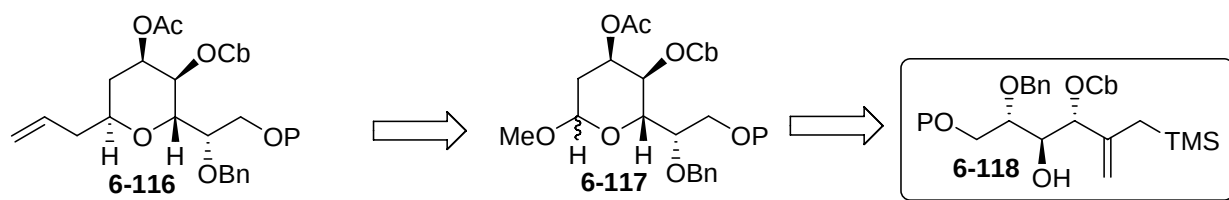


Figure 278

6.1. Synthèse d'un fragment modèle.

Afin d'affiner la stratégie, l'étude d'un composé modèle a été entreprise et les acétals **5-056a** et **5-056b**, aisément disponibles, ont été choisis. Si l'on compare leurs structures avec l'acétal **6-117** requis, on s'aperçoit que l'exo-méthylène présent doit être converti en alcool de stéréochimie *syn* avec le carbamate (Figure 279).

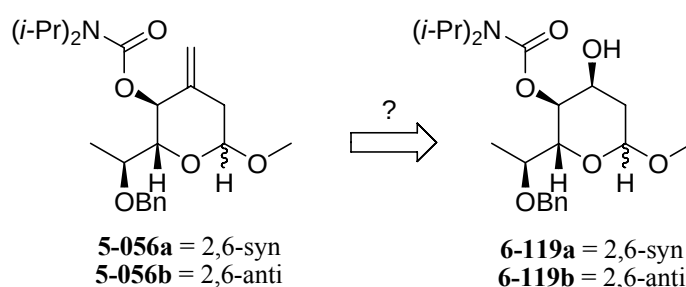


Figure 279

La solution la plus évidente est d'oxyder la double liaison C=C jusqu'à la cétone correspondante et de réaliser une réduction de façon à obtenir l'alcool axial. Puisque **5-056a** et **5-056b** sont séparables par chromatographie sur gel de silice, leurs transformations ont été étudiées séparément.

6.1.1. Etudes sur **5-056a**

Dans un premier temps, **5-056a** est ozonolysé puis l'ozonide est réduit avec du Me₂S. Après work-up, la cétone n'est pas isolée, pour éviter une éventuelle élimination de méthanol qui conduirait à l'énone correspondante, mais est engagée directement dans une réaction de réduction. Enfin, pour faciliter la séparation des éventuels stéréoisomères obtenus, le brut de réaction est dissous dans le THF, 5 équivalents de LiAlH₄ sont ajoutés, et la solution est portée au reflux pour cliver le carbamate. Les diols ainsi obtenus sont très facilement séparables par HPLC et par chromatographie sur gel de silice (ce qui permet d'obtenir des échantillons authentiques pour l'attribution de la stéréochimie par RMN ¹H). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 25.

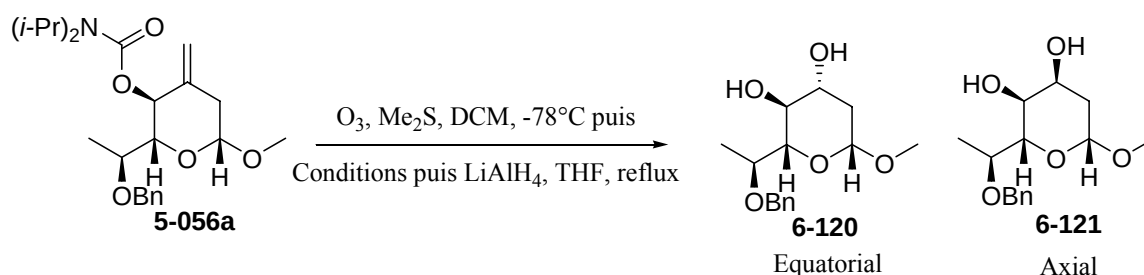


Tableau 25

Entrée	Conditions	Ratio Axial/équatorial ^a
1	LiAlH ₄ , THF, 0°C	17/83
2	BH ₃ , THF, -78°C	35/65
3	L-Selectride, DCM, 0°C	0/100
4	L-Selectride, DCM, -78°C	0/100
5	LiAl(Ot-Bu) ₃ , THF, 0°C	0/100
6 ²³⁰	(2,6-di ^t -BuC ₆ H ₃)OMgH, THF, t.a.	Pas de réaction
7 ²³¹	Zn(BH ₄) ₂ , Et ₂ O, -78°C	0/100
8 ²³²	Zr(BH ₄) ₄ , Et ₂ O, -78°C	28/72
9	NaBH ₄ , CeCl ₃ , THF/MeOH, 0°C	10/90
10	DIBALH, DCM, -78°C	71/29
11	(R)-CBS, THF, -10°C	5/95
12	(S)-CBS, THF, -10°C	0/100

a) déterminé par HPLC

²³⁰ Préparé *in situ* à partir de MeMgBr, LiAlH₄ et (2,6-di^t-BuC₆H₃)OH

²³¹ Préparé *in situ* à partir de ZnCl₂.Et₂O et NaBH₄
²³² Préparé *in situ* à partir de ZrCl₄ et NaBH₄

Tout d'abord l'utilisation d'agents réducteurs de petite taille (entrées 1 et 2) conduit à la formation préférentielle de l'alcool équatorial. Ce résultat est en accord avec l'idée communément admise que ce genre de réducteur approche les cyclohexanones par la face supérieure et délivrent l'hydrure en position axiale²³³ (Figure 280).

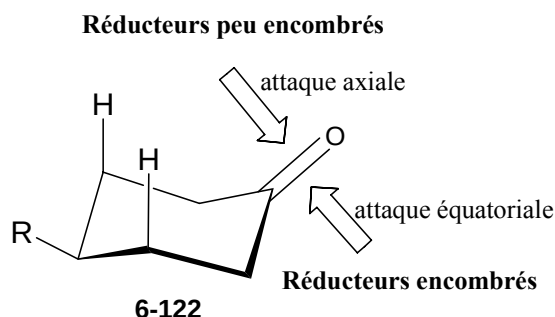


Figure 280

Par contre, l'utilisation de réducteurs stériquement encombrés (entrées 3 à 8) échappe à toute prédiction puisque c'est encore l'alcool équatorial qui est obtenu quasi exclusivement. Généralement, ce genre d'agent de réduction approche par la face inférieure pour éviter des interactions avec les hydrogènes axiaux en C2 et C6 et délivrent un hydrure en position équatoriale. Visiblement, il existe ici des contraintes inattendues et une conformation bateau du cycle ne semble pas venir perturber la disposition des substituants puisque les constantes de couplage observées en RMN ¹H sont caractéristiques d'une conformation chaise. On ne peut alors que suspecter un effet du carbamate qui par sa relative flexibilité et surtout son imposant volume viendrait bloquer la face inférieure de la cétone, interdisant tout accès à un hydrure. Quelques éléments de réponse peuvent être déduits de la conformation spatiale obtenue par minimisation MM2 exposée à la Figure 281.

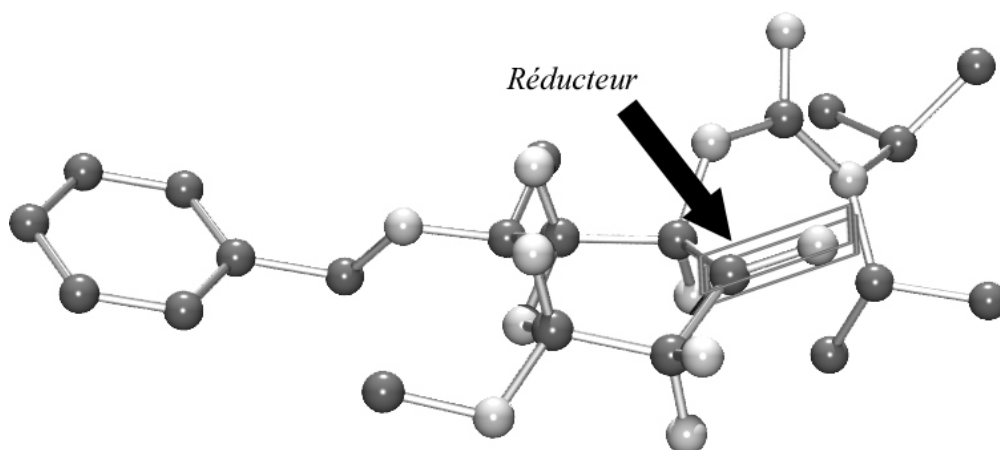


Figure 281

²³³ Barton, D.H.R. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1027. b) Cherest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 383. c) Wu, Y.-D.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 908. d) Cieplak, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4540. e) Gung, B.W. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5263.

On voit en effet que le carbamate semble se recroqueviller vers le cycle en bloquant la face inférieure de la cétone. Cependant, on se doit de rester prudent car la minimisation d'énergie effectuée pour obtenir cette image est très grossière et ne prend en compte aucun effet de solvant. De plus, ce genre d'observation a déjà été faite par S. Danishefsky²³⁴ qui propose une autre explication basée sur la théorie de Cieplak.^{233d} Selon lui, la présence d'un méthoxy en position équatoriale, en conjonction avec l'oxygène du cycle, réduisent la capacité de la liaison C-C adjacente à stabiliser l'orbitale σ^* qui commence à émerger de l'attaque équatoriale de la cétone. De plus, l'orbitale σ^* impliquée dans l'attaque axiale est stabilisée par la paire libre de l'oxygène du cycle. Ainsi, l'hydrure est délivré préférentiellement en position axiale même avec du L-Selectride (Figure 282).

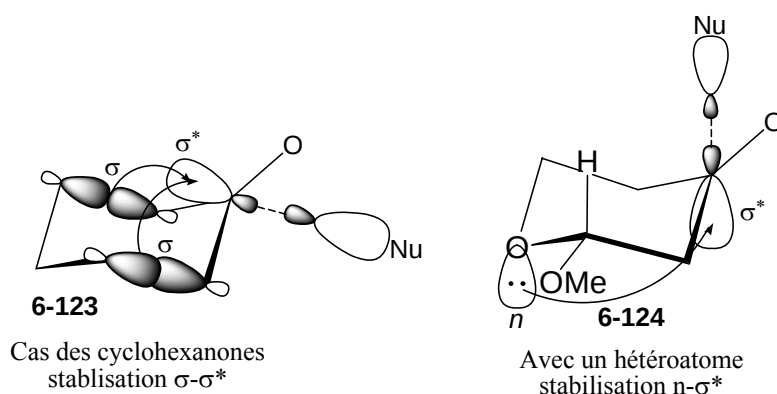


Figure 282

Seule, lueur d'espoir, le DIBALH (entrée 10) semble avoir un comportement différent des autres hydrures. Malgré un fort encombrement stérique, l'alcool axial est obtenu préférentiellement. Etant donné que le DIBALH est le seul réducteur testé qui ne soit pas un complexe ate, on peut suspecter une plus grande capacité à chélater l'acétal et ainsi à délivrer un hydrure par la face inférieure (Figure 283). Une telle assistance de l'acétal est sans précédent dans la littérature.

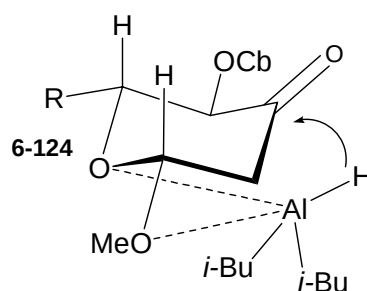


Figure 283

Toutefois, la sélectivité apportée par le DIBALH restant modeste, il a été entrepris de réaliser la réduction à l'aide de réducteurs chiraux comme les CBS (entrée 11 et 12) et de bénéficier ainsi d'un effet « match » entre la stéréochimie du substrat et celle du réducteur.

²³⁴ Danishefsky, S. ; Langer, M.E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3674.

Malheureusement, c'est encore l'isomère équatorial qui est obtenu très préférentiellement et ce quelque soit l'énantiomère utilisé.

Il a donc été décidé d'utiliser le DIBALH et d'optimiser les conditions. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 26.

Tableau 26

Entrée	Conditions	Rapport Axial/équatorial ^a
1	DIBALH, DCM, -78°C	73/27
2	DIBALH, DCM, -100°C	71/29
3	DIBALH, DCM, -35°C	77/23
4	DIBALH, DCM, t.a.	82/18
5	DIBALH, Hex., -40°C.	77/23
6	DIBALH, Tol., -40°C.	>95/5

a) déterminé par HPLC

On observe tout d'abord une faible influence de la température avec une augmentation légère de la proportion d'isomère désiré à mesure que l'on se rapproche de la température ambiante. Cependant, une certaine dégradation commence à apparaître vers 0 °C, réduisant le rendement. L'optimum a donc été établi à -40°C (bain MeCN/ carboglace) et divers solvants apolaires, pour favoriser la chélation du DIBALH à l'acétal, ont été testés. Si l'utilisation d'hexane n'apporte aucun gain réel, le passage au toluène permet une avancée majeure en produisant quasi exclusivement l'alcool axial désiré (entrée 6).

6.1.2. Etudes sur **5-056b**.

Avec cet excellent résultat en main, la transformation de l'acétal 2,6-*anti* **5-056b** a été entreprise. Les résultats sont réunis dans le Tableau 27.

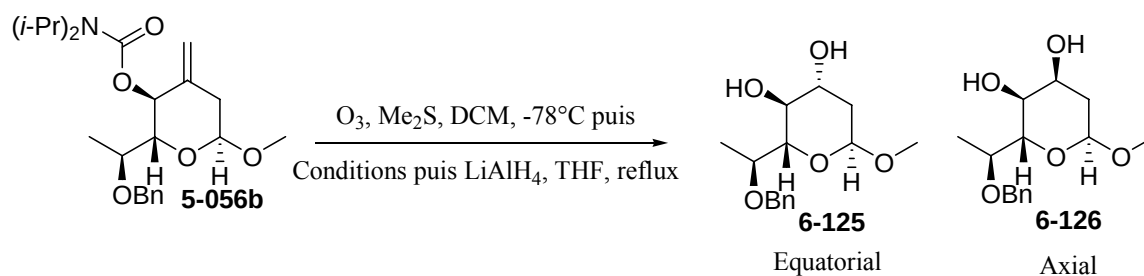


Tableau 27

Entrée	Conditions	Rapport Axial/équatorial ^a
1	LiAlH ₄ , THF, 0°C	30/60
2	L-Selectride, THF, -78°C	100/0
3	DIBALH, Tol., -40°C	dégradation

a) déterminé par HPLC

De façon très surprenante, le comportement de ce substrat s'est révélé être très différent de son épimère. Ainsi, l'alcool axial peut être très facilement obtenu en utilisant du L-Selectride (entrée 2), qui ne réagit que par la face inférieure de la cétone. Dans ce cas, l'encombrement stérique induit par le méthoxy en position axiale est probablement déterminant et force un agent de réduction encombré, comme le L-Selectride, à délivrer l'hydrure en position équatoriale. Ce phénomène peut être observé sur la conformation spatiale, obtenue par minimisation MM2 et exposée à la Figure 284.

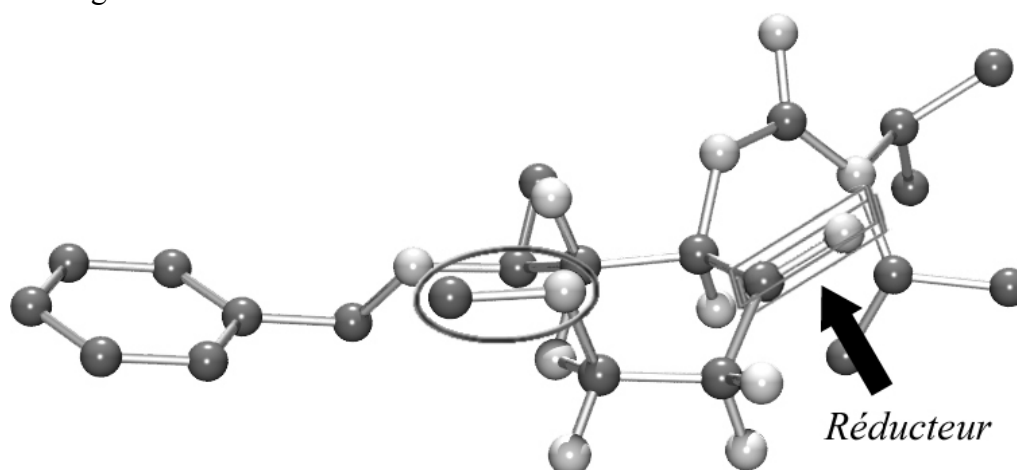


Figure 284

Ou bien on peut évoquer l'argumentation apportée par S. Danishefsky qui soutient que, dans ce cas, le facteur stérique prévaut sur la stabilisation orbitale.

L'utilisation de DIBALH conduit de façon surprenante à la dégradation du produit de départ (entrée 3). Cette observation conforte l'idée d'une chélation possible avec l'acétal sauf que dans ce cas l'acidité de Lewis semble prévaloir sur le caractère réducteur. En effet, le

DIBALH peut se comporter comme un acide de Lewis et générer l'oxonium²³⁵ qui peut ensuite être réduit ou se dégrader dans ces conditions.

Des conditions optimales de réduction ont donc été trouvées pour les 2 acétals. Malheureusement, l'incompatibilité du DIBALH avec l'isomère 2,6-*anti* oblige à réaliser une séparation des 2 acétals.

6.1.3. Protection et allylation axiale.

Séparément, les acétals **5-056a** et **5-056b** sont ozonolysés puis réduits pour fournir les composés **6-119a** et **6-119b** respectivement (Figure 285). Les alcools libres sont protégés sous forme d'acétates avec de bons rendements puis les 2 isomères sont mélangés en vue d'une allylation stéréosélective.

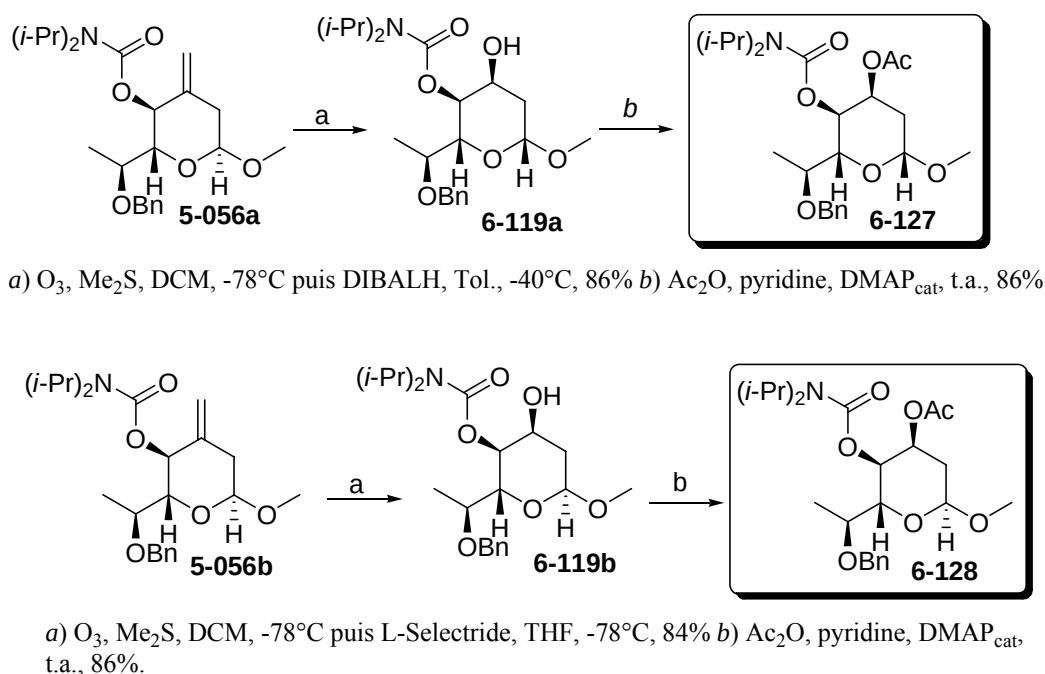


Figure 285

Un mélange 66/34 d'acétals **6-127** et **6-128** est dissous dans l'acétonitrile puis de l'allyltriméthylsilane et du TMSOTf sont ajoutés. Après chromatographie sur gel de silice, le pyranne 2,6-*anti* **6-129** est obtenu avec 92 % de rendement et sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Figure 286).

²³⁵ Mécanisme similaire à la réduction d'acétals par du AlH_3 : Eliel, E. L.; Badding, V.G.; Rerick, M. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2371.

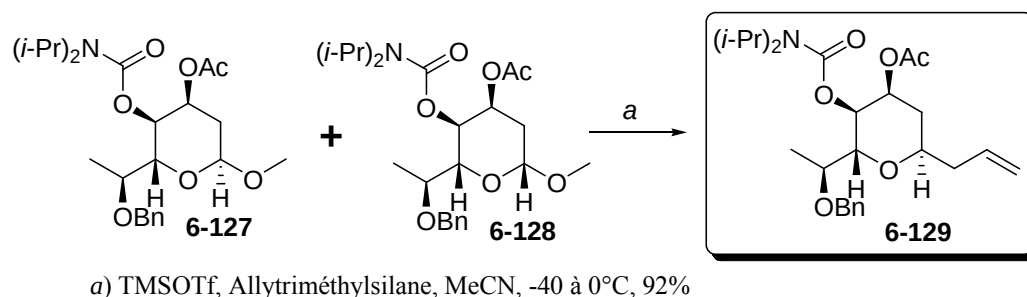


Figure 286

6.1.4. Allylation intramoléculaire.

Une variante intramoléculaire a aussi été investiguée afin de bénéficier d'une plus grande rigidité dans l'état de transition de l'allylation. Nous espérons ainsi contrôler la formation d'un centre chiral supplémentaire en α du cycle. Pour cela, le composé **6-130** est préparé avec 80 % de rendement par estérification de **6-127** en présence de DCC et de DMAP. L'éther d'énol silylé est obtenu après traitement par du LDA dans un mélange THF/HMPA puis capture de l'anion résultant avec du TBSCl (Figure 287). La double liaison possède très majoritairement la stéréochimie *cis* par rapport au TBS, une coordination interne du lithium par l'éther benzylique étant favorisée dans ces conditions.

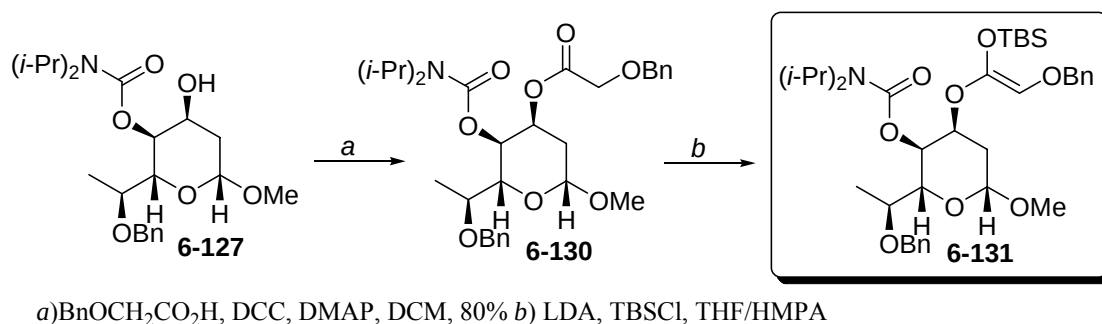


Figure 287

Si l'on considère l'approche exclusivement axiale de l'éther d'énol sur l'oxonium, tel que représentée à la Figure 288, on peut espérer une disposition de l'éther benzylique de manière à éviter toute interaction avec l'hydrogène axial placé en C2. Ainsi, le produit **6-133** devrait être obtenu sélectivement.

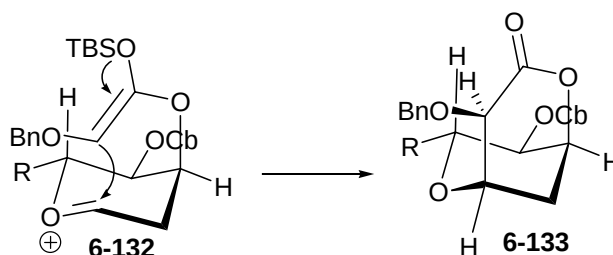


Figure 288

Malheureusement, la réticence de ce type d'oxonium à réagir avec des éthers d'énols, tels que cela a été souligné au chapitre 5, est confirmée et malgré de nombreux essais, le bicyclic ponté **6-134** n'a pas pu être obtenu (Figure 289).

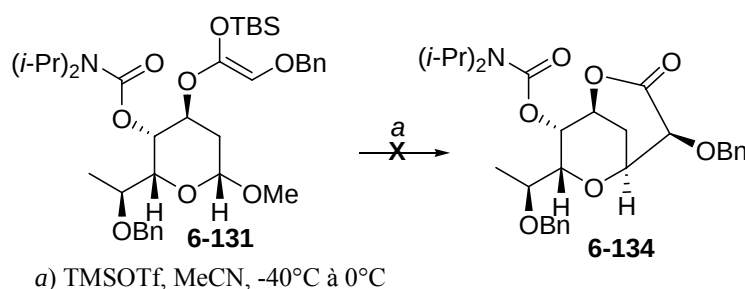


Figure 289

6.1.5. Introduction de l'alcool en α du pyranne.

Une fonctionnalisation plus conventionnelle de la position en α du pyranne a ensuite été envisagée. Pour cela, **6-129** a tout d'abord été soumis à une oxydation allylique par du SeO₂ dans diverses conditions.²³⁶ Toutefois, le produit de départ est récupéré partiellement, à chaque fois.

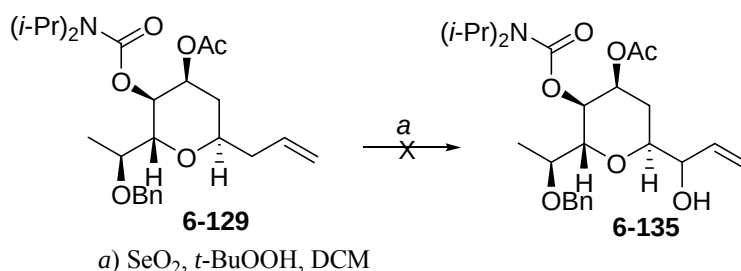


Figure 290

La double liaison a ensuite été ozonolysée, non sans mal, pour produire l'aldéhyde **6-136**. En effet, l'utilisation de Me₂S pour réduire l'ozonide ne s'avère pas concluante. Celui-ci est étonnamment stable dans les conditions de réduction et peut même être chromatographié sans dégradation notable. Il semble que les ozonides primaires soient assez stables puisque ce phénomène n'est pas sans précédents.²³⁷ Cependant, si le brut réactionnel est dissous dans du THF puis porté au reflux en présence de PPh₃, l'aldéhyde désiré est obtenu avec 82 % de rendement, sans aucune trace d'ozonide résiduel (Figure 291).

²³⁶ Umbreit, M.A.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5526.

²³⁷ Griesbaum, K. *Trends in organic chemistry* **1997**, 6, 145.

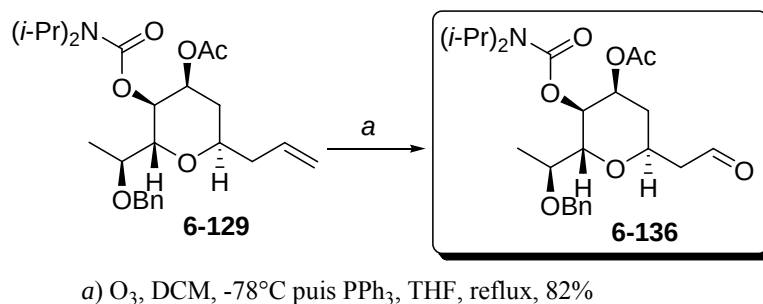


Figure 291

Un grand nombre de méthodologies sont décrites dans la littérature pour introduire diastéréosélectivement ou énantiosélectivement un oxygène en α d'un carbonyle et de nombreuses revues sont parues sur le sujet.²³⁸ Pourtant, une grande partie de ces méthodologies ne sont pas applicables à des aldéhydes à cause de la propension des α -hydroxyaldéhydes à dimériser ou à s'isomériser en hydroxycétone. Actuellement très en vogue, l'organocatalyse permet d'introduire énantiosélectivement un alcool en α d'un aldéhyde en utilisant le nitrosobenzène comme source électrophile d'oxygène,²³⁹ en présence d'un acide aminé comme catalyseur. Bien que très attrayante sur le papier pour des substrats relativement peu élaborés, cette méthodologie ne semble pas avoir de réelle application en synthèse totale autre que de fournir des produits de départ. Principale raison à cela, les rendements élevés qui sont annoncés sont toujours calculés par rapport au nitrosobenzène qui est utilisé en large défaut (jusqu'à 3 fois dans le cas des travaux de D. MacMillan) par rapport au substrat vraiment limitant qu'est l'aldéhyde. On comprend alors que personne ne soit tenté de sacrifier une quantité substantielle d'un intermédiaire avancé.

Malgré ces considérations, l'aldéhyde **6-136** a été engagé dans une réaction d'organocatalyse avec 10 mol% de L-proline et 1 équivalent de nitrosobenzène. Très rapidement, un mélange complexe de nombreux produits est obtenu et la RMN ¹H du brut réactionnel ne présente aucune des caractéristiques du composé attendu (Figure 292).

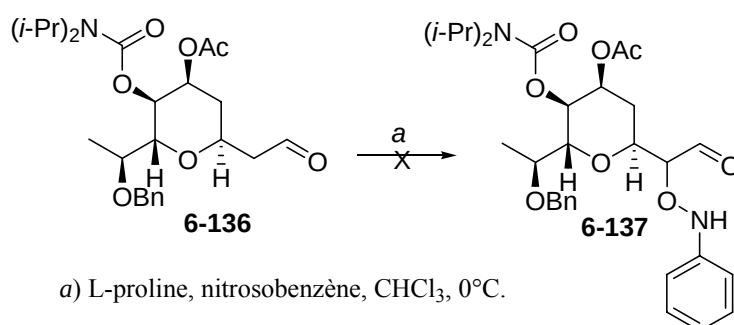


Figure 292

²³⁸ Davis, F.A.; Chen, B.-C. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 919.

²³⁹ Merino, P. ; Tejero, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2995. b) Zhong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4247. c) Bogevig, A. ; Sundén, H. ; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1109. d) Brown, S.P. ; Brochu, M.P. ; Sinz, C.J. ; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10808.

Parallèlement, l'oxydation de l'énolate obtenu par déprotonation de l'aldéhyde **6-136** est entreprise. Cette approche comporte toutefois un certain nombre de risques. Tout d'abord, les aldéhydes sont réputés pour être des substrats relativement instables dans des conditions basiques fortes. Ensuite, une fois l'anion formé, une réaction de rétro-Michael peut intervenir très rapidement pour donner naissance au composé **6-139** (Figure 293), qui peut recycler, mais cette fois-ci, en plaçant la chaîne en position équatoriale, disposition qui est favorisée thermodynamiquement. Il en résulte une nette épimérisation en C6 qui conduit au pyranne 2,6-*syn* **6-140** indésiré !

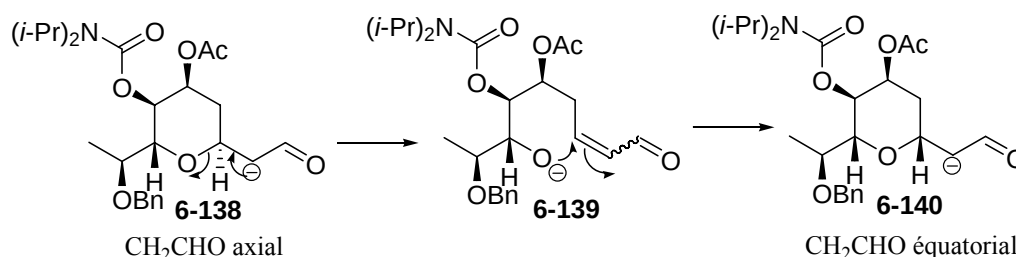


Figure 293

C'est en gardant à l'esprit ces problèmes potentiels que le *t*-BuOK a été choisi comme base car il possède un pKa (18) juste supérieur à celui requis pour déprotonner un aldéhyde (16). Ensuite, il a été décidé de préparer un ester d'énol beaucoup plus stable qu'un éther d'énol. Cette décision est aussi basée sur des travaux de Y. Shi²⁴⁰ qui a prouvé que ces espèces offrent une grande flexibilité pour la suite des opérations. Ainsi, une solution d'aldéhyde **6-136** dans le THF est traitée par 1 équivalent de *t*-BuOK à basse température puis de l'anhydride benzoïque est ajouté rapidement en présence d'une quantité catalytique de DMAP. L'ester d'énol benzoïque **6-141** est obtenu avec 66 % de rendement et avec une stéréochimie de cycle toujours 2,6-*anti* (Figure 294).

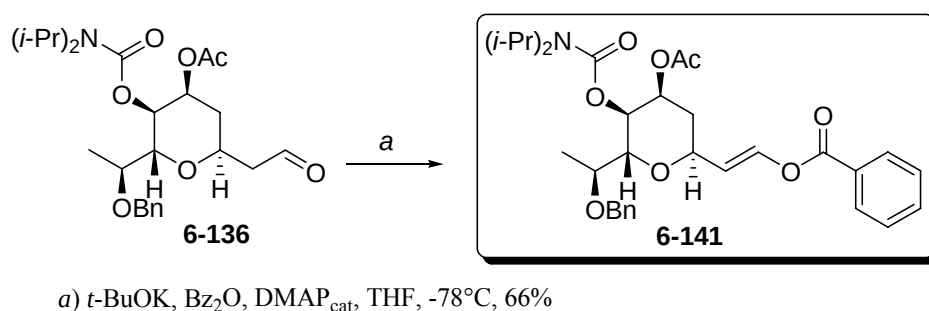


Figure 294

6.1.6. Epoxydation de l'ester d'énol.

Avec cette double liaison en place, deux grands types d'oxydations ont été envisagés. Une dihydroxylation permettrait de fournir en une étape l'hydroxyaldéhyde correspondant, avec la possibilité d'avoir recours aux AD-mixs pour favoriser une stéréochimie par rapport à

²⁴⁰ Zhu, Y. ; Tu, Y. ; Yu, H. ; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7819.

l'autre²⁴¹. Cependant, ce type de réaction n'est que très rarement utilisé dans le cas d'aldéhydes à cause des difficultés inhérentes aux hydroxyaldéhydes déjà évoquées précédemment. Il nous reste la possibilité d'effectuer une époxydation de **6-141** suivie d'un réarrangement intramoléculaire qui conduirait à l'aldéhyde protégé **6-143** (Figure 295).

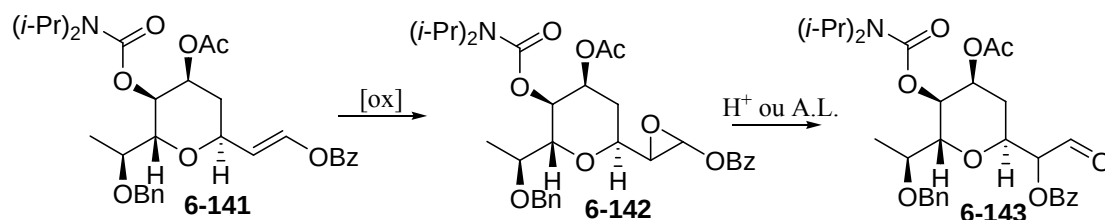


Figure 295

De plus, les travaux de Shi²⁴² ont montrés que la stéréochimie obtenue peut résulter d'une rétention ou d'une inversion de configuration selon les conditions utilisées. En effet, si l'époxyde **6-144** est traité avec un acide fort, le mécanisme du réarrangement fait intervenir une simple migration de l'ester avec la rétention de la configuration, pour fournir **6-146** (Figure 296). Par contre, l'utilisation d'un acide doux implique une attaque de l'oxygène du carbonyle sur l'époxyde activé, résultant dans une inversion de la stéréochimie, pour produire **6-148**.

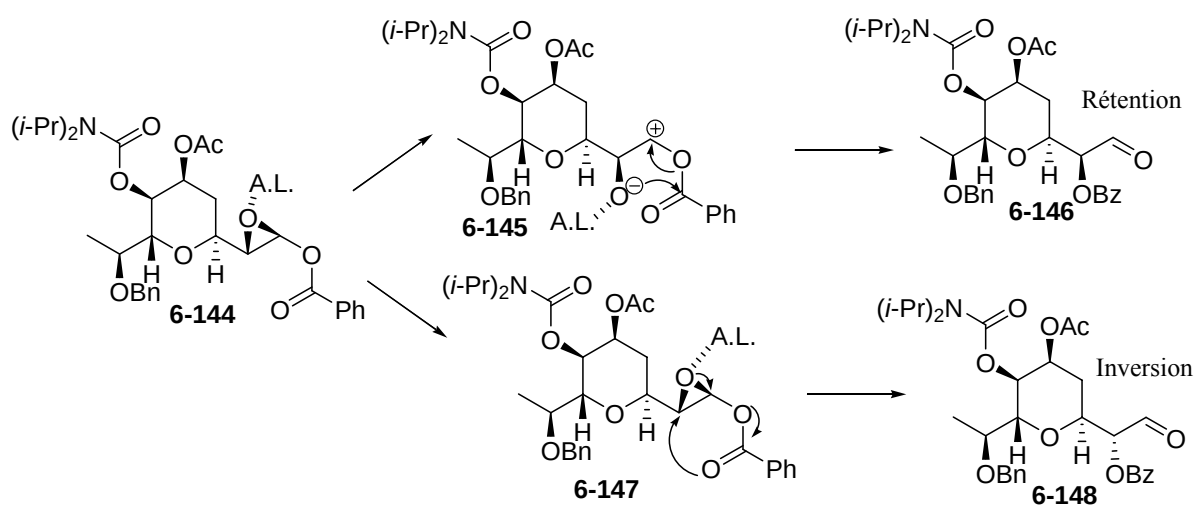


Figure 296

Cette versatilité constitue un attrait majeur pour cette réaction puisque l'on ne sait pas prédire sur quelle face va se produire l'époxydation. On aura alors le choix d'inverser ou de conserver la stéréochimie en α du pyranne pour obtenir celle de l'Amphidinol 3. De plus, si l'époxydation n'est pas totalement sélective, il est toujours possible d'utiliser un catalyseur chiral et de favoriser un effet « match » avec le substrat.

²⁴¹ Hashiyama, T.; Morikawa, K.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5067. b) Curran, D.P.; Ko, S.-B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6139.

²⁴² Feng, X.; Shu, L.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2831. b) Zhu, Y.; Manske, K.J.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4080. c) Zhu, Y.; Tu, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1818.

Les divers tests d'époxydation de **6-141** sont rassemblés dans le Tableau 28.

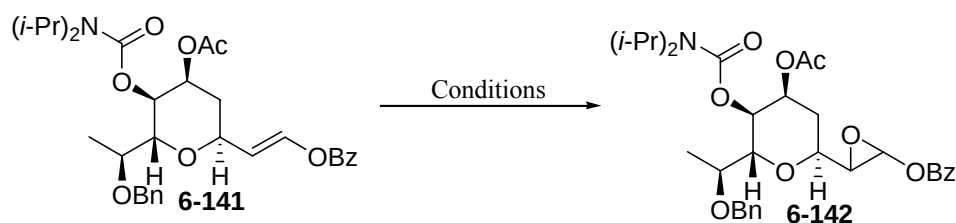


Tableau 28

Entrée	Conditions	Résultat
1	<i>m</i> -CPBA, DCM, NaHCO ₃	Pas de réaction
2	CH ₃ CO ₃ H ²⁴³ , Acétone, NaHCO ₃	Pas de réaction
3	CF ₃ CO ₃ H ²⁴⁴ , Acétone, NaHCO ₃	Pas de réaction
4	Oxone®, Acétone, NaHCO ₃	Dégradation
5	CF ₃ C(O)CF ₃ , Oxone®, NaHCO ₃ , DCM	Pas de réaction
6	VO(Acac) ₂ , <i>t</i> -BuOOH, benzène	Pas de réaction
7	Pb(OAc) ₄ , DCM	Dégradation

Dans l'ensemble, les résultats sont très décevants puisque aucune des conditions utilisées n'a permis d'obtenir le composé **6-142**. Tout d'abord, l'emploi de *m*-CPBA (entrée 1) en présence de NaHCO₃ n'engendre aucune réaction et le produit de départ est récupéré tel quel. Les acides peracétique (entrée 2) et trifluoroperacétique (entrée 3) conduisent au même résultat.

Pour sa part, le diméthyl-dioxirane, formé *in situ* à partir d'oxone²⁴⁵ et d'acétone (entrée 4), conduit à une lente disparition de **6-141**, qui semble stopper après une durée de réaction erratique d'un essai à un autre (malgré l'ajout régulier d'oxone²⁴⁶). Commence alors une rapide dégradation du produit de départ qui mène à un mélange de nombreux produits non identifiés.

La combinaison d'hexafluoroacétone et d'oxone (entrée 5), qui permet de produire *in situ* un dioxirane hexafluoré très réactif, est bizarrement inefficace et le produit de départ est de nouveau récupéré.

L'utilisation d'un catalyseur métallique (entrée 6) ne s'avère pas être plus concluante tandis que le tétraacétate de plomb (entrée 7) engendre une très rapide dégradation du produit de départ.

En conclusion, il a été impossible d'établir des conditions efficaces pour oxyder l'ester d'énol **6-141**. Les procédures utilisées se sont révélées être soit pas assez, soit trop réactives. De

²⁴³ Préparé à partir du complexe H₂O₂/Urée et de Ac₂O

²⁴⁴ Préparé à partir du complexe H₂O₂/Urée et de (CF₃CO)₂O

²⁴⁵ 2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄

²⁴⁶ Le temps de demi-vie de l'Oxone® en solution est d'environ 6 h.

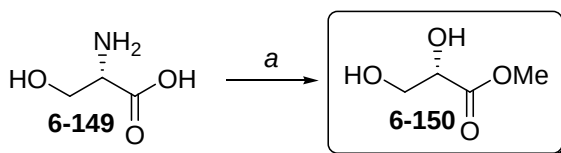
nombreuses procédures sont encore envisageables pour cette réaction mais un manque de matière première nous a poussé à abandonner ces optimisations.

6.2. Synthèse totale : premiers essais.

6.2.1. Choix du meilleur aldéhyde de départ.

Puisque l'ensemble des centres chiraux de l'Amphidinol 3 sera construit à partir d'un unique aldéhyde chiral, le choix de ce produit de départ reste crucial. Dans la rétrosynthèse établie, un point d'ancrage est nécessaire pour la connexion des chaînes latérales lorsque la partie polycyclique sera achevée. C'est pourquoi divers aldéhydes α,β -hydroxylés et portant des groupes protecteurs orthogonaux ont été préparés et évalués.

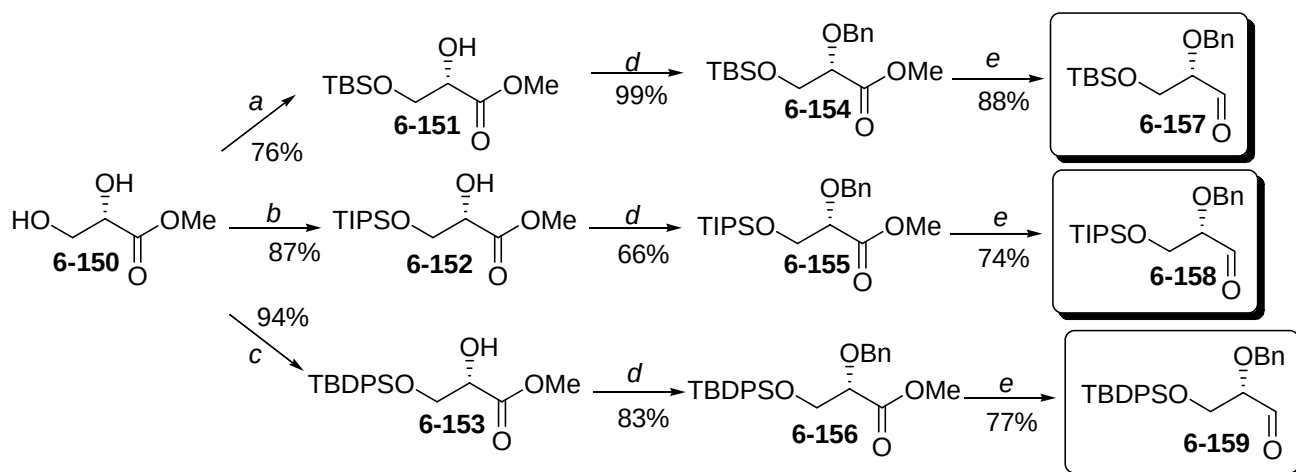
La L-Sérine (naturelle) est convertie en dihydroxyester **6-150** en une étape par diazotation puis substitution nucléophile avec double inversion de la stéréochimie²⁴⁷ (Figure 297).



a) NaNO_2 , H_2SO_4 , H_2O puis NaOH , H_2O puis $(\text{MeO})_3\text{CH}$, H_2SO_4 , 69%

Figure 297

Ensuite, l'alcool terminal est protégé sous forme de TBS (**6-151**), de TIPS (**6-152**) et de TBDPS (**6-153**) éthers pour obtenir une gradation dans l'encombrement stérique (Figure 298). Les alcools secondaires sont, quant à eux, protégés sous forme d'éthers benzyliques grâce au benzyl-2,2,2-trichloroacétimide en conditions acides. La gamme d'esters est alors réduite par du DIBALH pour fournir les aldéhydes **6-157**, **6-158** et **6-159** avec de bons rendements et une pureté optique supérieure à 95 % (par HPLC).



a) TBSCl , DMAP_{cat} , Imidazole, DCM, t.a. b) TIPSCl , DMAP_{cat} , Imidazole, DCM, t.a. c) TBDPSCl , DMAP_{cat} , Imidazole, DCM, t.a. d) Benzyl-2,2,2-trichloroacétimide, TfOH_{cat} , DCM, t.a. e) DIBALH, DCM, -78°C

Figure 298

²⁴⁷ Hirth, G.; Walther, W. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1863.

Ces aldéhydes sont engagés dans la réaction d'allylation avec l'allylstannane **2-076**, transmétallé par 1 équivalent de SnCl_4 . Les résultats sont exposés dans le Tableau 29.

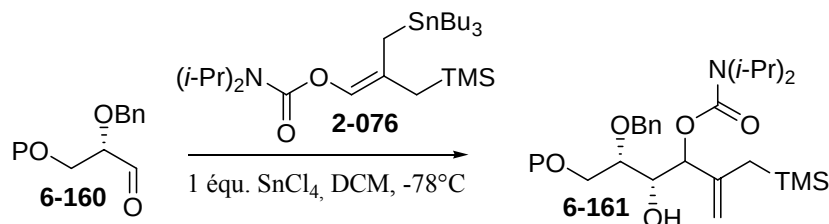


Tableau 29

Entrée	Aldéhyde	Produit	Ratio <i>syn-anti/syn-syn</i> ^a
1	 6-157	 6-162	50/50
2	 6-158	 6-163	40/60
3	 6-159	 6-164	20/80

a) déterminé par RMN par intégration des signaux ^1H vinyliques.

On observe une très nette érosion de la stéréosélectivité en faveur des composés « tout *syn* » en fonction de l'accroissement de la taille du groupement protecteur terminal. Ce phénomène peut être expliqué par une perturbation de la chélation entre l'étain et l'éther benzylique dans l'état de transition **6-166** et favoriser une disposition pseudo-équatoriale de l'aldéhyde qui minimise les interactions stériques (Figure 299).

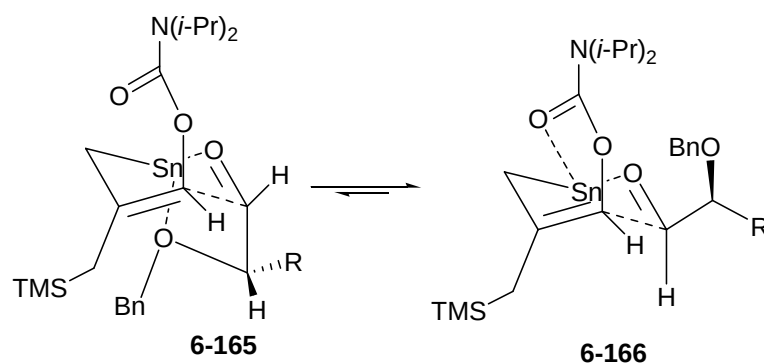


Figure 299

Les aldéhydes ont aussi été évalués dans la réaction d'allylation en présence de 2 équivalents de SnCl_4 et les résultats sont rassemblés dans le Tableau 30.

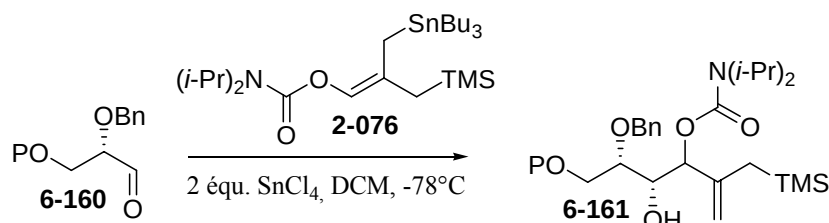


Tableau 30

Entrée	Aldéhyde	Produit	Ratio <i>syn-anti/syn-syn</i> ^a
1	 6-157	 6-167	dégradation
2	 6-158	 6-168	>5/95
3	 6-159	 6-169	>5/95

a) déterminé par RMN par intégration des signaux ^1H vinyliques.

Cette fois les isomères *syn-syn* sont obtenus quasi exclusivement dans tous les cas, sauf avec un TBS éther, qui subit une importante dégradation (celui-ci ne supporte probablement pas la forte acidité du SnCl_4).

Puisque la stéréosélectivité semble dépendante de l'encombrement stérique du carbone terminal, un nouvel aldéhyde **6-173**, incorporant une chaîne moins volumineuse a été préparé pour confirmer cette observation. Celui-ci incorpore un arylsilane peu volumineux mais oxydable en alcool dans les conditions de Tamao²⁴⁸ ou de Fleming.²⁴⁹ L'anion lithié du diméthylphenylchlorosilane est préparé, puis est transmétaillé avec du CuCN pour former le cuprate correspondant²⁵⁰ qui est additionné sur le dérivé du glycidol **4-041** (Figure 300).

²⁴⁸ Tamao, K.; Mishima, M.; Yoshida, J.; Takahashi, M.; Ishida, N.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, 254, 13.

²⁴⁹ Fleming, I. *Chemtracts : Org. Chem.* **1996**, 9, 1.

²⁵⁰ Fleming, I.; Roberts, R. S.; Smith, S. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 7, 1209. b) Fleming, I.; Roberts, R. S.; Smith, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9395.

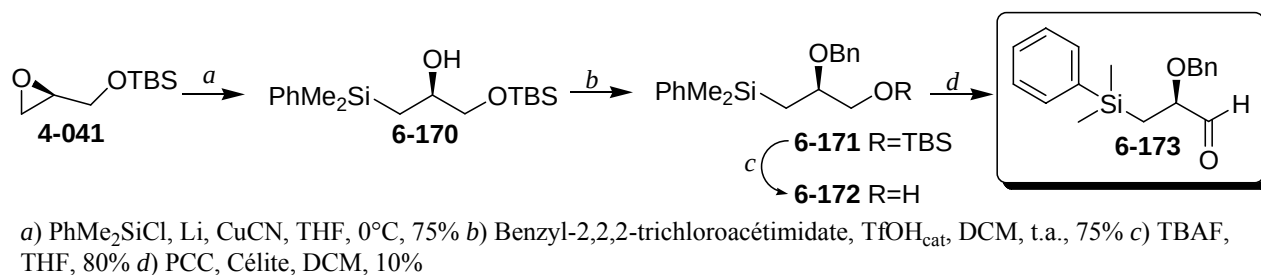


Figure 300

L'alcool obtenu est protégé sous forme d'un éther benzylique puis le TBS éther terminal est clivé en présence de TBAF dans le THF. Enfin, une oxydation avec du PCC sur Célide fournit, avec un rendement très médiocre, l'aldéhyde **6-173**. Celui-ci est engagé dans la réaction d'allylation avec l'allylstannane **2-076** en présence d'un, puis de deux équivalents de SnCl_4 (Tableau 31).

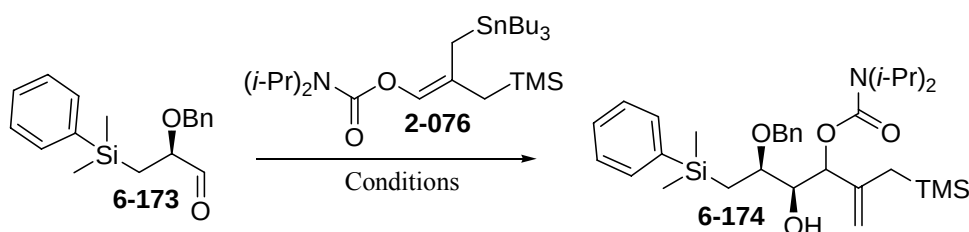


Tableau 31

Entrée	Conditions	Produit	Rapport <i>syn-anti/syn-syn</i> ^a
1	1 équ. SnCl_4 , DCM, -78°C		70/30
2	2 équ. SnCl_4 , DCM, -78°C		>5/95

a) déterminé par RMN par intégration des signaux ^1H vinyliques.

La tendance observée précédemment est confirmée puisque le dérivé *syn-anti* **6-175** est obtenu préférentiellement avec un équivalent de SnCl_4 alors que le composé *syn-syn* **6-176** est produit sélectivement avec 2 équivalents.

Puisque les améliorations semblent aller dans la bonne direction, un nouvel aldéhyde encore plus « petit » a été préparé. Le divinylcarbinol **6-177** est désymétrisé par une époxydation asymétrique de Sharpless pour fournir l'alcool **6-178** optiquement pur (Figure 301).²⁵¹

²⁵¹ Romero, A.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, 8264.

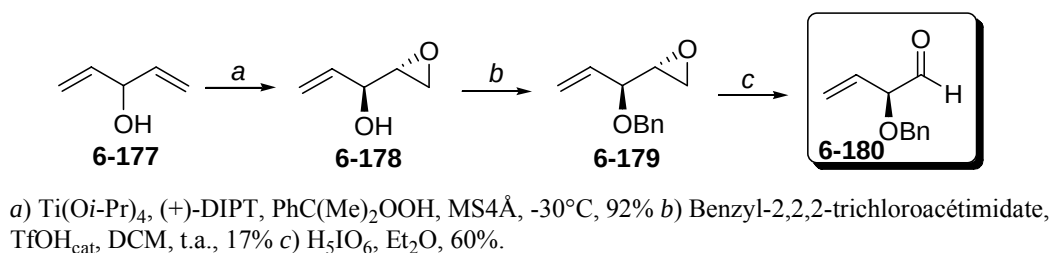


Figure 301

Après protection sous forme d'éther benzylique, l'époxyde est soumis à une coupure oxydative par du H_5IO_6 pour fournir l'aldéhyde **6-180** avec un rendement global très modeste. Malheureusement, cet aldéhyde s'est révélé être très instable, surtout dans les conditions d'allylation, et aucun résultat intéressant n'a pu être établi.

6.2.2. Inversion de stéréochimie.

Etant donné que la rétrosynthèse de l'AM 3 requiert un triol *anti-anti*, 2 options se sont présentées. Soit un triol *syn-anti* est utilisé puis l'alcool correspondant à l'éther benzylique est inversé en fin de synthèse, soit un triol *syn-syn* est préparé et l'alcool central est inversé subséquemment. Les études précédentes ayant montré qu'il était plus facile d'obtenir sélectivement un triol *syn-syn* au départ de n'importe quel aldéhyde, la seconde stratégie a été retenue.

L'aldéhyde **6-159**, possédant un TBDPS éther très robuste, a donc été allylé avec l'allylstannane **2-076** en présence de 2 équivalents de SnCl_4 pour fournir, avec un bon rendement, le triol *syn-syn* **6-169** (Figure 302).

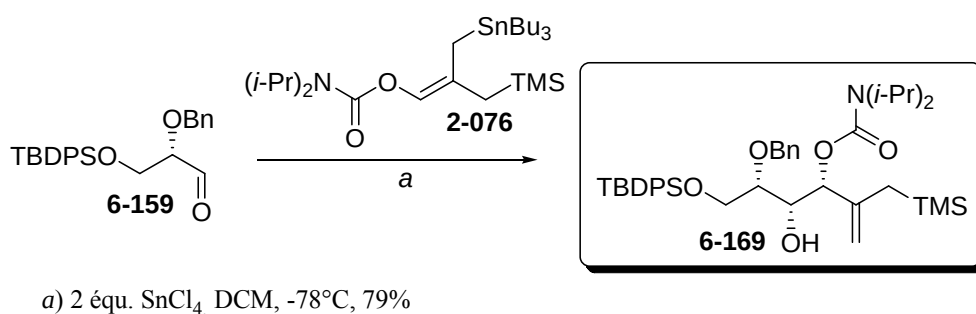


Figure 302

L'étape suivante consiste en l'inversion de la stéréochimie de l'alcool central. De nombreuses procédures sont disponibles dans la littérature mais peu sont compatibles avec l'encombrement stérique important apporté par le carbamate, et en moindre proportion, par le TBDPS éther. Les conditions de Mitsunobu²⁵² se sont d'ailleurs révélées être inefficaces et une alternative a dû être trouvée (Figure 303).

²⁵² DEAD, $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Na}$, PPh_3

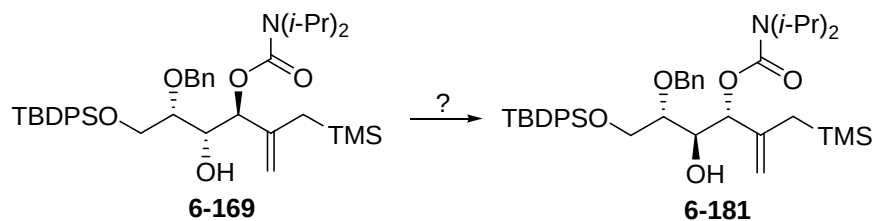
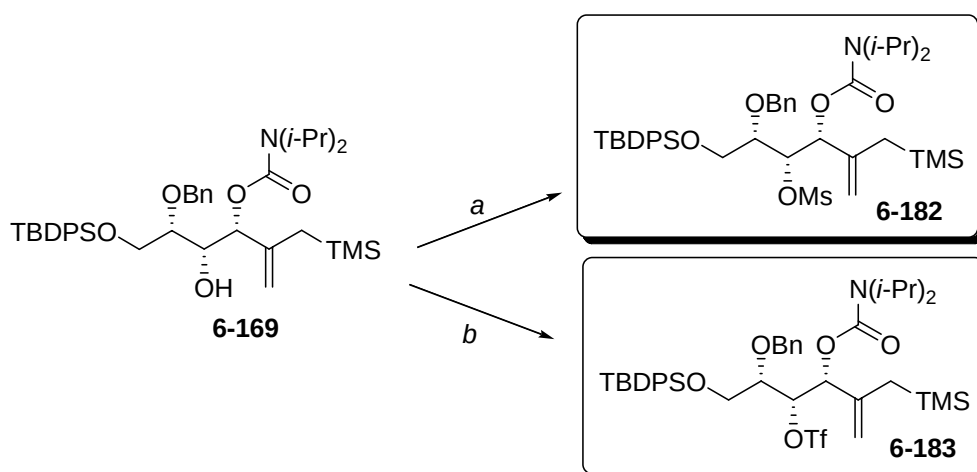


Figure 303

L'option d'un déplacement de l'alcool activé par un nucléophile oxygéné a été retenue et c'est pourquoi le mésylate **6-182** et le triflate **6-183** ont été synthétisés (Figure 304).



a) MsCl, TEA, DCM, 95% b) Tf₂O, pyridine, DMAP_{cat}, DCM, 94%

Figure 304

Ces composés ont ensuite été soumis à diverses conditions de substitution nucléophile. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 32.

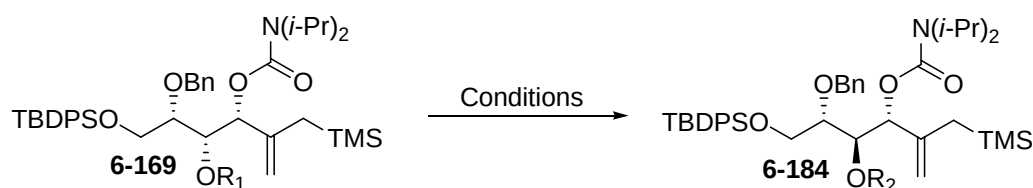


Tableau 32

Entrée	Conditions	R ₁	Résultat
1	KO ₂ , 18C6, DMSO, t.a.	Ms	Pas de réaction
2	KO ₂ , 18C6, DMSO, t.a.	Ms	Pas de réaction
3	K ₂ CO ₃ , MeOH/H ₂ O, reflux	Ms	Pas de réaction
4	CsOH.1H ₂ O, THF, 18C6, reflux	Ms	Déprotection partielle TBDPS
5	LiOH, EtOH/H ₂ O, reflux	Ms	Pas de réaction

6	HCOONa, DMF, DMAP, 130°C	Ms	Pas de réaction
7	HCOOCs, DMF, DMAP, 70°C	Ms	Pas de réaction
8	HCOOCs, Tol., DMAP, 70°C	Ms	Pas de réaction
9	HCOOCs, Al(Oi-Pr) ₃ , DMF, 70°C	Ms	Pas de réaction
10	KO ₂ , 18C6, DMSO, t.a.	Tf	Pas de réaction
11	HCOOCs, DMF, 18C6, 130°C	Tf	Pas de réaction
12	HCOOCs, HMPA, 18C6, 100°C	Tf	Pas de réaction
13	NaNO ₂ , HMPA, 18C6, 100°C	Tf	Pas de réaction
14	KO ₂ , HMPA, 18C6, 100°C	Tf	Pas de réaction

Dans l'ensemble, **6-182** et **6-183** se sont révélés être extrêmement inertes et stables, quelques soient les conditions utilisées. Ils sont récupérés intacts dans tous les cas, excepté dans des conditions basiques fortes (entrée 4).

Tout d'abord, l'utilisation de KO₂ comme source d'oxygène nucléophile (entrées 1, 2, 10 et 14) ne mène à aucune réaction, même dans des conditions extrêmes (HMPA, 100°C). Les procédures d'hydrolyses basiques (entrées 3, 4 et 5) les plus communément utilisées dans la littérature n'apportent rien de plus.

L'emploi de formate de sodium et de césium a aussi été étudié afin de réaliser une inversion/cyclisation « one pot ». En effet, si le formate s'additionne sur le substrat, l'espèce **6-186** peut être traité par un sel de Meerwein pour produire l'oxonium **6-187** qui peut effectuer une réaction de Sakurai intramoléculaire pour fournir directement l'acétal cyclique **6-188** (Figure 305)

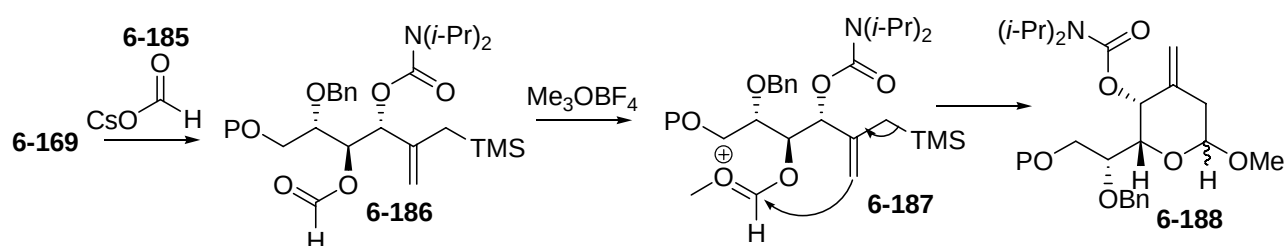


Figure 305

Malheureusement, toutes nos tentatives ont échouées et ce, quelque soit l'additif utilisé (DMAP, acide de Lewis, 18C6). L'explication la plus plausible de ce manque de réactivité de nos substrats est probablement l'encombrement stérique important engendré par le carbamate.

Il a alors été décidé d'oxyder l'alcool en cétone puis de réduire celle-ci stéréosélectivement pour fournir le triol *anti-anti*. Pour cela, **6-169** est oxydé par le réactif de Dess-Martin (Figure 306), puis la cétone **6-189** est réduite dans plusieurs conditions (Tableau 33).

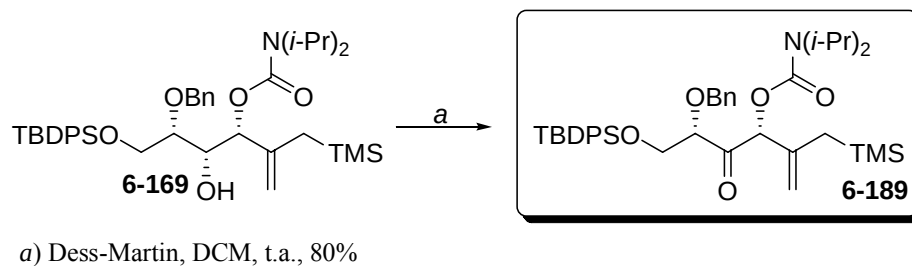


Figure 306

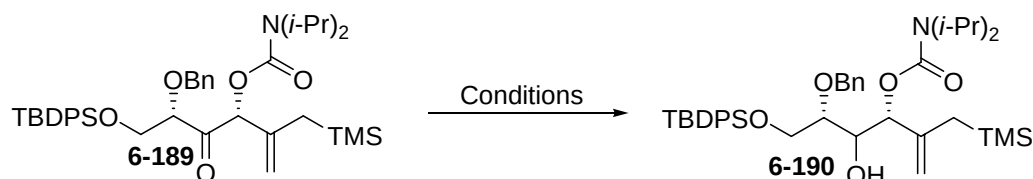


Tableau 33

Entrée	Conditions	Produit majoritaire	Ratio <i>syn-syn/anti-anti</i> ^a
1	NaBH ₄ , THF, 0°C		70/30
2	NaBH ₄ , MeOH/DCM, t.a.		60/40
3	LiAlH ₄ , THF, -78°C		80/20
4	L-Selectride, THF, -78°C		100/0
5	NaBH ₄ , CeCl ₃ , MeOH, -78°C	Dégradation	n.a.
6	Zn(BH ₄) ₂ , Et ₂ O, 0°C		95/5

a) déterminé par RMN par intégration des signaux ¹H vinyliques.

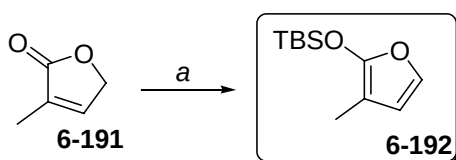
Tout d'abord l'utilisation d'hydrures peu encombrés (entrées 1, 2 et 3) permet de produire une quantité appréciable de triol *anti-anti*, mais jamais majoritairement. Des hydrures plus encombrés stériquement (entrées 4 et 6) ne conduisent, quant à eux, qu'à l'isomère *syn-syn* non désiré.

Etant donné les difficultés rencontrées pour inverser la stéréochimie de **6-169**, une stratégie alternative a été développée en parallèle, au départ d'un aldéhyde plus élaboré.

6.3. Synthèse : second essai.

6.3.1. Un nouvel aldéhyde de départ.

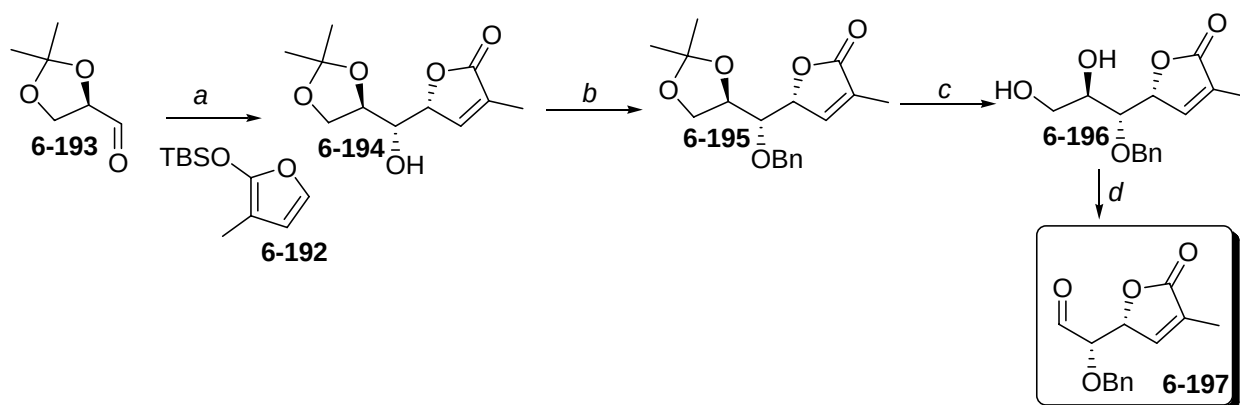
C'est en étudiant les travaux réalisés par G. Casiraghi²⁵³ qu'un nouvel aldéhyde de départ possédant les centres chiraux C32-33 (ou C50-C51) de l'Amphidinol 3 a été conçu. Pour cela, la furanone **6-191** est convertie en éther d'énol silylé **6-192** (Figure 307) puis est condensée sur le Solkétal **6-193** (Figure 308).



a) TBSOTf, TEA, DCM, 0°C, 92%

Figure 307

Le composé **6-194** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un bon rendement. Il est ensuite protégé sous forme d'éther benzylique.



a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, 78°C, 80% b) Benzyl-2,2,2-trichloroacétimidate, TfOH_{cat} , Hex/DCM, 52% c) CAN, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 50°C, 72% d) NaIO_4 , NaHCO_3 , DCM, 82%.

Figure 308

²⁵³ Casiraghi, G.; Colombo, L.; Rassu, G.; Spanu, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5325.

Le dioxolane est ensuite hydrolysé pour fournir le diol **6-196** correspondant. On peut souligner la grande sensibilité de **6-195** qui épimérise très rapidement au niveau de l'oxygène de la lactone en conditions acides. Seule l'utilisation du CAN permet de réduire considérablement ce phénomène, sans toutefois le supprimer totalement (10 à 15 % d'épimère sont tout de même obtenus, alors que la racémisation est complète en 4 h dans l'AcOH dilué). Enfin, le diol est soumis à une coupure oxydative par du NaIO_4 pour produire l'aldéhyde fonctionnalisé **6-197**.

6.3.2. Allylation : une stéréochimie inattendue.

L'aldéhyde **6-197** est ensuite engagé dans une réaction d'allylation avec **2-076**, en présence d'un équivalent de SnCl_4 (Figure 309). Un seul produit est obtenu très majoritairement. Toutefois les déplacements chimiques observés sur les spectres RMN présentent quelques anomalies à la lueur de l'expérience acquise sur les autres aldéhydes. Par exemple, la différence de déplacement chimique entre les 2 protons vinyliques (caractéristique déjà évoquée au chapitre 2) évoque plutôt un agencement *syn* du carbamate et de l'alcool alors que l'absence d'un système AB pour le CH_2 allylique trahit plutôt une stéréochimie *anti*.

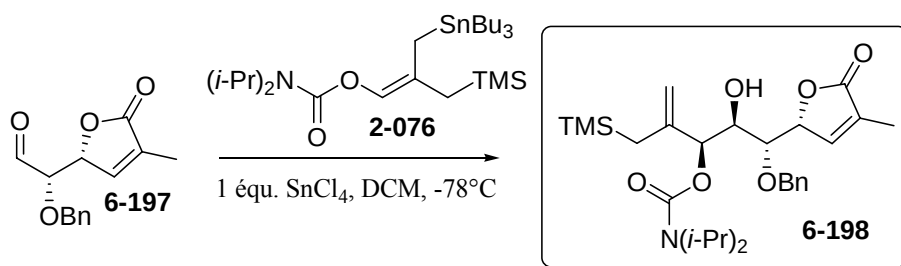
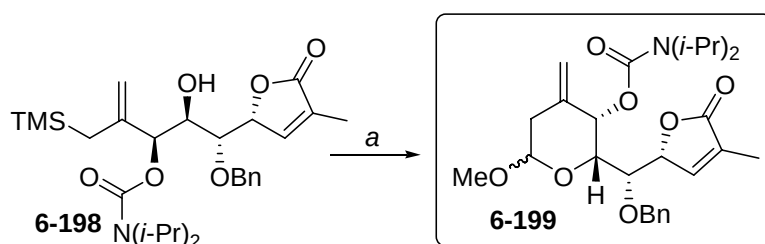


Figure 309

Il semble donc que la stéréochimie du produit préparé soit inédite et la cyclisation en présence de $(\text{MeO})_3\text{CH}$ a été entreprise pour rigidifier la structure et obtenir des constantes de couplages en RMN ^1H exploitables. Un mélange de 2 isomères est obtenu avec 67 % de rendement lorsque **6-198** est engagé dans une réaction de Sakurai intramoléculaire (Figure 310).



a) $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{MeO})_3\text{CH}$, DCM, reflux, 67%

Figure 310

L'analyse des constantes de couplages en RMN ^1H laisse apparaître une disposition axiale du carbamate et donc une stéréochimie *syn* entre celui-ci et l'alcool central. D'autre part, la cristallisation du brut réactionnel dans l'AcOEt permet l'obtention de monocristaux de l'isomère

majoritaire (2,6-syn) et une analyse par diffraction de rayons X a pu être réalisée. Une vue ORTEP de **6-199** est proposée à la Figure 311.

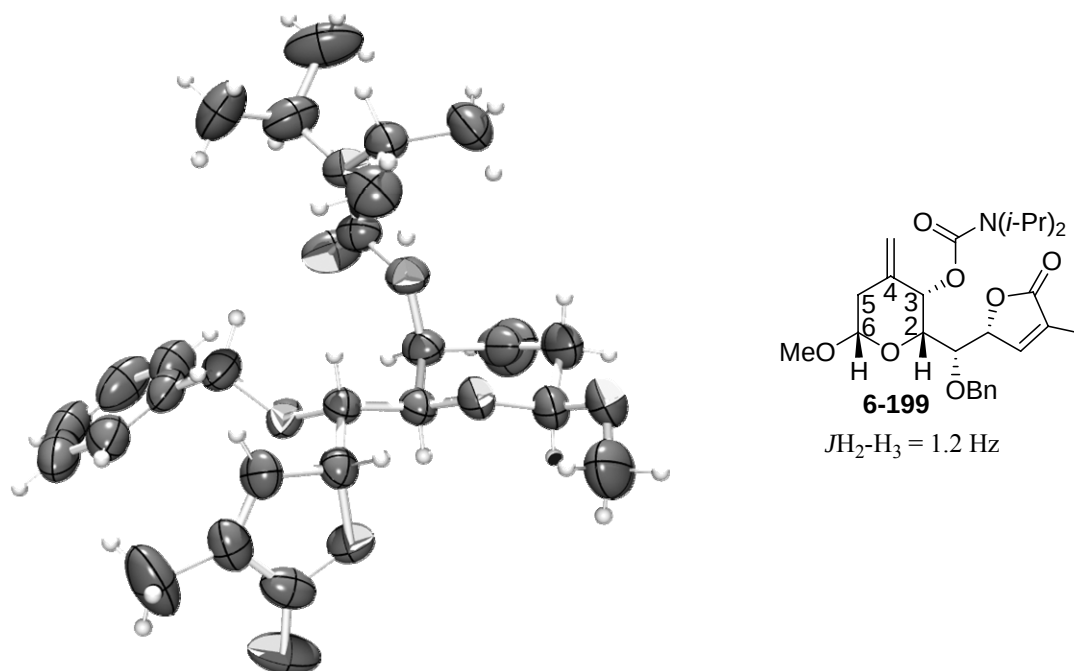


Figure 311

La stéréochimie du substrat est établie de façon non ambiguë comme étant *syn-anti-syn*. C'est la première fois qu'un substrat échappe à la règle et ne produit pas le triol *syn-anti* lorsqu'il est allylé en présence d'un équivalent de SnCl_4 .

Une optimisation intensive des conditions a ensuite été réalisée pour identifier la responsabilité de chaque paramètre dans la production de **6-198**. Les résultats sont exposés dans le Tableau 34.

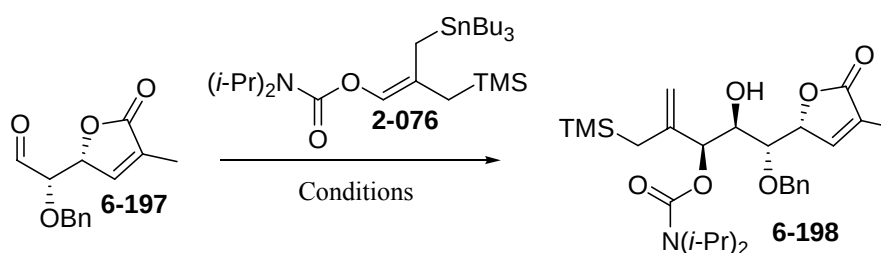
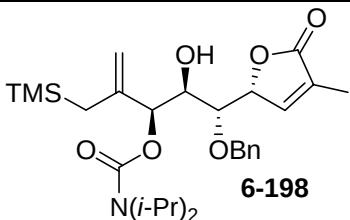
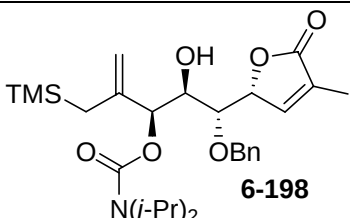
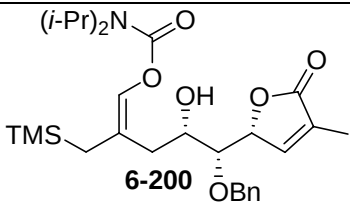
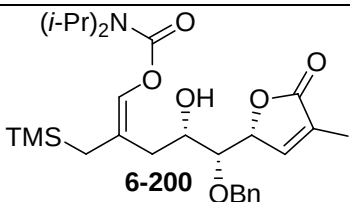
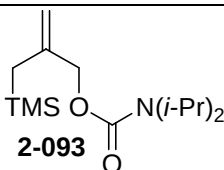
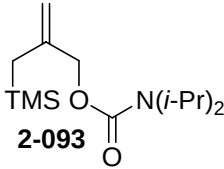
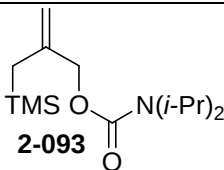
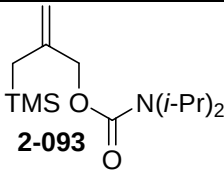


Tableau 34

Entrée	Conditions	Produit majoritaire ^a	Observations
1	SnCl_4 , 1 équ., Tol., -78°C	 6-198	Très propre

2	SnCl ₄ , 1 équ., Hex., -78°C	 6-198	Traces d'autres diastéréoisomères
3	SnCl ₄ , 1 équ., Et ₂ O, -78°C	Pas de réaction	
4	SnCl ₄ , 1 équ., THF, -78°C	 6-198	Présence d'autres diastéréoisomères
5	SnCl ₄ , 1 équ., MeCN, -45°C	 6-200	+ isomère <i>anti</i>
6	SnCl ₄ , 1 équ., CH ₃ CH ₂ CN, -78°C	Pas de réaction	
7	Bu ₂ SnCl ₂ , 1 équ., DCM, -45°C	Pas de réaction	
8	Cp ₂ TiCl ₂ , 1 équ., DCM, -78°C	Pas de réaction	
9	TiCl ₄ , 1 équ., DCM, -78°C	 6-200	1 seul isomère
10	AlCl ₃ , 1 équ., DCM/Et ₂ O -78°C	 2-093	AlCl ₃ peu soluble dans le DCM
11	ZrCl ₄ , 1 équ., DCM/Et ₂ O, -78°C	 2-093	ZrCl ₄ peu soluble dans le DCM
12	BF ₃ .Et ₂ O, 1 équ., DCM, -78°C	 2-093	

13	TMSOTf, 1 équ., DCM, -78°C	 2-093	
14	SnCl ₄ , 2 équ., DCM, -78°C	Dégradation	
15	SnCl ₄ , 4 équ., DCM, -78°C	Dégradation	

a) déterminé par GC-MS

Tout d'abord, l'influence du solvant a été étudiée (entrées 1 à 6). Ainsi, des solvants apolaires comme le DCM, l'hexane ou le toluène, qui favorisent une chélation avec le SnCl₄, permettent d'obtenir le composé *syn-anti-syn* très sélectivement.

Par contre, les solvants plus polaires comme le THF, l'acétonitrile ou l'Et₂O donnent des résultats plus contrastés. Avec le THF, même si **6-198** est obtenu majoritairement, d'autres diastéréoisomères sont observés alors que l'éther inhibe totalement la réaction. Dans ce cas, on rejoint les observations faites par G. Keck²⁵⁴ qui décrit la totale incapacité du SnCl₄ à transmétailler un allyltrialkylétain en présence d'une espèce capable de le liguer. L'acétonitrile, par contre, favorise la réaction de l'espèce allylique possédant l'étain en α du carbamate pour fournir l'énol **6-200** sous la forme de 2 stéréoisomères. La littérature fait état de fortes interactions entre l'acétonitrile et le SnCl₄ pour former des espèces mal définies,²⁵⁵ qui présentent des propriétés particulières. Cependant, il est plus probable que l'augmentation de température soit le facteur déterminant (comme cela a été vu au chapitre 2). Etrangement, l'utilisation de propionitrile (entrée 6) qui permet d'atteindre -78°C, supprime toute réactivité.

D'autres acides de Lewis ont ensuite été examinés. Tout d'abord, le Bu₂SnCl₂ a été utilisé car il permet la transméallation de **2-076** mais est notablement plus doux. Cependant, aucune réaction n'est observée dans les conditions décrites par Whitesell²⁵⁶ et Tagliavini²⁵⁷ (entrée 7), probablement à cause de la trop faible réactivité du Bu₂SnCl₂ à -45°C. D'un autre côté, il semble que le Cp₂TiCl₂ (entrée 8) ne permette pas de transmétailler l'agent d'allylation et les produits de départ sont récupérés. Par contre, le TiCl₄, qui lui effectue une transméallation aisée, permet une réaction rapide à -78°C. Dans ce cas, **6-200** est obtenu sous la forme d'un seul stéréoisomère, ce qui confirme la propension du titane à se positionner en α du carbamate.

Ensuite, AlCl₃ (entrée 10), dont quelques exemples de transméallation existent dans la littérature,²⁵⁸ a été testé mais sans succès, puisque le produit de départ destannylé est obtenu. Un résultat similaire est observé avec du ZrCl₄ (entrée 11), du BF₃.Et₂O (entrée 12) ou du TMSOTf (entrée 13) qui ne sont pas capable de transmétailler le trialkylétain.

Enfin, l'ajout de 2 équivalents ou plus de SnCl₄, promeut la dégradation rapide de l'aldéhyde **6-197**.

²⁵⁴ Keck, G.; Andrus, M.B.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8136.

²⁵⁵ Yasuda, M.; Sugawa, Y.; Yamamoto, A.; Shibata, I.; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5951 b) Janier-Dubry, J. L.; Devin, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *8*, 2816. c) Dubois, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, *3-4 pt.1*, 193.

²⁵⁶ Whitesell, J. K.; Apodaca, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3955.

²⁵⁷ Gambaro, A.; Marton, D.; Tagliavini, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *210*, 57.

²⁵⁸ Yamamoto, Y.; Maeda, N.; Maruyama, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 742.

Dans tous les cas, il est impossible d'inverser la sélectivité de la réaction et il est même possible d'obtenir le composé *syn-anti-syn* avec 89 % de rendement dans le toluène (Figure 312).

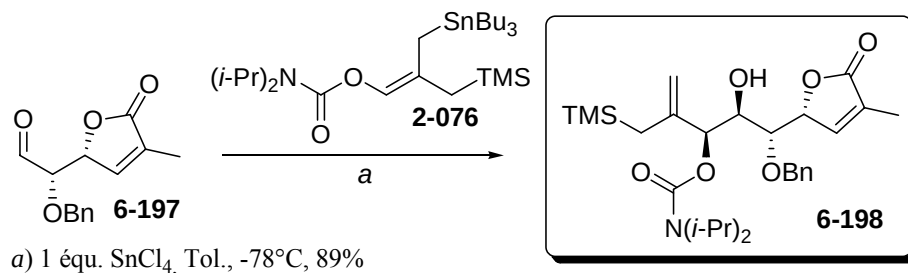


Figure 312

6.3.3. Etude RMN.

Il a alors été décidé d'étudier plus en profondeur le mécanisme de cette réaction et en particulier la coordination de l'aldéhyde **6-197** avec un acide de Lewis. Pour cela, une étude RMN a été entreprise afin de déterminer avec précision les zones de la molécule qui se coordonnent à un acide de Lewis. Ce travail a été réalisé avec l'aldéhyde **6-201**, analogue à **6-197** mais n'incorporant pas de méthyle vinylique (Figure 313).



Figure 313

Un équivalent de SnCl_4 est ajouté à une solution de **6-201** dans le CDCl_3 à -78°C et sous argon, puis le spectre RMN est enregistré. Malheureusement, une suspension blanche se forme qui noircit très rapidement. Il est très probable que le complexe aldéhyde / SnCl_4 soit insoluble dans le CDCl_3 à basse température, précipite et puis se dégrade. Une observation similaire a déjà été effectuée par M. Reetz²⁵⁹ qui a réussi à cristalliser des chélates α -benzyloxyaldéhyde / TiCl_4 lorsque l'encombrement stérique de l'aldéhyde est important.

Une solution de ZnCl_2 dans l' Et_2O est alors utilisée et permet de contourner le problème. Les spectres ^1H et ^{13}C sont enregistrés à basse température pour des additions croissantes de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (de 0.1 équ. à 4 équ.). Les déplacements chimiques sont modifiés graduellement jusqu'à ce que 1 équ. d'acide de Lewis soit ajouté, ensuite aucune évolution n'est observée. Ce résultat suggère qu'un chélate 1/1 aldéhyde/ ZnCl_2 est formé et que l'excès d'acide de Lewis n'interfère plus avec le complexe. Les différences de déplacements chimiques entre l'aldéhyde seul et l'aldéhyde chélaté sont repris à la Figure 314.

²⁵⁹ Reetz, M. T.; Harms, K.; Reif, W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5881.

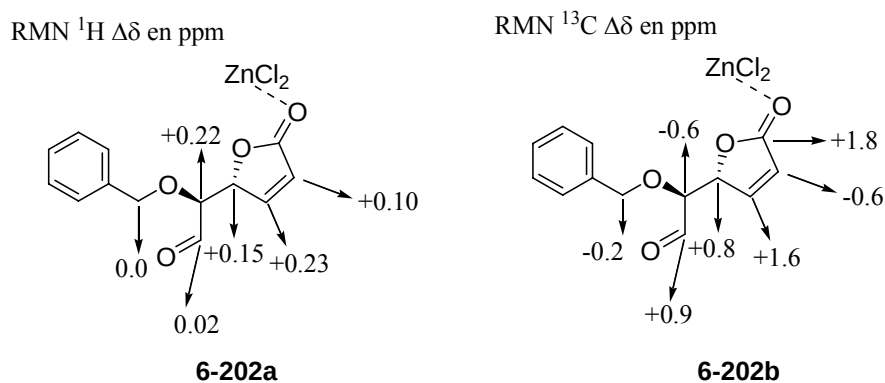


Figure 314

On observe clairement que les protons et carbones de la lactone sont les plus affectés alors que l'aldéhyde et le CH_2 benzylique ne sont que peu perturbés. On peut conclure que l'acide de Lewis préfère interagir avec le carbonyle de la lactone plutôt que de former un cycle avec l' α -benzyloxyaldéhyde (Figure 315).

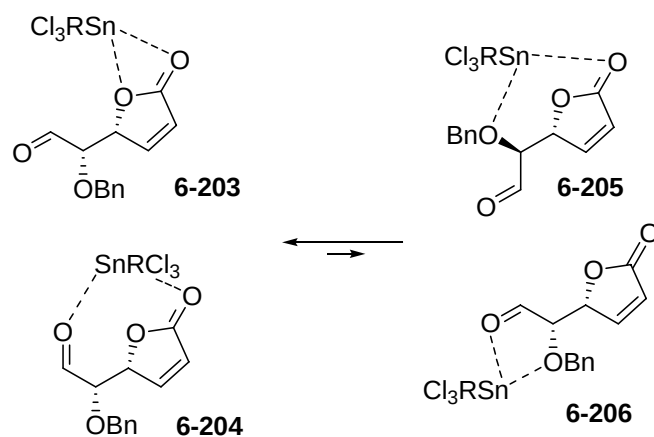
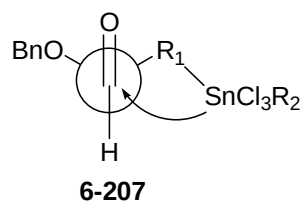


Figure 315

Lors de la réaction d'allylation, l'allyltriméthylstannane se coordonnera donc avec la lactone et délivrera intramoléculairement l'allyle du côté opposé au groupe benzyle éther (Figure 316).



R_1 = lactone
 R_2 = allyle

Figure 316

6.3.4. Protection *in-situ* de la lactone.

Puisque les acides de Lewis affichent une préférence pour la fonction lactone de **6-197**, il a été décidé de bloquer cette position avant de réaliser l'allylation. Pour cela, une

solution d'aldéhyde et d'un acide de Lewis est préparée *in situ*, puis ce mélange est ajouté à une solution de **2-076** transmétallé par un équivalent de SnCl₄. On espère ainsi favoriser une chélation impliquant le carbonyle de l'aldéhyde et l'éther benzylique, pour rétablir une stéréosélectivité *syn-anti* (**6-211** via l'état de transition **6-209**), si les interactions stériques ne sont pas trop importantes, ou *syn-syn* (**6-212** via l'état de transition **6-210**) dans le cas contraire (Figure 317).

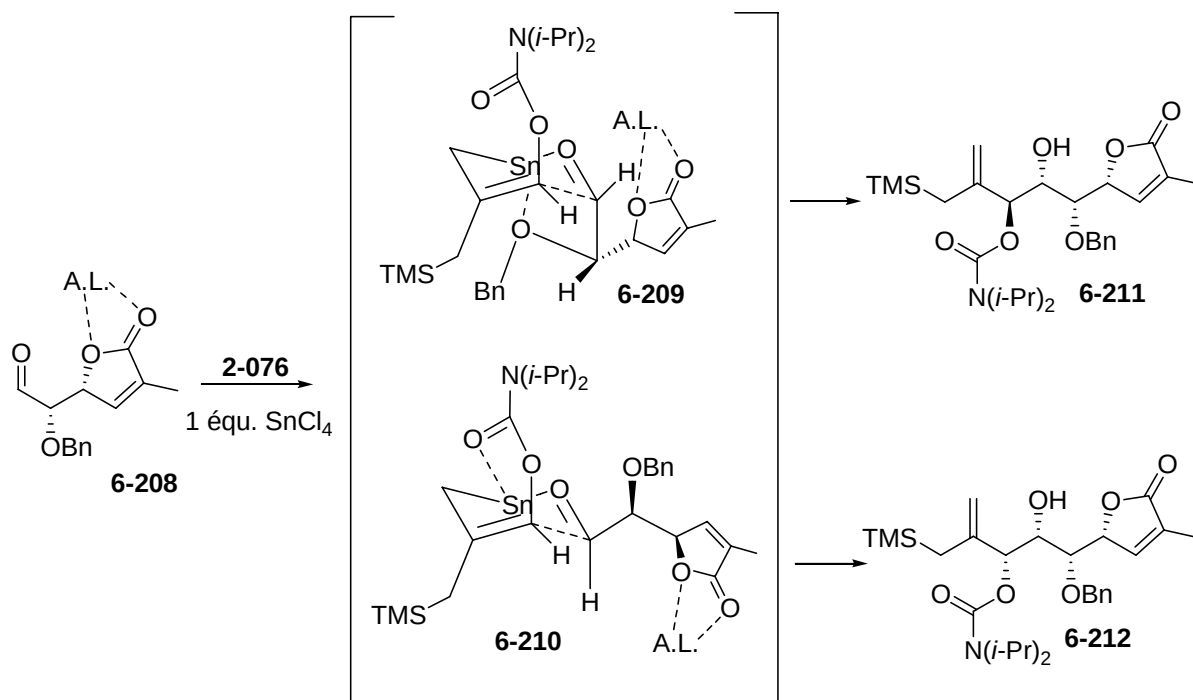
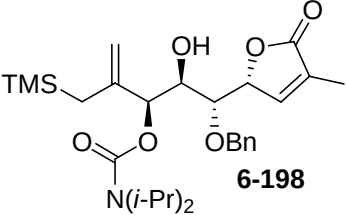
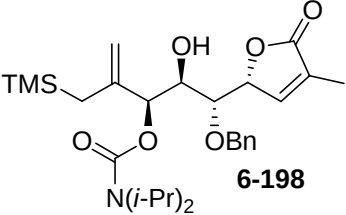
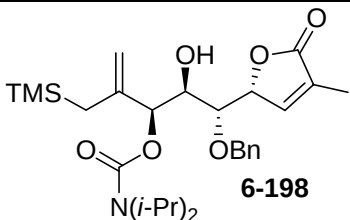


Figure 317

Les différents tests réalisés sont rassemblés dans le Tableau 35 présenté ci-après.

Tableau 35

Entrée	Conditions	Produit majoritaire ^a	Observations
1	6-197 + ZnCl ₂ .Et ₂ O (1 équ.) additionnés sur 2-076 + SnCl ₄ (1 équ.)	 6-198	Traces d'autres isomères
2	2-076 + SnCl ₄ (1 équ.) additionnés sur 6-197 + ZnCl ₂ .Et ₂ O (1 équ.)	 6-198	Réaction propre

3	6-197 + MgBr ₂ .Et ₂ O (1 équ.) additionnés sur 2-076 + SnCl ₄ (1 équ.)	 6-198	Traces d'autres isomères
---	--	--	--------------------------

a) déterminé par RMN par intégration des signaux ¹H vinyliques.

Du ZnCl₂.Et₂O a tout d'abord été ajouté à une solution d'aldéhyde dans le DCM, puis l'ensemble a été mélangé à **2-076** transmétaillé par un équivalent de SnCl₄ (entrée 1). Dans ce cas, **6-198** est obtenu très majoritairement, accompagné de quelques traces (environ 5 %) des autres stéréoisomères. Lorsqu'une addition inverse est effectuée (entrée 2), le même produit est formé mais, cette fois, sans observer la moindre trace d'autres isomères. Enfin, l'utilisation de MgBr₂.Et₂O a aussi été étudiée. Toutefois, **6-198** est toujours favorisé.

6.3.5. Conclusions.

L'étude RMN a apporté des indices pour expliquer la formation inattendue du diastéréoisomère **6-198**. Cependant, toutes les variations des conditions expérimentales qui ont été entreprises n'ont pas permis de modifier l'issue stéréochimique de la réaction. Même si **6-198** est hautement fonctionnalisé et présente une connectivité intéressante, son utilisation, dans le cadre de la synthèse totale de l'Amphidinol 3 est impossible. En effet, le triol *anti-anti* requis est difficilement accessible à partir de ce fragment. C'est pourquoi une nouvelle stratégie de synthèse a été élaborée.

7. Nouvelle approche : seconde rétrosynthèse.

Puisque toutes les approches basées sur l'inversion de l'alcool central du triol *syn-syn* ont échouées, une nouvelle rétrosynthèse a été imaginée afin de contourner ce problème et de produire l'adduit possédant directement la bonne stéréochimie. Les disconnexions restent fondamentalement les mêmes et se basent sur **6-213** comme intermédiaire commun aux deux cycles. Cependant, la préparation de **6-213** débute de « l'intérieur », c'est-à-dire de C41 et C43.

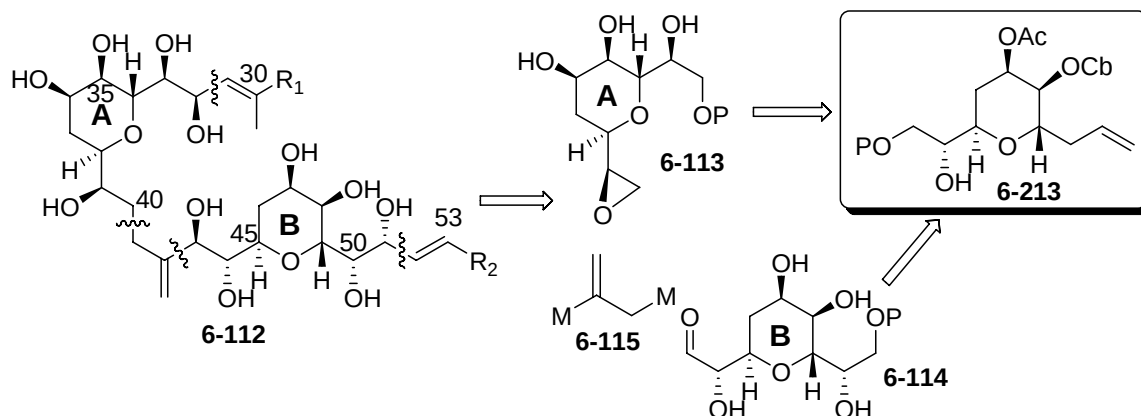


Figure 318

Ainsi, le pyranne **6-213** peut être obtenu par allylation de l'acétal **6-214**, lui-même issu de la cyclisation de **6-215** (Figure 319). Cette approche est différente dans le sens où toute la stéréochimie est construite par rapport à C39 (ou C44 selon le cycle).

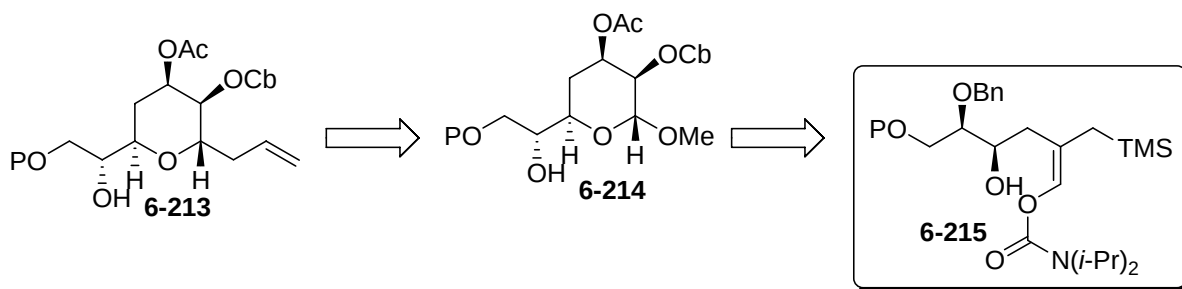


Figure 319

La stéréochimie *E* de la double liaison de **6-215** doit permettre d'obtenir le carbamate en position axiale (cf. chapitre 5) lors de la réaction de Sakurai intramoléculaire.

7.1. Quand un produit secondaire prend le premier rôle.

Des structures similaires à **6-215** ont déjà été rencontrées lors du développement de la réaction d'allylation décrite au chapitre 2. En effet, lorsque le métal allylique préfère rester en α du carbamate lors de la transmétallation, comme c'est le cas avec SnCl_4 ou avec TiCl_4 dans certaines conditions, le produit obtenu n'est pas un triol mais bien un diol, possédant un allylsilane substitué (Figure 320).

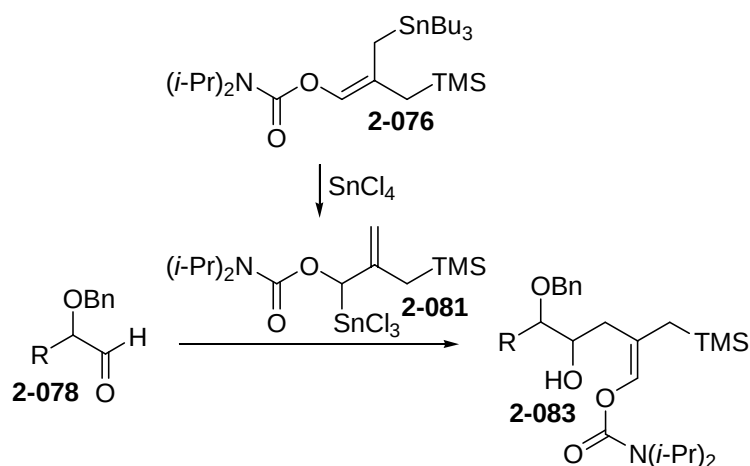


Figure 320

Le but de l'optimisation menée au chapitre 2 était de supprimer ce produit alors considéré comme de moindre importance, mais qui, maintenant, devient un intermédiaire capital.

Lorsque l'aldéhyde **6-169** est allylé en présence de 2 équivalents de SnCl_4 , sans effectuer un contrôle rigoureux de la température et de la vitesse d'addition, environ 25 à 30 % de **6-216** sont obtenus (Figure 321).

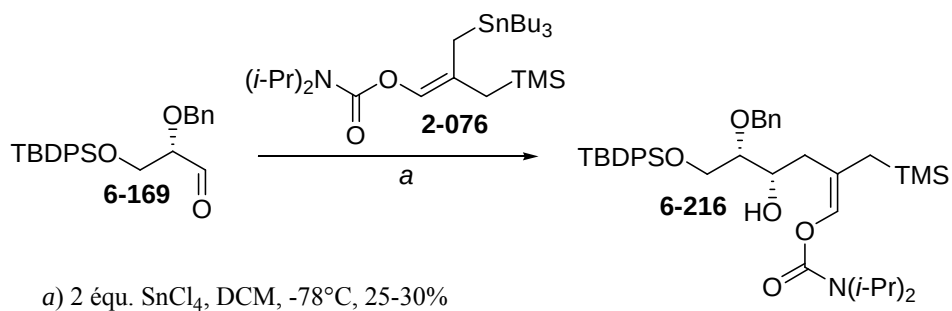


Figure 321

Ce produit est isolé sous la forme d'un seul stéréoisomère, tant au niveau du diol que de la double liaison. Le diol *syn* est obtenu car l'état de transition fait intervenir un chélate entre le SnCl_4 et l' α -benzyloxyaldéhyde qui se place en position pseudo-équatoriale pour des raisons stériques. De la double liaison *E* émerge la disposition pseudo-axiale du carbamate qui permet d'obtenir une chélation optimale du métal (Figure 322).

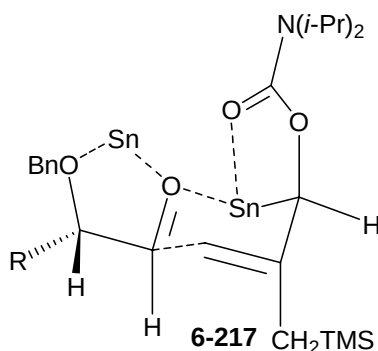


Figure 322

L'énol **6-216** est ensuite condensé sur du triméthylorthoformate, en présence de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, pour produire un mélange de 2 épimères **6-218a** et **6-218b**, possédant le carbamate en position axiale (Figure 323).

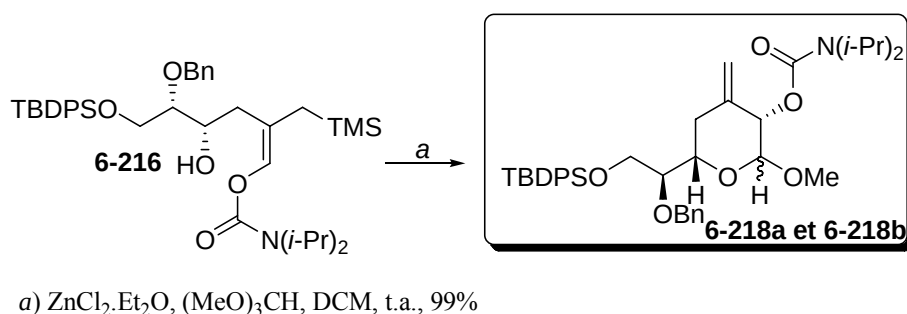


Figure 323

En effet, l'état de transition cyclique postulé pour cette réaction place le carbamate en position pseudo-axiale lors de la condensation de l'allylsilane sur l'oxonium. Ce résultat est complémentaire aux cyclisations mettant en jeu des allylsilanes *Z* (décrites au chapitre 5) qui produisent les isomères équatoriaux correspondants (Figure 324).

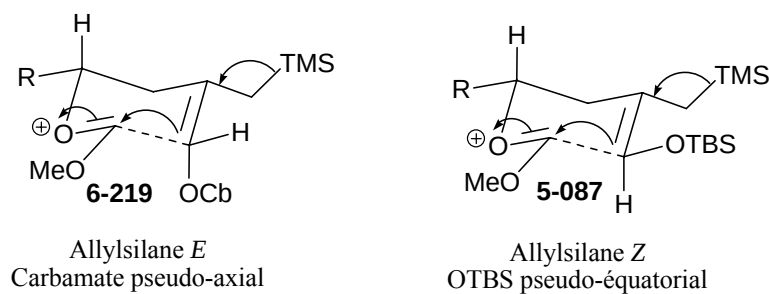


Figure 324

Cette fois, la stéréochimie relative correspond parfaitement à celle de l'Amphidinol 3. Par contre, la stéréochimie absolue est erronée et c'est l'énantiomère du produit naturel qui est obtenu. Il suffit d'utiliser l'aldéhyde énantiomère de **6-169** pour préparer le substrat correct. Toutefois, puisqu'une quantité appréciable de **6-216** était disponible, la suite des études a été réalisée sur le mauvais énantiomère.

7.2. Transformation de l'exo-méthylène.

Comme dans le cas du substrat modèle exposé au début de ce chapitre, l'exo-méthylène de **6-218** doit être oxydé en cétone, puis réduit pour fournir l'alcool équatorial. Les acétals **6-218a** et **6-218b** sont séparés par chromatographie sur gel de silice puis traités séparément.

6-218a est ozonolysé puis traité par du Me_2S pour fournir la cétone **6-220** quantitativement après purification (Figure 325).

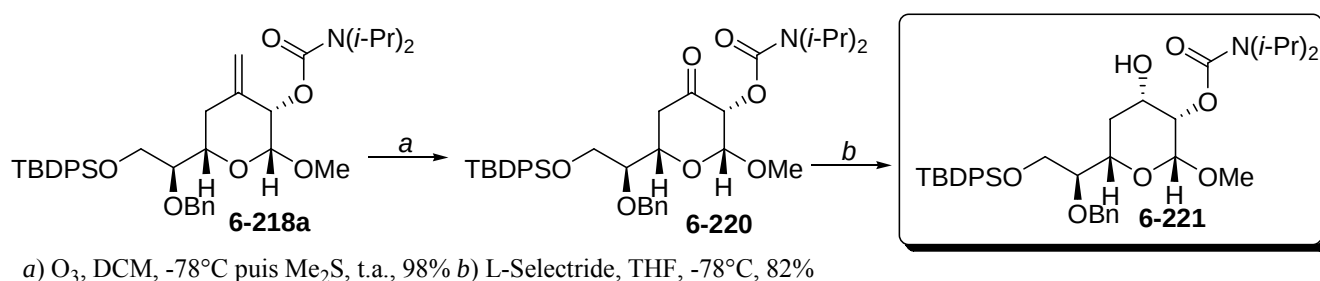


Figure 325

La réduction ne pose aucun problème puisque cette fois ci la disposition axiale du carbamate favorise grandement l'approche axiale de l'hydruire et permet d'obtenir un seul stéréoisomère (Figure 326).

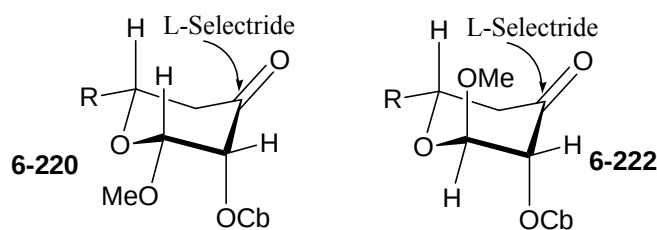
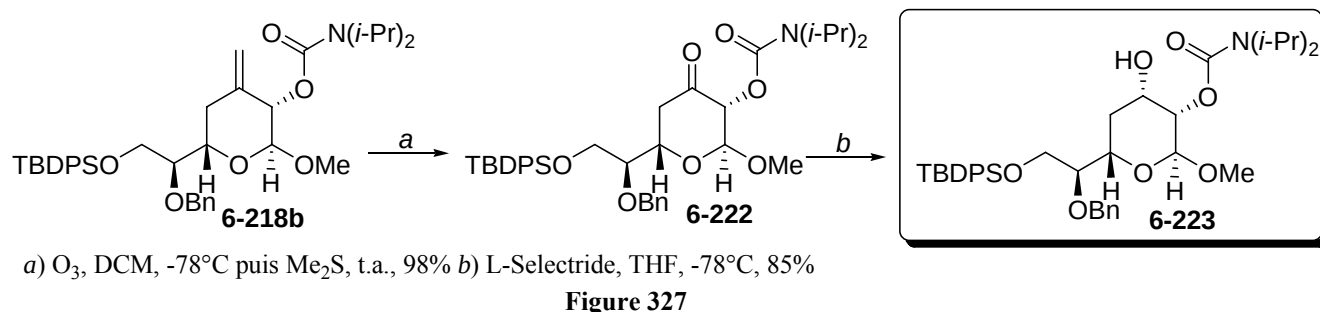


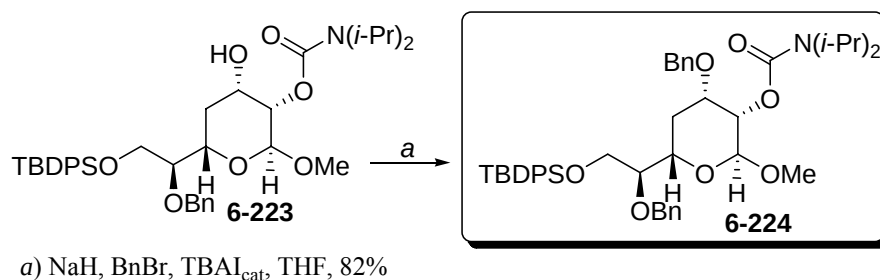
Figure 326

La même procédure est appliquée à l'isomère 2,6-*anti* qui, après ozonolyse et réduction, conduit au composé **6-223** (Figure 327).



Il est tout à fait possible de travailler sur le mélange des 2 diastéréoisomères **6-218a** et **6-218b**, puisque les conditions employées sont identiques. Ainsi, on économise une séparation fastidieuse.

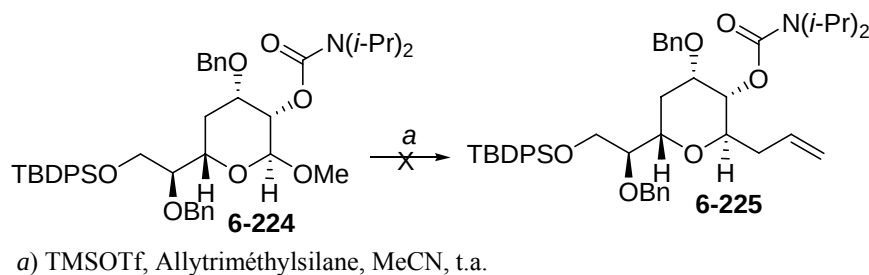
Enfin, l'alcool de l'acétal 2,6-*anti* **6-223** est protégé sous forme d'éther benzylique pour fournir **6-224** avec un rendement de 82 % (Figure 328).



Ce composé est prêt à être transformé en tétrahydropyranne par allylation axiale comme cela a déjà été réalisé à de nombreuses reprises au cours de ce travail.

7.3. C-Glycosylation.

Une solution de **6-224** et d'allylsilane dans l'acétonitrile à -40°C est traitée par du TMSOTf puis le mélange réactionnel est remonté à température ambiante (Figure 329).



Malgré un temps de réaction prolongé, l'acétal de départ n'est pas consommé et le produit attendu n'est pas formé. Une fois de plus, le carbamate semble jouer un rôle prépondérant bien qu'aucune explication rationnelle ne puisse être établie.

7.4. Suppression du carbamate.

Il a donc été décidé de supprimer le carbamate par réduction au LiAlH_4 du substrat **6-225** puis de tirer avantage de la polarité du diol correspondant pour tenter de former des monocristaux afin d'établir la stéréochimie de façon non ambiguë par diffraction de rayons X (Figure 330).

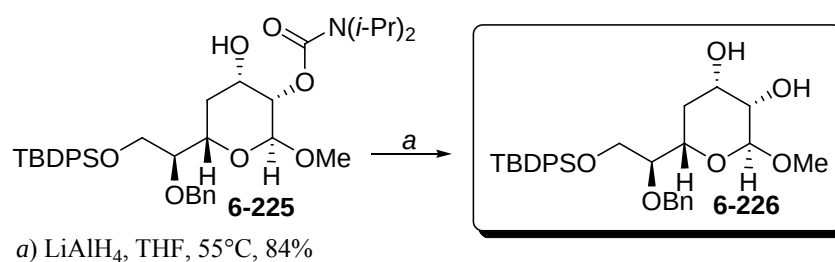


Figure 330

Si le diol **6-226** est obtenu avec un bon rendement, il se présente sous la forme d'une mousse volumineuse qui ne peut être cristallisée dans aucun solvant.

8. Conclusions.

Beaucoup d'efforts ont été portés à la préparation d'un intermédiaire avancé de la synthèse de l'Amphidinol 3. Les premières stratégies, qui se basaient sur l'inversion d'un triol *syn-syn*, se sont révélées être infructueuses, même si de nombreux résultats intéressants ont été obtenus. L'élaboration d'une nouvelle rétrosynthèse a permis de mettre en valeur un précurseur dont l'utilité avait été jusqu'à présent sous-estimée.

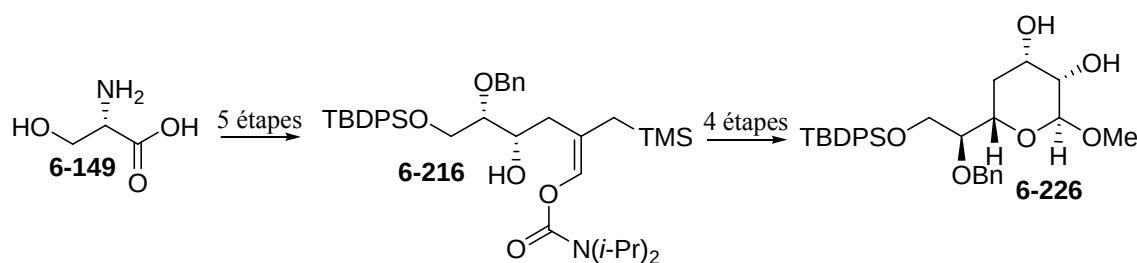


Figure 331

Ainsi, 9 étapes sont nécessaires pour synthétiser **6-226** à partir de la L-Sérine avec un stéréocontrôle total sur les 5 centres chiraux de la structure. Si l'ensemble des centres chiraux a pu être élaboré à partir du simple éther benzylique présent sur l'aldéhyde de départ, c'est toutefois l'énantiomère du produit naturel qui est obtenu.

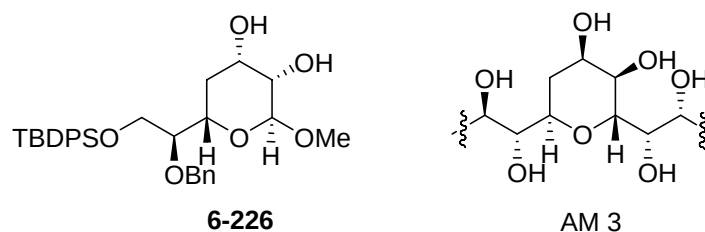
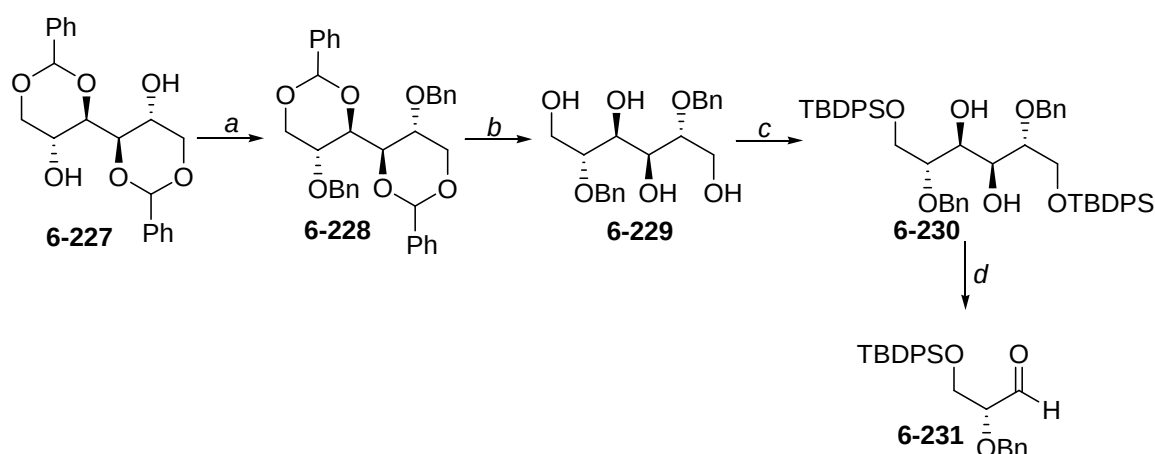


Figure 332

9. Perspectives.

La première chose à faire est de répéter la séquence avec le bon énantiomère. Pour obtenir l'aldéhyde **6-231**, il suffit d'utiliser du 1,3,4,6-Di-O-benzylidène-D-mannitol **6-227** puis de réaliser une double benzylation pour fournir **6-228** (Figure 333). Ensuite, les acétals benzyliques sont hydrolysés en conditions acides et le diol ainsi obtenu est soumis à une coupure oxydative pour former l'aldéhyde désiré. Cette séquence a déjà été réalisée²⁶⁰ et permet d'accéder rapidement à **6-231**.



a) NaH, BnBr, TBAI, THF, 87% b) EtSH, APTS, CHCl₃, 99% c) TBDPSCl, Imidazole, DMAP, DCM, 99% d) H₅IO₆, DCM, 82%

Figure 333

Il faut ensuite optimiser les conditions de la réaction d'allylation pour favoriser l'obtention de **6-232**. Il est très probable que TiCl₄ ou AlCl₃, qui préfèrent rester en position α du carbamate, comme cela a été vu à plusieurs reprises au cours de ce travail ou comme l'ont démontré les travaux de D. Hoppe, seront plus efficaces tout en conservant une stéréosélectivité *syn* grâce à leur haut pouvoir chélatant (Figure 334).

²⁶⁰ Avec la participation de P. Jourdain selon : Reetz ; M.T. ; Kessler, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5434.

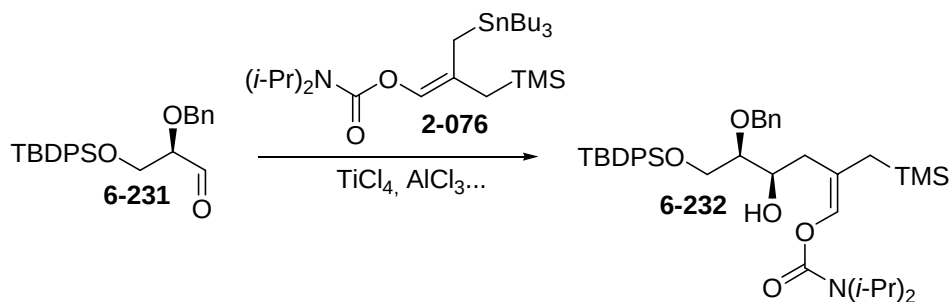


Figure 334

A partir de **6-233** (énantiomère de **6-226**), il est facile de concevoir un accès rapide et efficace à l'entièreté de la partie cyclique de l'Amphidinol 3. Tout d'abord le diol est protégé sous forme de carbonate, par exemple. Puis, un cyano est introduit grâce à du TMSCN en présence de TMSOTf (Figure 335). Après réduction avec du DIBALH, l'aldéhyde **6-235** est obtenu. Il est ensuite engagé dans une réaction de Wittig-Horner avec le phosphonate **6-236**. Une dihydroxylation permet de préparer **6-238**, intermédiaire commun des 2 cycles de l'AM 3. L'alcool terminal est déprotégé. Une partie est tosylée (**6-239**) et une autre est oxydée en aldéhyde (**6-240**). La dernière étape consiste à coupler ces 2 fragments par un dianion comme cela a été évoqué dans la rétrosynthèse.

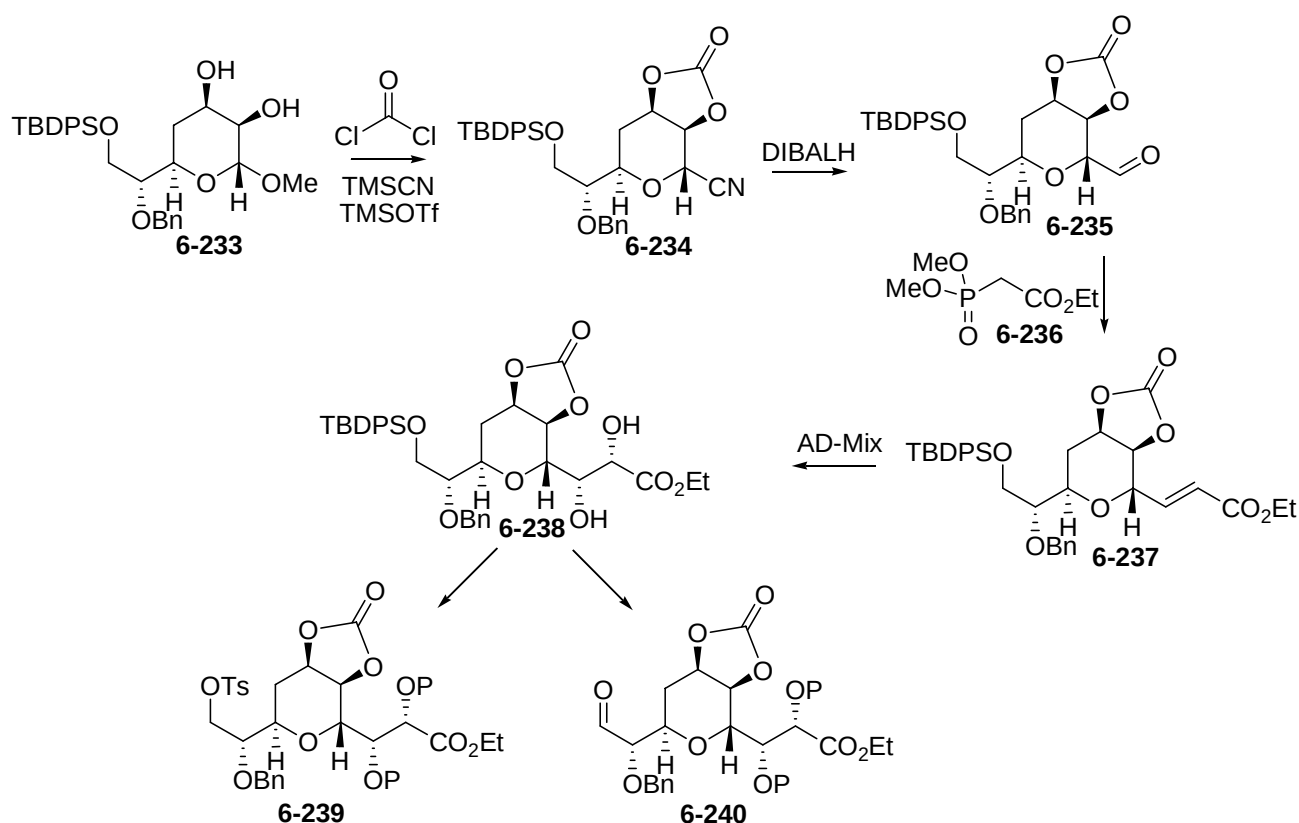


Figure 335

6-226 fournit aussi un point d'accès vers d'autres polyéthers tels que les Brévéttoxines par exemple (Figure 336). Si l'on parvient à allyler **6-226**, on peut imaginer dihydroxyler la double liaison de **6-241** puis oxyder l'alcool terminal pour obtenir **6-243**. Après clivage du groupe

protecteur P_2 et cyclisation, la lactone **6-244** obtenue possède la stéréochimie correcte de la Brévéttoxine (ou plus modestement de l'hémibrévéttoxine) avec toutes les fonctionnalités requises pour poursuivre la synthèse.

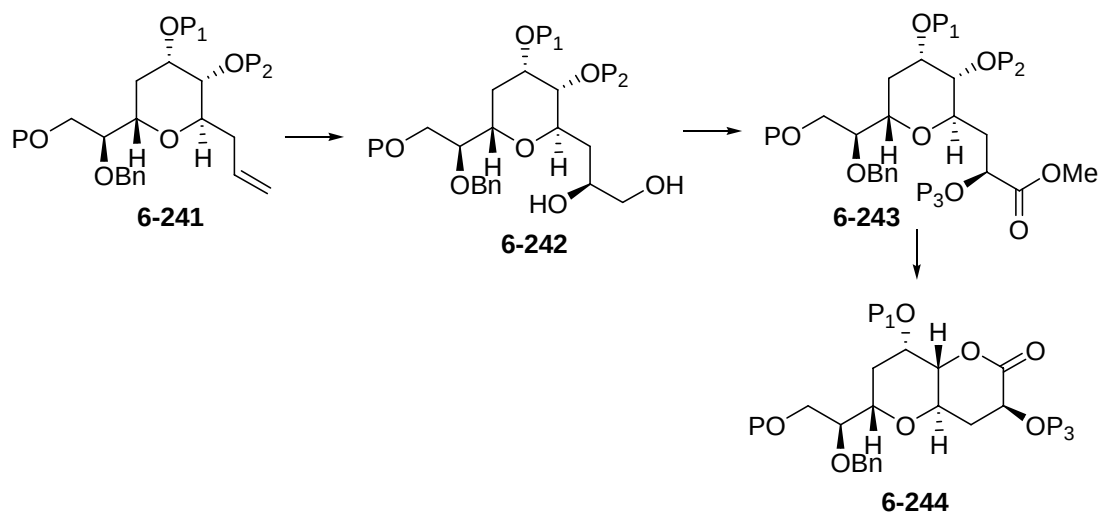


Figure 336

Enfin, dernière fantaisie, on peut imaginer condenser **6-245** avec un réactif bifonctionnel comme **6-246** en présence d'un acide de Lewis (Figure 337).

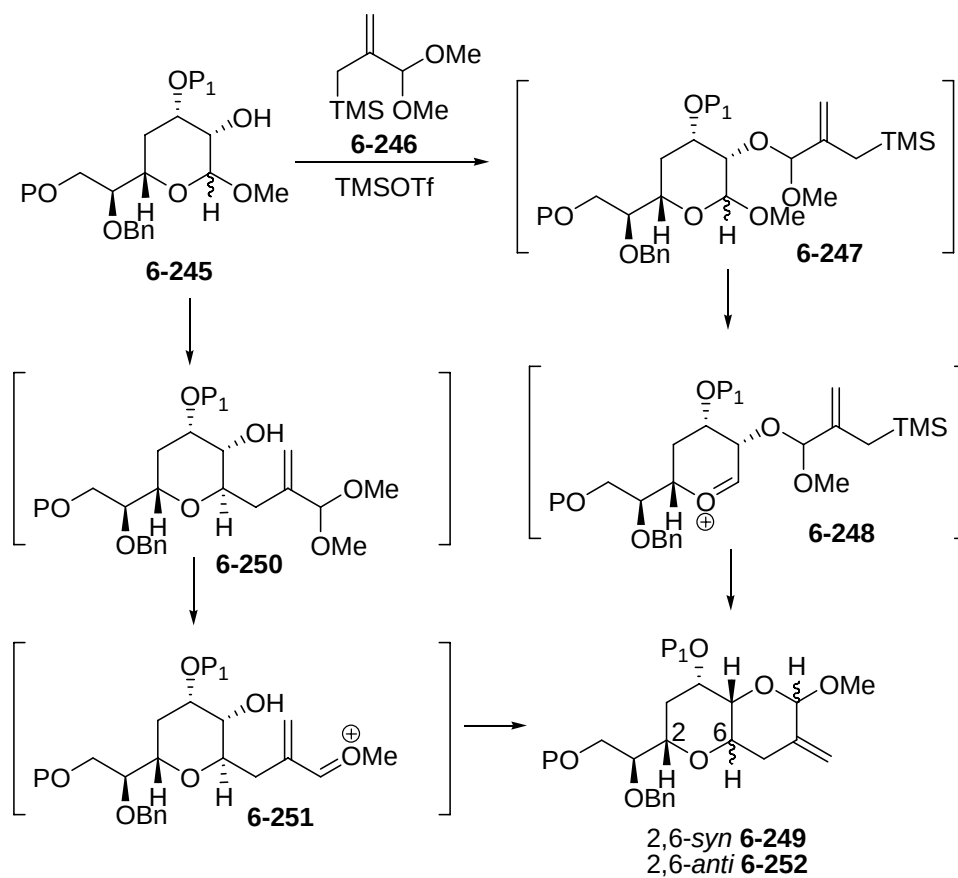


Figure 337

Dans le cas, où l'échange au niveau de l'acétal est plus rapide que la formation de l'oxonium cyclique, l'espèce **6-247** serait obtenu puis cycliserait par la face inférieure pour produire le bicycle 2,6-*syn* **6-249**. Si l'allylsilane réagit en premier, l'intermédiaire **6-250** est obtenu puis l'échange d'acétal se fait pour fournir le bicycle 2,6-*anti* **6-252**. Le motif γ -méthylène lactone offre ensuite une grande connectivité à ces fragments.

Chapitre 7

Conclusions générales

1. Développement d'une nouvelle méthodologie.

Une méthodologie efficace a été développée pour la préparation de triols consécutifs avec de bons rendements (70-96 %) et une diastéréosélectivité élevée (90-97 %). Une inversion complète de la stéréochimie est observée lorsque que la quantité d'acide de Lewis est modifiée. Ainsi, un équivalent de SnCl_4 conduit au triol *syn-anti* alors que deux équivalents donnent accès au triol *syn-syn* (Figure 338).

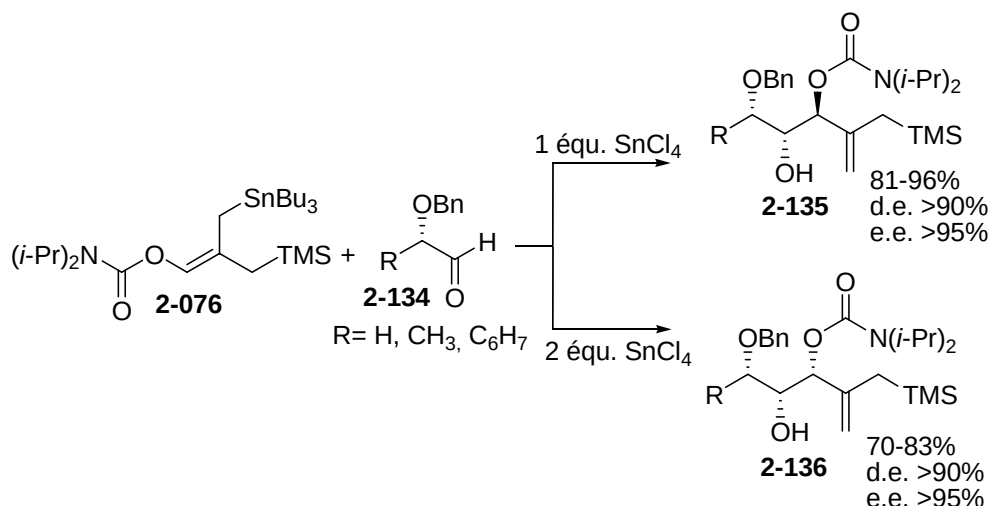


Figure 338

Ce comportement stéréodivergent a été rationalisé en proposant la participation de 2 états de transition différents. Cette procédure versatile permet un accès efficace à des sous unités trihydroxylées stéréocomplémentaires et orthogonalement protégées présentes dans un grand nombre de produits naturels.

2. Synthèse totale de la (+)-Aspiciline.

La synthèse totale de la (+)-Aspiciline a été réalisée en 18 étapes et avec 10 % de rendement global (Figure 339). Si l'on compare cette synthèse avec celles déjà décrites, on s'aperçoit qu'elle fait indéniablement partie des plus efficaces.

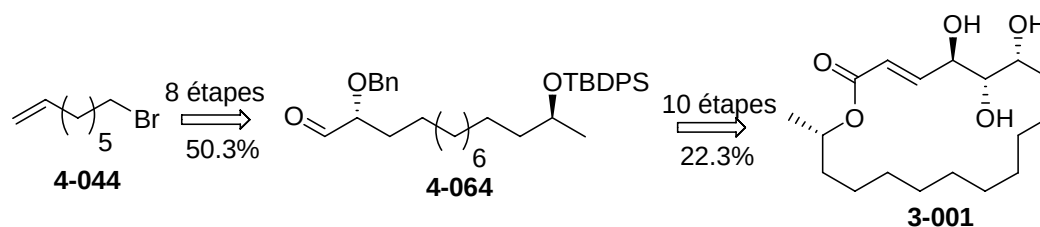


Figure 339

Cette synthèse totale a permis de démontrer que le protocole d'allylation développé est efficace et fiable dans une séquence multi-étapes et sur grande échelle. De plus, les résultats

préliminaires d'une réaction tandem d'oxydation/macrolactonisation sont décrits pour la première fois.

3. Préparation de tétrahydropyrannes.

Le but de ce chapitre est aussi de compiler tous les résultats obtenus à ce jour par notre laboratoire pour l'ensemble des méthodologies développées pour la préparation de tétrahydropyrannes polysubstitués²⁶¹. Si l'on met bout à bout toutes les possibilités offertes par la réaction ène, l'allylation stéréosélective, l'I.M.S.C et la réaction de Sakurai intramoléculaire avec un orthoester, on s'aperçoit que l'ensemble des 16 stéréoisomères de la structure **7-001** (Figure 340) sont accessibles.

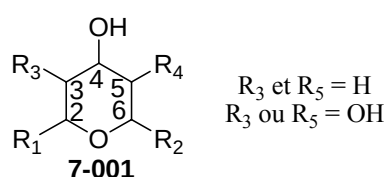


Figure 340

Chaque stéréoisomère peut être obtenu par une combinaison particulière de toutes ces méthodologies qui peut être planifiée à l'avance (Figure 341). C'est une sorte de « menu à la carte » qui permet de construire le pyranne avec le motif désiré. On peut souligner une rare efficacité puisque entre 4 et 5 étapes sont nécessaires pour construire les 4 centres chiraux du motif à partir des synthons **5-049**, **2-093**, **2-076** ou **5-070**.

D'une façon générale, les règles suivantes peuvent être établies :

- Le choix du produit de départ conditionne une substitution en C3 ou en C5 (R₃ = OH, R₅ = H au départ de **2-076**, R₃ = H, R₅ = OH au départ de **5-049** ou **2-093** et R₃ = R₅ = H au départ de **5-070**).
- La stéréochimie de la première addition conditionne une disposition équatoriale ou axiale de R₃ ou R₄. Ainsi, une réaction ène ou une allylation *anti* fournissent un substituant équatorial alors qu'une réaction d'allylmétallation ou une allylation *syn* donnent accès à l'isomère axial.
- Un pyranne 2,6-*syn* est obtenu par une réaction I.M.S.C.
- Un pyranne 2,6-*anti* est obtenu *via* un acétal cyclique.
- La stéréochimie en C4 est déterminée, en général, par l'encombrement stérique du réducteur utilisé. Pour certains acétals qui se comportent différemment, l'utilisation de DIBALH permet d'inverser la sélectivité.

²⁶¹ Basston, D. *Thèse de Doctorat* b) Plancher, J.-M. *Thèse de Doctorat*, **2000**, UCL c) Leroy, B. *Thèse de Doctorat*, **2002**, UCL

Tous ces composés peuvent être obtenus énantiomériquement purs si le premier aldéhyde condensé incorpore un centre chiral. Dans le cas contraire, aucune version énantiosélective réellement performante n'est à ce jour disponible malgré les nombreuses méthodes décrites dans la littérature pour la réaction ène ou l'allylmétallation. Seul **5-070** peut être converti *in-situ* en allylborane chiral²⁶² puis condensé sur un aldéhyde avec un e.e. supérieur à 95 %.

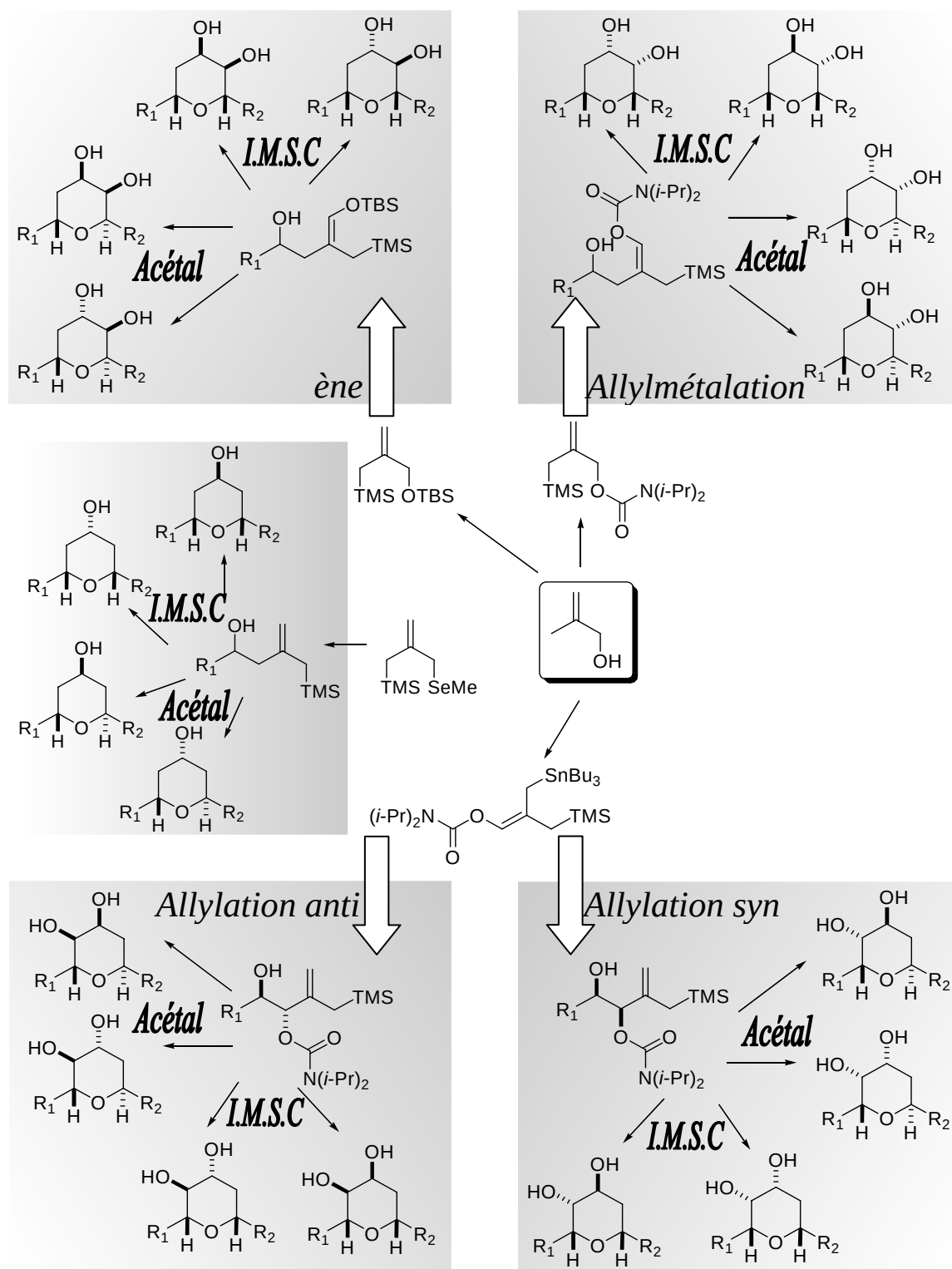


Figure 341

²⁶² Jacques, T. Thèse de Doctorat, 2006, UCL.

4. Synthèse de l'Amphidinol 3.

La préparation de la partie cyclique de l'AM 3 s'est révélée être un véritable challenge. De nombreux résultats ont été accumulés mais, même si l'ensemble reste intéressant au niveau purement chimique, leur intégration dans ce projet de synthèse reste minime. Pourtant, ces efforts ont fini par payer puisqu'une approche prometteuse a pu être établie et l'intermédiaire avancé **6-226**, possédant la stéréochimie relative correcte de l'AM 3, a été synthétisé en seulement 9 étapes au départ de L-Sérine (Figure 342).

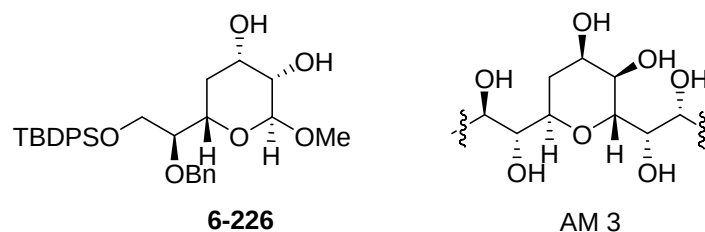


Figure 342

Il reste maintenant à transposer ces résultats au bon énantiomère, à introduire les 2 derniers centres chiraux manquants et à coupler les 2 cycles entre eux. Enfin, les chaînes latérales, déjà en préparation dans le laboratoire, devront être connectées.

Chapitre 8

Partie expérimentale

Considérations techniques et pratiques.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été réalisés sur des appareils Varian Gemini-200 (H^1 200 MHz et C^{13} 50 MHz), Bruker (H^1 250 MHz et C^{13} 50 MHz) Varian Gemini-300 et Bruker Ultrashield (H^1 300 MHz et C^{13} 75 MHz) et sur appareil Bruker AM 500 (H^1 500 MHz et C^{13} 125 MHz). La plupart des spectres ont été effectués dans le $CDCl_3$ et les déplacements chimiques sont exprimés en parts par million sur l'échelle delta (δ). Le tétraméthylsilane est la référence interne pour les spectres du proton ($\delta = 0$ ppm) et le signal du chloroforme deutéré, pour les spectres carbone ($\delta = 77.00$ ppm). La multiplicité est exprimée en lettres minuscules s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), qu (quintuplet), sx (sextuplet), l (large), dt (doublet de triplet), etc. Les constantes de couplages (J) seront toujours exprimées en Hertz (Hz).

Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés dans le service du Prof. De Hoffmann et du Prof. Habib (UCL) sur un spectromètre Finnigan-Matt TSQ-70 en impact électronique (IE, 70 eV) et sur un spectromètre Varian Matt 44S en ionisation chimique (IC).

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil BIO-RAD FTS 135 à transformée de Fourier et Shimadzu FTIR8400s calibré sur le polystyrène (1601 cm^{-1}). Les échantillons ont été analysés sous forme de film pur ou sous forme de pastilles de KBr.

Les analyses élémentaires ont été effectuées dans le laboratoire de microanalyse du Prof. V. Jäger (Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart, Allemagne) et Prof. Z. Riedl (Hongrie).

Les analyses par diffraction des rayons X ont été effectuées par le laboratoire du Prof. J-P. Declercq et du Prof. B. Tinant (UCL) ainsi qu'au laboratoire du Prof. J. Wouters (FUNDP).

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Buchi 545 et les distillations horizontales furent effectuées sur des appareils Buchi Kugelrohr GRK-50.

Les chromatographies éclaircies ont été réalisées sur Silica gel 60 ROCC ($40\text{-}63\mu\text{m}$). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques Silica gel 60 F254 Merck. Les révélations de celles-ci se sont faites sous ultra-violet (UV) ou par réaction avec une solution de $KMnO_4$, de vanilline ou d'acide phosphomolybdique. Les différents révélateurs ont été préparés comme suit :

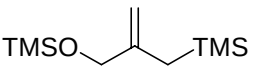
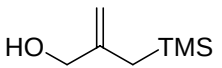
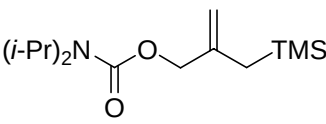
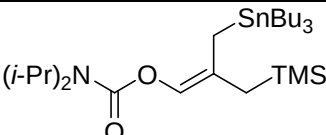
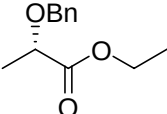
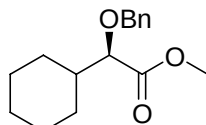
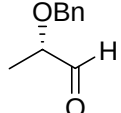
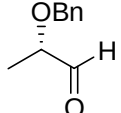
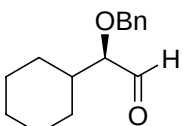
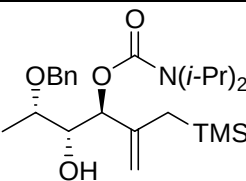
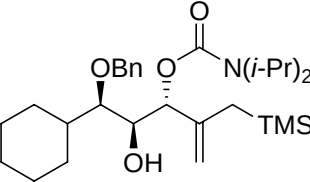
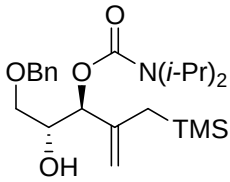
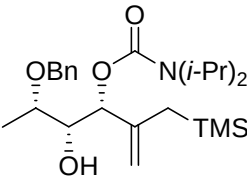
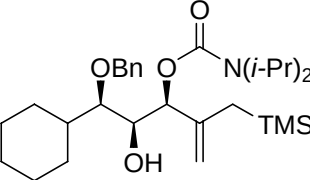
$KMnO_4$: le $KMnO_4$ (3 g) et le K_2CO_3 (20 g) sont dissous dans de l' H_2O (300 ml) et de $NaOH_{aq}$ (5%) (5 ml).

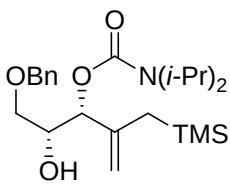
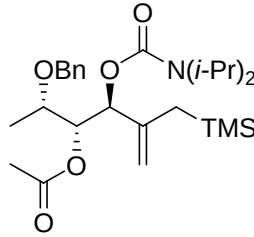
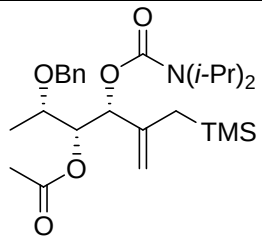
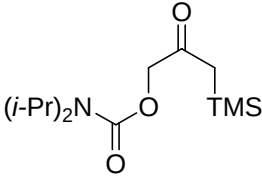
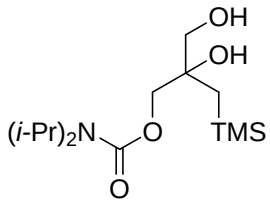
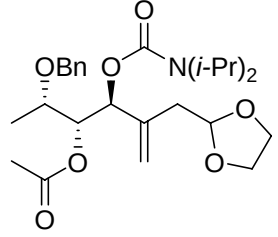
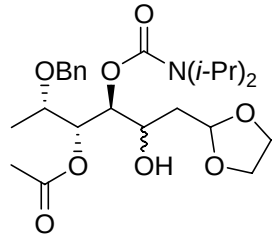
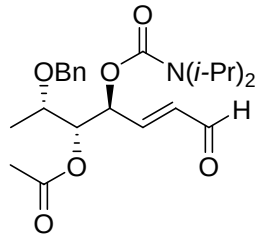
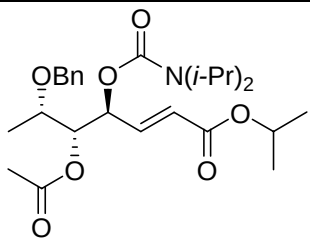
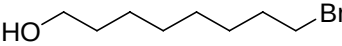
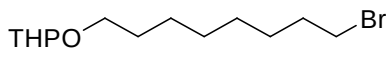
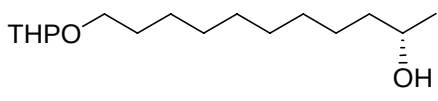
Vanilline : la vanilline (10 g) est dissous dans de l' $EtOH$ (200 ml) et H_2SO_4 cc (10 ml).

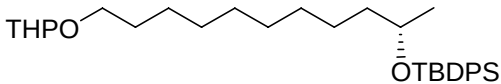
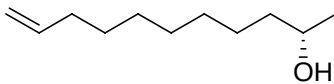
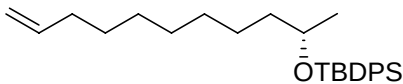
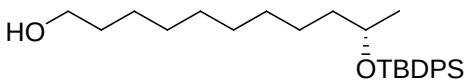
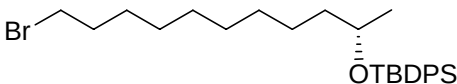
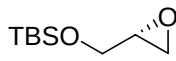
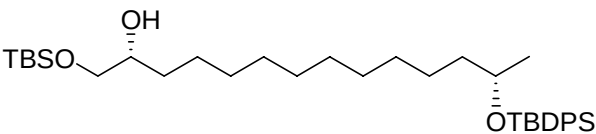
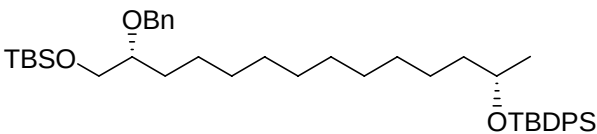
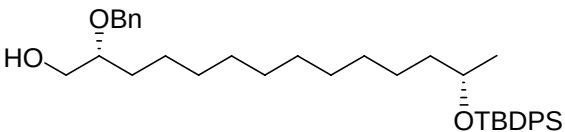
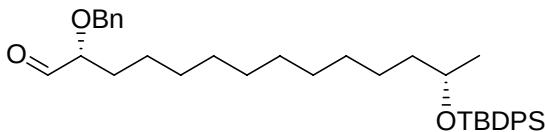
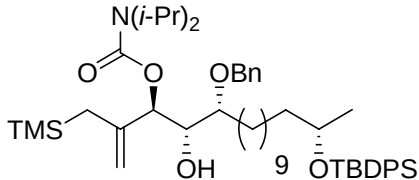
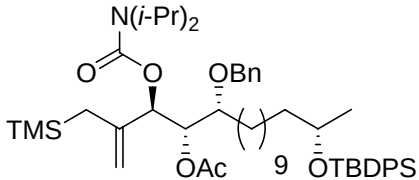
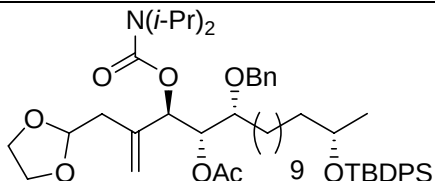
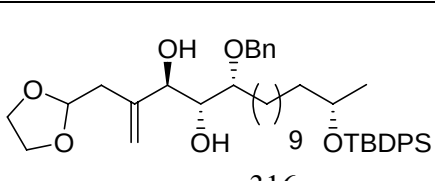
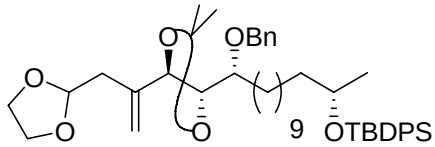
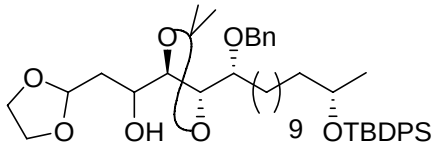
Acide phosphomolybdique : l'acide phosphomolybdique (25 g) et le sulfate de cérium hydraté (10 g) sont dissous dans 900 ml d'H₂O et 10 ml d'H₂SO₄ cc.

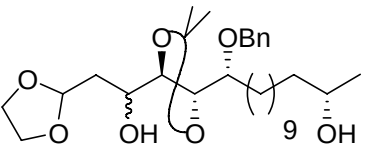
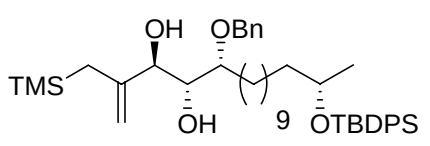
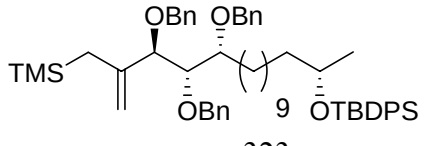
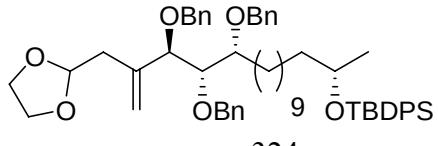
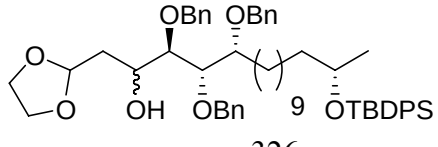
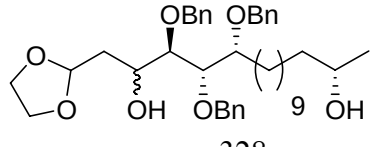
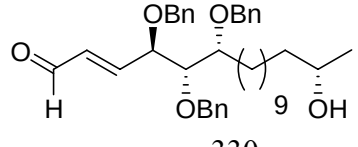
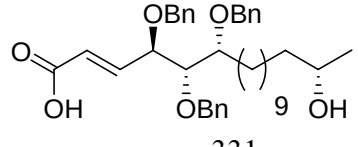
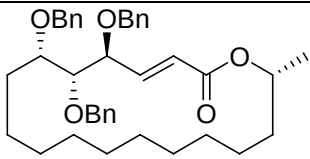
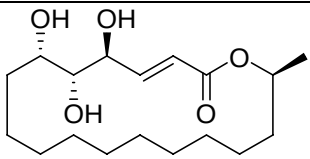
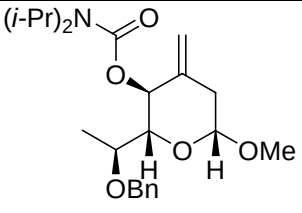
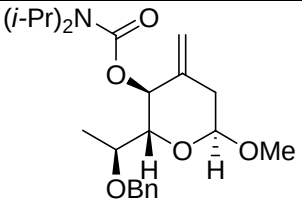
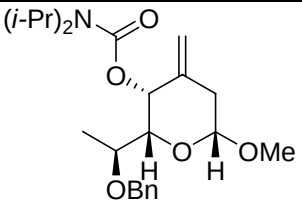
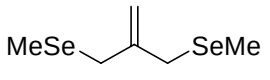
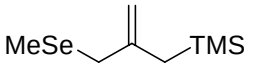
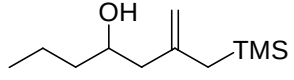
Tous les solvants de qualité technique ont été distillés avant usage sous atmosphère d'argon (acétate d'éthyle, éther de pétrole). Le DCM a été distillé sur CaH₂. L'éther diéthylique, le benzène et le THF ont été distillés sur sodium/benzophénone. Les amines comme la pyridine, la triéthylamine, la diisopropylamine ont été distillées sur KOH.

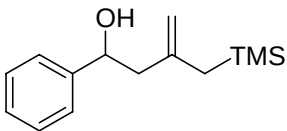
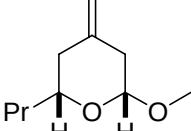
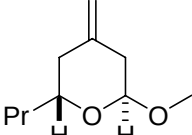
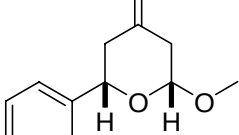
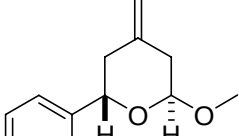
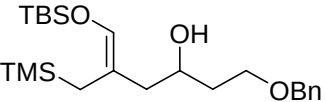
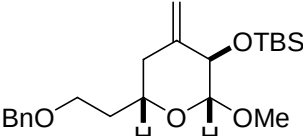
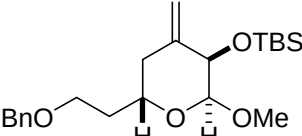
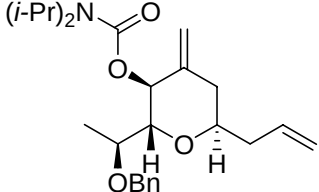
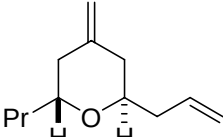
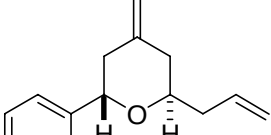
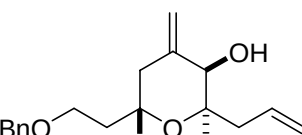
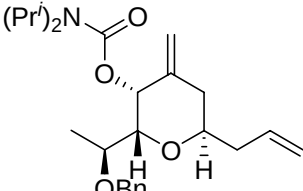
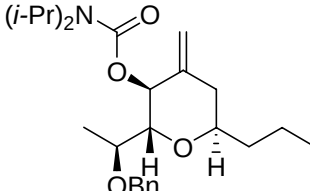
Index des produits synthétisés.

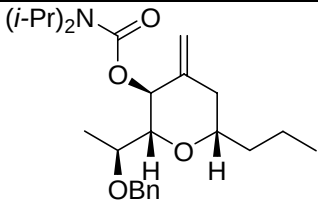
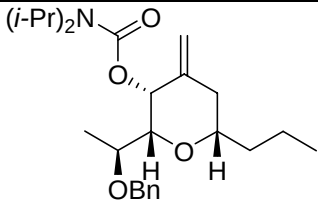
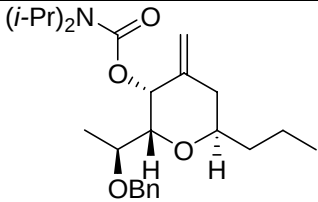
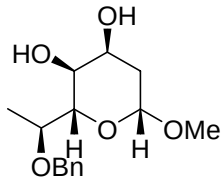
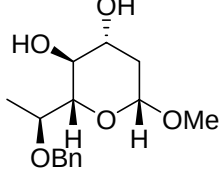
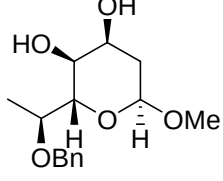
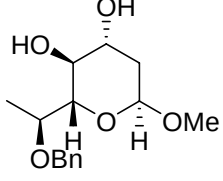
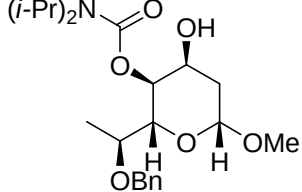
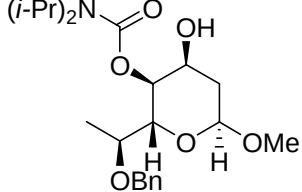
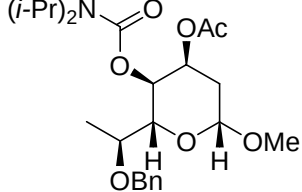
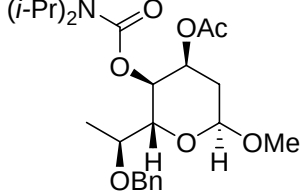
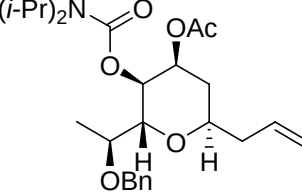
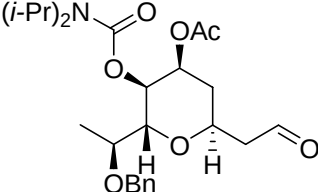
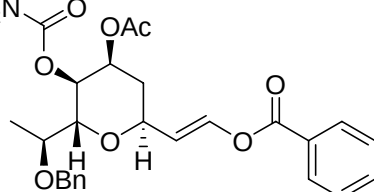
 en page 257	 en page 258
 en page 258	 en page 259
 en page 261	 en page 262
 en page 263	 en page 264
 en page 264	 en page 265
 en page 268	 en page 271
 en page 272	 en page 275

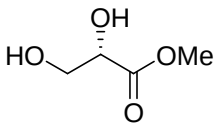
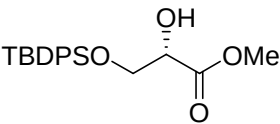
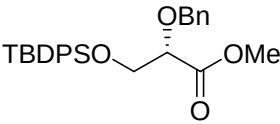
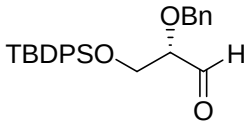
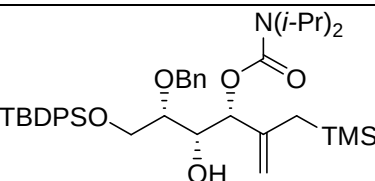
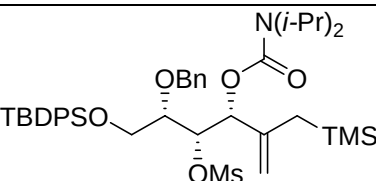
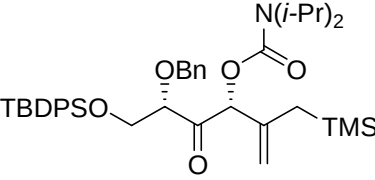
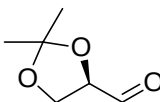
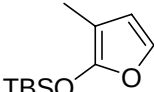
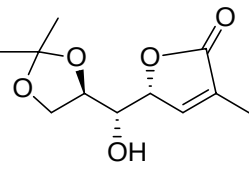
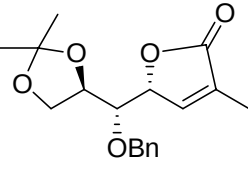
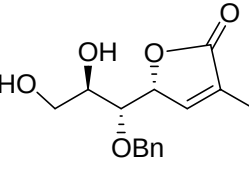
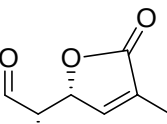
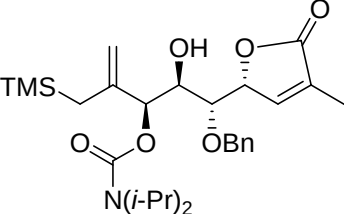
 en page 278	 en page 279
 en page 281	 en page 282 et en page 284
 en page 283	 en page 285
 en page 287	 en page 289
 en page 290	 en page 291
 en page 292	 en page 293

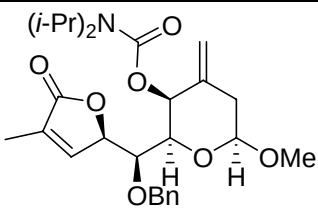
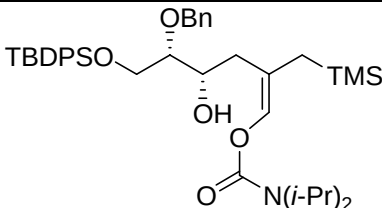
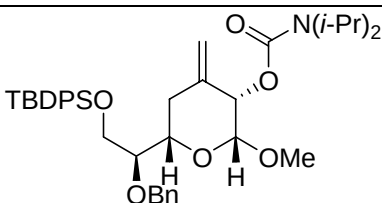
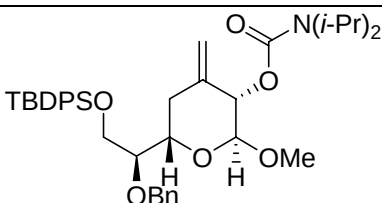
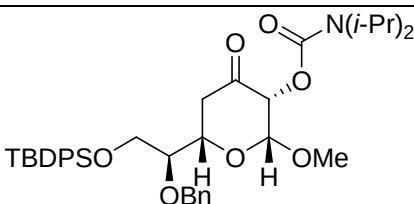
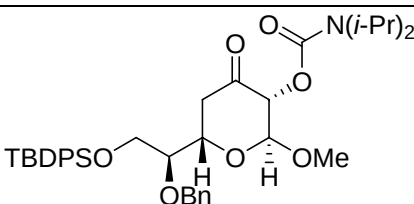
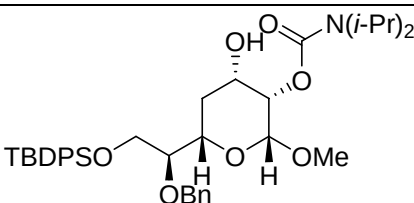
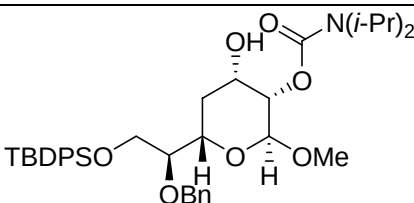
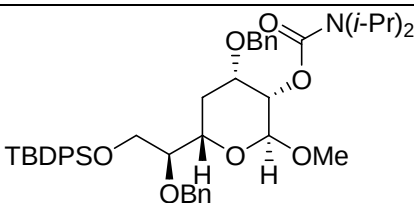
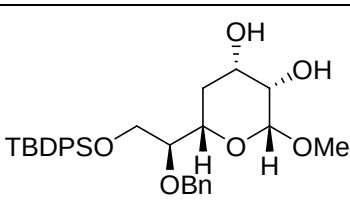
 en page 294	 en page 295
 en page 296	 en page 297 et en page 298
 en page 299	 en page 300
 en page 301	 en page 302
 en page 304	 en page 307
 en page 310	 en page 313
 en page 314	 en page 316
 en page 317	 en page 318

 en page 320	 en page 321
 en page 323	 en page 324
 en page 326	 en page 328
 en page 330	 en page 331
 en page 333 et en page 334	 en page 336
 en page 340	 en page 340
 en page 342	 en page 343
 en page 344	 en page 345

 en page 346	 en page 347
 en page 347	 en page 349
 en page 349	 en page 350
 en page 351	 en page 351
 en page 353	 en page 355
 en page 356	 en page 357
 en page 358	 en page 361

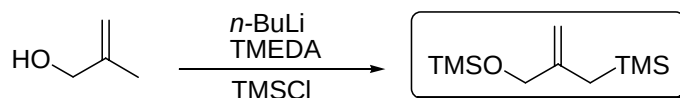
 en page 359	 en page 362
 en page 363	 en page 365
 en page 365	 en page 367
 en page 367	 en page 369
 en page 370	 en page 371
 en page 373	 en page 374
 en page 375	 en page 376

 en page 378	 en page 379
 en page 380	 en page 381
 en page 382	 en page 385
 en page 388	 en page 389
 en page 390	 en page 391
 en page 392	 en page 393
 en page 394	 en page 396

 en page 397	 en page 399
 en page 401	 en page 401
 en page 403	 en page 406
 en page 405	 en page 408
 en page 409	 en page 411

Synthèse de : 2-091

2-091



Dans un tricol de 2 l muni d'un septum, d'un réfrigérant relié à un bulleur et d'un agitateur mécanique, sont additionnés la TMEDA (140 ml, 107.730 g, 0.927 mol, 2.6 équ.), le diéthyléther (440 ml) et le THF (300 ml). Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C et une solution de *n*-BuLi 10 M dans l'hexane (100 ml, 1 mol, 2.8 équ.) est additionnée *via* une canule de large diamètre. Le septum est remplacé par une ampoule à addition de 500 ml, par laquelle l'alcool allylique **2-089** (30 ml, 25.710 g, 0.356 mol, 1 équ.) est additionné goutte à goutte à la solution à 0 °C. 300 ml de THF sont ensuite additionnés et la solution orange résultante est portée à température ambiante en 4 h, après quoi le mélange réactionnel est agité 24 h. A ce stade, le dianion se présente sous forme d'une gomme rouge foncé. La solution est refroidie à -30 °C, et le TMSCl (204 ml, 174.300 g, 1.604 mol, 4.5 équ.) est additionné *via* l'ampoule à addition. Le bain réfrigérant est enlevé et la solution blanche est agitée 15 minutes à température ambiante pour donner une suspension brune. Celle-ci est divisée en quatre parties qui sont chacune diluées avec du diéthyléther (300 ml) et neutralisées par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (400 ml). Les fractions organiques sont successivement lavées par de l'eau (400 ml), une solution aqueuse saturée en CuSO₄ (400 ml) et de l'eau (400 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est distillée sous pression réduite (90-120 °C, trompe à eau) pour fournir 36.510 g d'allylsilane **2-091**.

✓ Rendement : 47 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 216.4 g.mol ⁻¹ Formule brute : C ₁₀ H ₂₄ OSi ₂ RN : 733378-96-5
--	---

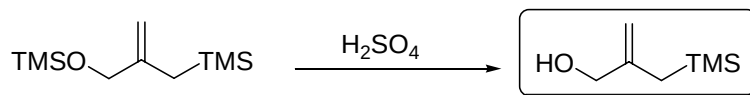
RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃):

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
4a	4.90	sl		1
4b	4.62	sl		1
3	3.94	s		2
1	1.48	s		2
6	0.13	s		9
5	0.01	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃):

N°	δ (ppm)
1	22.77
2	145.92
3	66.49
4	106.62
5	-0.47
6	-1.37

I.R. (cm⁻¹) : 2957 (f), 1647 (f), 1636 (f), 1251 (f), 1085 (f).S.M. (EI) *m/z* : 216.0 (M⁺, 2), 147.0 (100), 133.0 (9), 113.0 (19), 73.0 (74).

Synthèse de : 2-092**2-092**

Dans un tricol de 1 l, l'allylsilane **2-091** (36.510 g, 0.169 mol, 1 équ.) est dissous dans le THF (280 ml). Une solution aqueuse d'acide sulfurique 1 N (70 ml, 0.034 mol, 0.2 équ.) est additionnée et le mélange est agité 1h30 à température ambiante puis neutralisé par addition de K_2CO_3 solide jusqu'à pH 7. La solution est diluée avec de l'eau (100 ml), puis extraite avec du diéthyléther (3 x 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite pour fournir un résidu huileux. La pureté du produit obtenu est suffisante pour se passer de purification.

✓ Rendement : 99 %

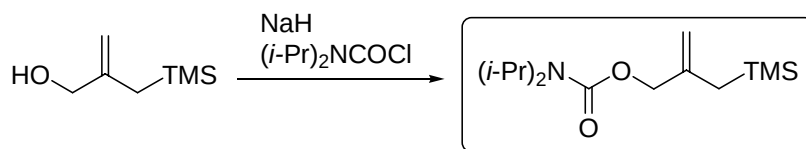
	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 144.2 g.mol^{-1} Formule brute : $C_7H_{16}OSi$ RN : 81302-80-9
--	---

RMN H^1 (200 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
4a	4.98	s		1
4b	4.62	s		1
1	3.92	s		2
5	1.70	sl		1
3	1.51	s		2
6	0.02	s		6

R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)
2	146.95
4	106.71
1	67.02
3	23.34
6	-1.40

I.R. (cm^{-1}) : 3100 (l), 2950 (f), 1647, 1050.**Synthèse de : 2-093****2-093**

Dans un bicol de 100 ml, une dispersion de NaH à 60 % dans l'huile minérale (833 mg, 20.833 mmol, 1.5 équ.) est lavée avec du diéthyléther (2 x 5 ml) et mise en suspension dans du diéthyléther (12 ml). A 0 °C, une solution d'alcool **2-092** (2 g, 13.888 mmol, 1 équ.) dans du diéthyléther (12 ml) est additionnée goutte à goutte et le mélange est agité 30 minutes à température ambiante. Une solution de chlorure de diisopropylcarbamoyl (4.546 g, 27.778 mmol, 2 équ.) dans du diéthyléther (12 ml) est additionnée et le milieu réactionnel est

agité 18 h à température ambiante La suspension est versée sur une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (30 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 30/1, Et_3N 5 %) pour fournir 3.482 g d'allylcarbamate **2-093**.

✓ Rendement : 93 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 271.48 g.mol⁻¹ Formule brute : C₁₄H₂₉NO₂Si
--	---

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
4a	4.85	s		1
4b	4.66	sl		1
3	4.43	s		2
7	4.19/3.61	m		2
1	1.52	s		2
8	1.18	d	6.2	12
5	0.02	s		9

R.M.N. C¹³ (50 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
6	155.93	5	-0.75
2	143.45		
4	109.21		
3	68.64		
7	46.56		
1	24.35		
8	21.70		

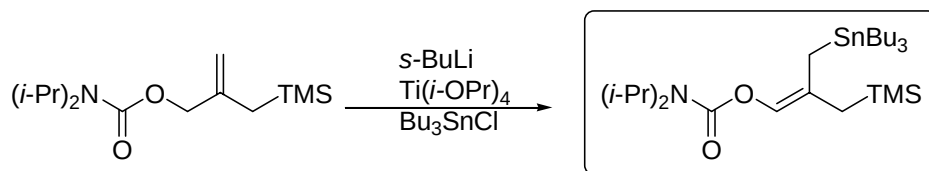
I.R. (cm⁻¹) : 3084 (f), 2998, 2967 (f), 2894, 1699 (f), 1645, 1439 (f), 1368, 1314 (f), 1296 (f), 1249 (f), 1219, 1158 (f), 1134 (f), 1067 (f), 843, 770.

S.M. (EI) m/z : 271.2 (M^+ , 82), 216.2 (48), 202.1 (63), 172.2 (86), 128.1 (88), 86.1 (68), 73.1 (100), 43.0 (85).

A.E. pour C₁₄H₂₉NO₂Si : Calculé C, 61.94 %; H, 10.77 %; N, 5.16 %. Trouvé C, 61.97 %; H, 10.88 %; N, 5.10 %.

Synthèse de : 2-076

2-076



Dans un bicol de 100 ml sont introduits la TMEDA (1.114 ml, 858 mg, 7.380 mmol, 2 équ.) et le diéthyléther (15 ml). A -78 °C, une solution de $s\text{-BuLi}$ 1.3M dans l'hexane (5.677 ml, 7.380 mmol, 2 équ.) est additionnée goutte à goutte et le mélange est agité 30

minutes à -78 °C. Une solution d'allylcarbamate **2-093** (1 g, 3.690 mmol, 1 équ.) dans du diéther (15 ml) est additionnée goutte à goutte et la solution jaune pâle est agitée 30 min. à -78 °C. Le tétraisopropoxyde de titane (3.268 ml, 3.147 g, 11.070 mmol, 3 équ.) est additionné rapidement et le milieu réactionnel orange-brun est agité 30 minutes à -78 °C. Une solution de chlorure de tributylétain (3.003 ml, 3.603 mg, 11.070 mmol, 3 équ.) dans du diéther (15 ml) est additionnée rapidement à -78 °C, et le bain réfrigérant est immédiatement remplacé par un bain de glace. La solution jaune est agitée 15 min. à 0 °C, puis est versée sur une solution aqueuse d'HCl 1 N (50 ml) et diluée avec du diéther (20 ml). La phase organique est séparée et lavée par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (40 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 30/1) pour fournir 1.651 g d'allylstannane **2-076**.

✓ Rendement : 80 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 560.53 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₆H₅₅NO₂SiSn
--	---

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
8	6.53	s		1
10	3.95-3.91	m		2
5	1.73	s		2
2/3/7	1.63-1.17	m		14
11	1.24	d	6.8	12
1	0.88	t	7.2	9
4	0.96-0.74	m		6
12	0.04	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
9	153.05	5	13.95
8	126.19	1	13.69
6	120.34	4	9.68
10	45.91(l)		
2	29.15		
3	27.38		
7	22.94		
11	21.43(l)		

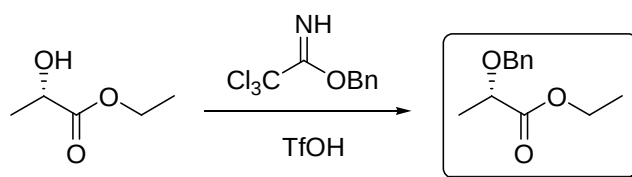
I.R. (cm⁻¹) : 3084 (f), 2956 (f), 2928 (f), 2875, 2857, 1696 (f), 1594, 1461, 1428, 1338, 1302, 1285, 1247, 1152, 1079, 1046, 857 (f).

S.M. (EI) *m/z* : 561.4 (M⁺, 3), 504.3 (100), 378.2 (65), 128.1 (45), 86.1 (19), 73.1 (5), 43.0 (48).

A.E. pour C₂₆H₅₅NO₂SiSn: Calculé C, 55.72 %; H, 9.89 %; N, 2.50 %. Trouvé C, 55.98 %; H, 9.95 %; N, 2.45 %.

Synthèse de : 2-107

2-107



Dans un bicol de 250 ml muni d'une ampoule à addition, le lactate de méthyle (4.678 g, 39.599 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM (15 ml). A température ambiante, une solution de benzyltrichloroacétimide (20 g, 79.198 mmol, 2 équ.) dans l'hexane (105 ml) est additionnée *via* l'ampoule à addition et l'acide triflique (140 μ l, 238 mg, 1.584 mmol, 0.04 équ.) est ensuite ajouté. La solution est agitée 18 h à température ambiante. Le précipité blanc formé est éliminé par filtration et est rincé à l'hexane (20 ml). La solution est traitée par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (80 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite à l'hexane (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 30/1) pour fournir 8.304 g d'ester **2-107**.

✓ Rendement : 99 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 208.26 g.mol ⁻¹ Formule brute : C ₁₂ H ₁₆ O ₃ R.N. : 2040-44-0
--	--

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
7/8/9	7.39-7.23	m		5
6a	4.69	d	11.7	1
6b	4.44	d	11.7	1
4	4.21	q	7.1	2
2	4.04	q	6.9	1
1	1.43	d	6.9	3
5	1.29	t	7.1	3

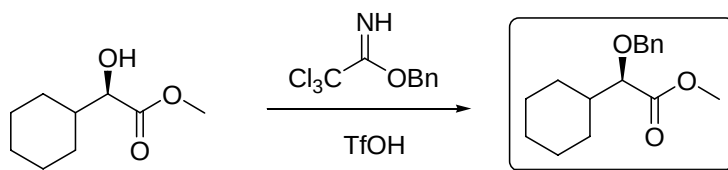
R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
3	173.15	4	60.75
7	137.49	1	18.64
8	128.31	5	14.17
9	127.87		
10	127.73		
2	73.96		
6	71.88		

I.R. (cm⁻¹) : 3058, 2984 (f), 2937, 2902, 2872, 1751 (f), 1449, 1264, 1133 (f), 1065, 1026, 737.**S.M.** (EI) m/z : 209.0 (M+H⁺, 12), 181.0 (10), 135.0 (10), 107.0 (4), 102.1 (66), 91.0 (100), 74.0 (14).

Synthèse de : 2-108

2-108



Dans un bicol de 250 ml muni d'une ampoule à addition, l'ester **2-106** (1 g, 5.80 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM (10 ml). A température ambiante, une solution de benzyltrichloroacétimide (2.92 g, 2.15 ml, 11.60 mmol, 2 équ.) dans l'hexane (50 ml) est additionnée *via* l'ampoule à addition et l'acide triflique (51 µl, 87 mg, 0.58 mmol, 0.1 équ.) est ensuite ajouté. La solution est agitée 18 h à température ambiante. Le précipité blanc formé est éliminé par filtration et estrincé à l'hexane (10 ml). La solution est traitée par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite à l'hexane (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 30/1) pour fournir 745 mg d'ester **2-108**.

✓ Rendement : 49 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 262.34 g.mol⁻¹ Formule brute : C₁₆H₂₂O₃ R.N. : 92572-85-5
--	--

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
10/11/12	7.39-7.30	m		5
8a	4.68	d	11.7	1
8b	4.35	d	11.7	1
7	3.74	s		3
5	3.72	d	6.0	1
1/2	1.85-1.60	m		5
3/4	1.35-1.05	m		6

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
6	172.85	7	51.65
9	137.52	4	41.14
10	128.22	1	29.11
11	127.88		28.30
12	127.66		26.19
8	82.93	3	26.07
5	72.49		25.97

I.R. (cm⁻¹) : 3031, 2927 (f), 2854 (f), 2669, 1735 (f), 1452 (f), 1268, 1120, 1012, 737 (f)

S.M. (APCI) *m/z* : 263.0 (M+H⁺, 100).

Synthèse de : 2-110**2-110**

Dans un tricol de 500 ml muni d'une ampoule à addition, l'ester **2-107** (10 g, 48.01 mmol, 1 équ.) est dissous dans 150 ml de DCM sec et est refroidi à -78°C . Une solution de DIBALH 1.5 M dans le toluène (72.02 mmol, 48 ml, 1.5 équ.) est ajoutée goutte à goutte et la solution est agitée 4 h à -78°C . La réaction est alors traitée par 25 ml d'une solution aqueuse 1 N d'HCl et l'agitation maintenue jusqu'à ce que la température ambiante soit atteinte. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse extraite avec du DCM (3 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO_4 puis concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 30/1) pour fournir 5.91 g d'aldehyde **2-110**.

✓ Rendement : 75 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $164.20 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ R.N. : 53346-05-7
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
3	9.67	d	1.7	1
6/7/8	7.38-7.26	m		5
4a	4.66	d	11.7	1
4b	4.60	d	11.7	1
2	3.90	qd	1.7/7.0	1
1	1.34	d	7.0	3

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

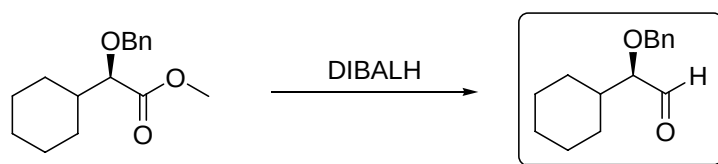
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
3	203.40	4	71.95
5	137.23	1	15.26
6	128.51		
7	128.02		
8	127.97		
2	79.35		

I.R. (cm^{-1}) : 3031, 2981, 2869, 1735 (f), 1496 (f), 1454, 1374, 1094 (f), 1047, 737.

S.M. (EI) m/z : 165.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 18), 135.2 (64), 107.1 (11), 91.1 (100).

Synthèse de : 2-111

2-111



Dans un tricol de 500 ml muni d'une ampoule à addition, l'ester **2-108** (745 mg, 2.83 mmol, 1 équ.) est dissous dans 25 ml de DCM sec et refroidi à -78°C . Une solution de DIBALH 1.5 M dans le toluène (4.25 mmol, 2.83 ml, 1.5 équ.) est ajoutée goutte à goutte et la solution est agitée 4 h à -78°C . La réaction est alors traitée par 5 ml d'une solution aqueuse 1 N d'HCl et l'agitation maintenue jusqu'à ce que la température ambiante soit atteinte. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse extraite avec du DCM (3 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO_4 puis concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 30/1) pour fournir 527 mg d'aldéhyde **2-111**.

✓ Rendement : 80 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $232.32 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ R.N. : 141692-80-0
--	--

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

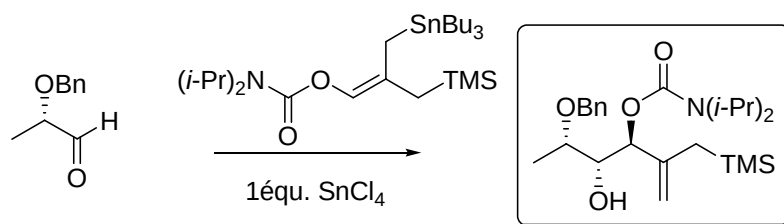
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
6	9.66	d	2.7	1
9/10/11	7.35-7.32	m		5
7a	4.67	d	11.7	1
7b	4.47	d	11.7	1
5	3.49	dd	2.7/5.7	1
3/4	1.85-1.60	m		5
1/2	1.35-1.05	m		6
6	9.66	d	2.7	1

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
6	204.43		28.77
8	137.38	3	28.03
9/10	128.36	2	26.17
11	127.83	1	26.04
5	87.67		25.96
7	72.80		
4	39.57		

I.R. (cm^{-1}) : 3031, 2928 (f), 2854, 1729 (f), 1497, 1452 (f), 734 (f)

S.M. (CI) m/z : 231.2 (M-H^+ , 100), 141.2 (35), 140.0 (60), 106.9 (40)

Synthèse de : 2-114**2-114**

Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'allylstannane **2-076** (560 mg, 1 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM (30 ml). A -78°C , une solution de chlorure d'étain 1 M dans le DCM (1 ml, 1 mmol, 1 équ.) est additionnée et le milieu réactionnel est agité 1 h à -78°C . Une solution refroidie à -78°C d'aldéhyde **2-110** (164 mg, 1 mmol, 1 équ.) dans du DCM (10 ml) est additionnée goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité 1 h à -78°C . Le milieu est dilué avec du DCM (20 ml) et traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 422 mg d'alcool **2-114**.

✓ Rendement : 97 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $435.68 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$
--	---

RMN H^1 (200 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
11/12/13	7.38-7.27	m		5
4	5.24	d	7.0	1
6a	5.04	s		1
6b	4.88	d	1.2	1
9a	4.61	d	11.1	1
9b	4.46	d	11.1	1
16	3.90	sl		2
2	3.67	qd	3.0/6.3	1
3	3.56	m		1
14	2.44	d	7.4	1
7	1.58	sl		2
1	1.28	d	6.3	3
17	1.19	m		12
8	0.05	s		9

R.M.N. C^{13} (50 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
15	153.98	1	16.76
5	144.33	8	-1.05
10	138.34		
11	128.33		
12	128.01		
13	127.61		
6	111.99		
4	77.70		
2	75.06		
3	73.62		
9	71.40		
16	45.92(l)		
7	22.56		
17	20.94(l)		

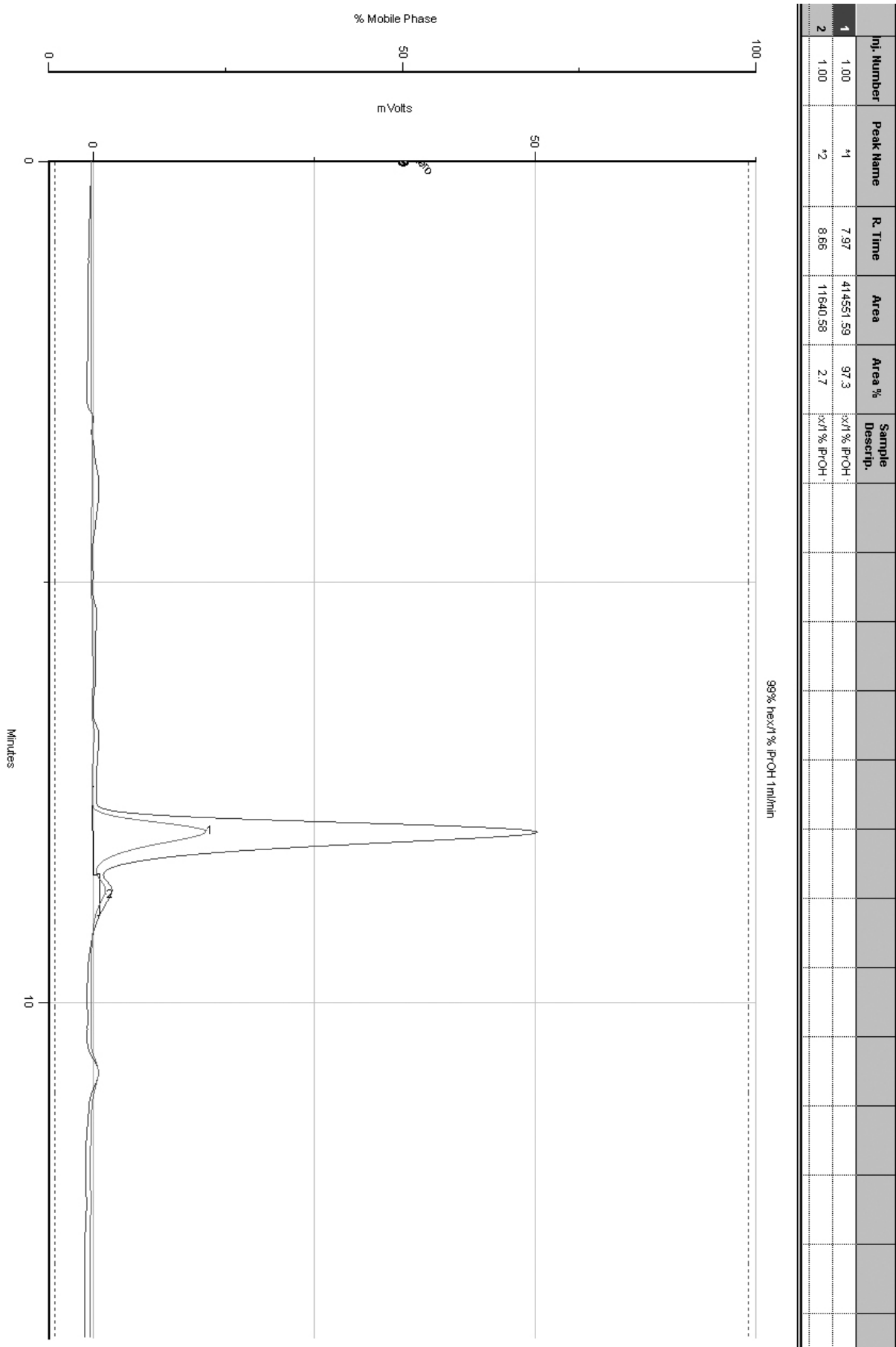
I.R. (cm^{-1}) : 3488 (f), 3067 (f), 3032(f), 2966 (f), 2928, 2876, 1699 (f), 1636, 1432, 1367, 1298, 1071, 1048, 848.

S.M. (EI) m/z : 435.3 (M^+ , 1), 300.2 (100), 280.2 (40), 236.2 (72), 218.2 (30), 202.1 (24), 128.1 (64), 91.0 (56).

$[\alpha]_D^{20}$: + 2.7 (c. 1.0, DCM)

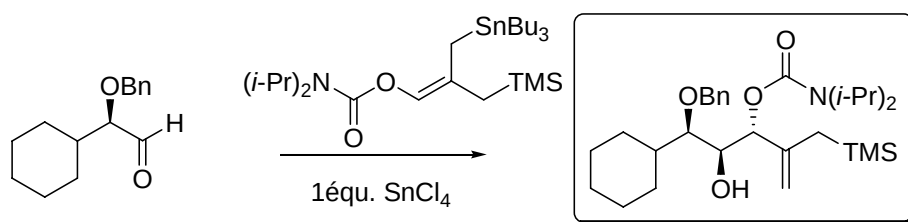
A.E. pour $C_{24}H_{41}NO_4Si$: C, 66.17; H, 9.49; N, 3.21 trouvé : C, 65.48; H, 9.46; N, 3.09.

HPLC : AD-H, Hex/*i*-PrOH 99.0/1.0, 1 ml/min, 7.97 min 97.3 %, 8.66 min 2.7 %.



Synthèse de : 2-115

2-115



Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'allylstannane **2-076** (560 mg, 1 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM (30 ml). A $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, une solution de chlorure d'étain 1 M dans du DCM (1 ml, 1 mmol, 1 équ.) est additionnée et le milieu réactionnel est agité 1 h à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Une solution refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ d'aldéhyde **2-111** (164 mg, 1 mmol, 1 équ.) dans du DCM (10 ml) est additionnée rapidement et le mélange réactionnel est agité 1 h à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le milieu est dilué avec du DCM (20 ml) et traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 408 mg d'alcool **2-115**.

✓ Rendement : 81 %



RMN H^1 (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14/15/16	7.41-7.26	m		5
7	5.15	d	8.7	1
9a	5.04	s		1
9b	4.89	d	1	1
12a	4.64	d	11.1	1
12b	4.59	d	11.1	1
19	3.90	sl		2
6	3.75	dl	8.7	1
5	3.28	d	7.0	1
17	2.52	sl		1
1/2/3/4/10/20	1.92-0.80	m		25
11	0.06	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
18	153.69	4	40.54
8	144.37		29.61
13	138.22	1	29.35
14	128.25	2	26.60
15	127.95	3	26.34
16	127.58		26.30
9	112.26	10	22.30
7	81.39	20	21.41
5	78.01	1	17.58
6	74.37	11	-0.92
12	70.43		
19	45.92		

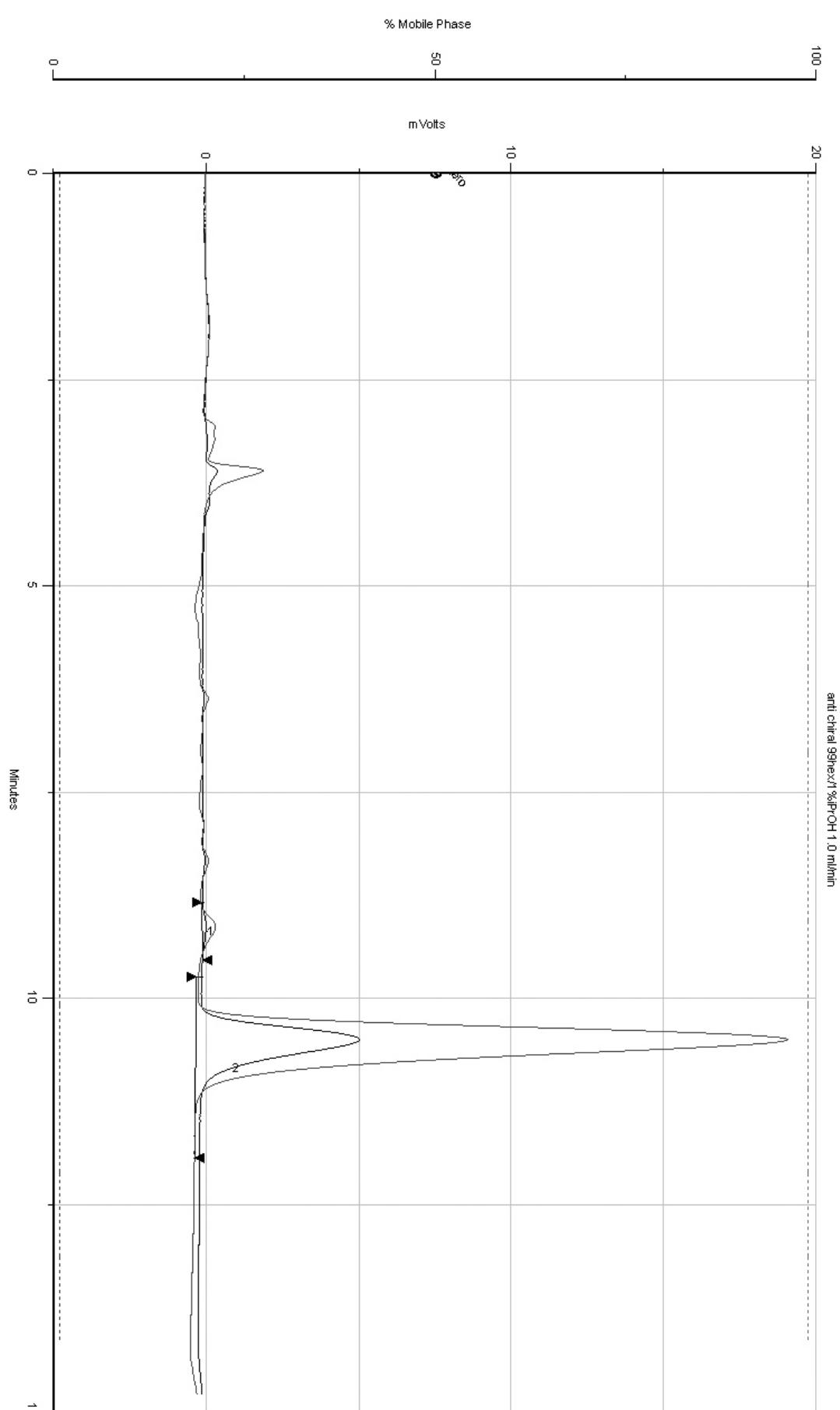
I.R. (cm^{-1}) : 3489 (l), 3031, 2959, 2928 (f), 2854, 1700 (f), 1636, 1436, 1305, 1048 (f), 851 (f)

S.M. (EI) m/z : 504.5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)

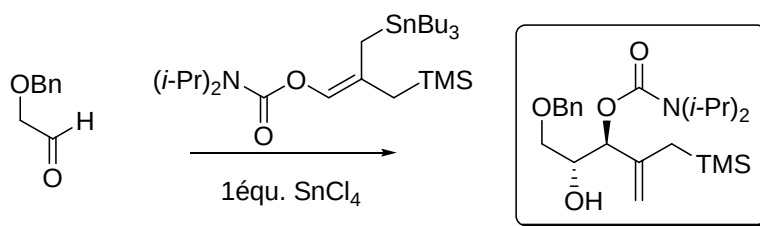
$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$: + 8.7 (c. 1.0, DCM)

HRMS (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) pour $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{NO}_4\text{Si}$, calculé 504.3509 trouvé 504.3519

HPLC : AD-H, Hex/*i*-PrOH 99.0/1.0, 1 ml/min, 9.13 min 2.8 %, 10.50 min 97.2 %.



inj. Number	Peak Name	R. Time	Area	Area %	Sample Descrip.														
1	1	9.13	7220.09	2.8	99hex/1 %PrOH														
2	2	10.50	252089.83	97.2	1 %PrOH														

Synthèse de : 2-113**2-113**

Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'allylstannane **2-076** (560 mg, 1 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM (30 ml). A -78°C , une solution de chlorure d'étain 1 M dans du DCM (1 ml, 1 mmol, 1 équ.) est additionnée et le milieu réactionnel est agité 1 h à -78°C . Une solution refroidie à -78°C d'aldéhyde **2-109** (150 mg, 1 mmol, 1 équ.) dans le DCM (10 ml) est additionnée rapidement et le mélange réactionnel est agité 1 h à -78°C . Le milieu est dilué avec du DCM (20 ml) et traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_3 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 354 mg d'alcool **2-113**.

✓ Rendement : 84 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $421.65 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
10/11/12	7.35-7.24	m		5
3	5.16	d	4.8	1
5a	4.96	s		1
5b	4.82	s		1
8a	4.57	d	12.0	1
8b	4.53	d	12.0	1
2/15	4.08-3.76	m		3
1a	3.62	dd	2.9/10	1
1b	3.50	dd	7.7/10	1
13	2.99	d	5.3	1
6a	1.61	d	14.4	1
6b	1.50	d	14.4	1
16	1.17	d	6.7	12
7	0.06	s		9

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
14	154.39	7	-1.30
4	143.04		
9	137.76		
10	128.12		
11	127.57		
12	127.41		
5	110.25		
3	78.28		
1	73.23		
2	70.69		
8	70.68		
15	45.54		
6	23.31		
16	20.52(l)		

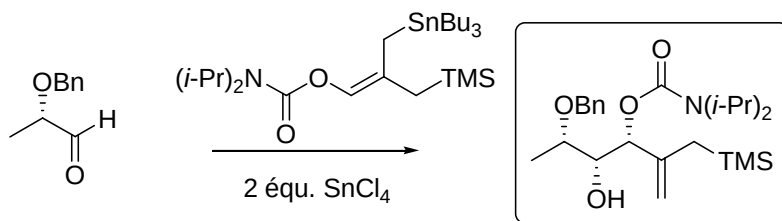
I.R. (cm^{-1}) : 3447, 3029 (f), 2965 (f), 2931, 2875, 1700 (f), 1636 (f), 1435, 1368, 1317, 1248, 1133, 1048, 850 (f).

S.M. (CI) m/z : 422.3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 5), 290.9 (51), 289.0 (35), 225.1 (30), 90.8 (100).

HRMS (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) pour $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{Si}$, calculé 422.2734 trouvé 422.2726.

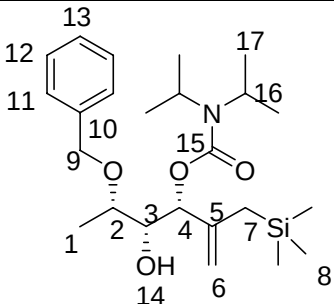
Synthèse de : 2-117

2-117



Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'allylstannane **2-076** (560 mg, 1 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM (30 ml). A -78°C , une solution de chlorure d'étain 1 M dans du DCM (2 ml, 2 mmol, 2 équ.) est additionnée et le milieu réactionnel est agité 1 h à -78°C . Une solution refroidie à -78°C d'aldéhyde **2-110** (164 mg, 1 mmol, 1 équ.) dans du DCM (10 ml) est additionnée goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité 1 h à -78°C . Le milieu est dilué avec du DCM (20 ml) et traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 361 mg d'alcool **2-117**.

✓ Rendement : 83 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 435.68 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₄H₄₁NO₄Si
---	---

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
11/12/13	7.37-7.30	m		5
4	5.29	d	3.3	1
6a	4.98	s		1
6b	4.85	s		1
9a	4.71	d	11.4	1
9b	4.48	d	11.4	1
16	4.03-3.87	m		2
2/3	3.68-3.60	m		2
14	2.71	d	3.9	1
7a	1.63	d	14.1	1
7b	1.51	d	14.1	1
1	1.29	d	5.8	3
17	1.24	d		12
8	0.09	s		9

R.M.N. C¹³ (50 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
15	154.54	1	15.52
5	143.64	8	-1.39
10	138.17		
11	128.27		
12	127.61		
13	127.49		
6	110.03		
4	76.36		
2	75.51		
3	75.12		
9	70.72		
16	45.58		
7	23.35		
17	20.44		

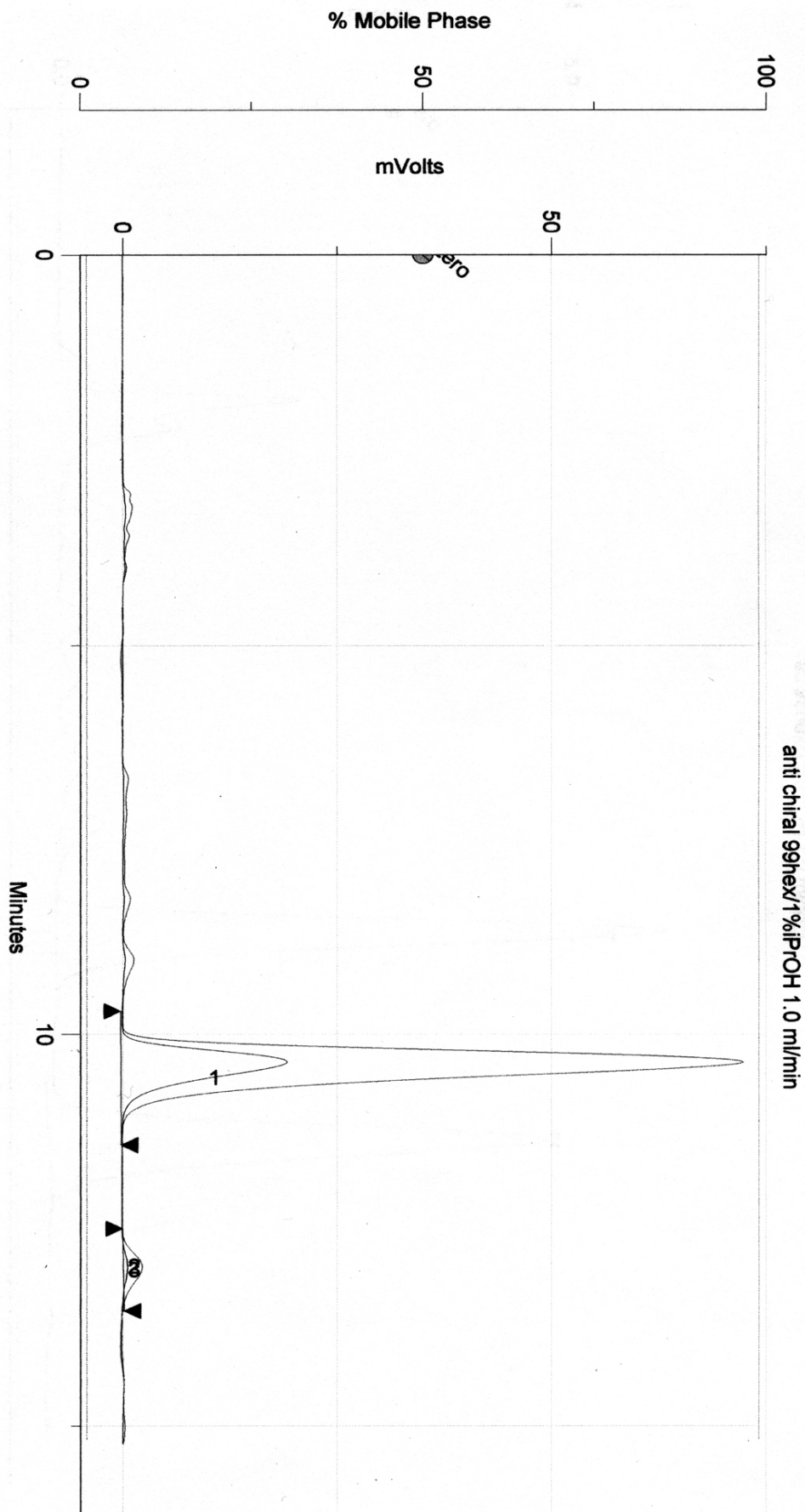
I.R. (cm⁻¹) : 3457 (f), 2967 (f), 2931, 1694 (f), 1635, 1431, 1300, 1248, 1135, 1048, 851.

S.M. (EI) *m/z* : 435.3 (M⁺, 1), 300.2 (100), 280.2 (40), 236.2 (72), 218.2 (30), 202.1 (24), 128.1 (64), 91.0 (56).

[α]_D²⁰ : +42.3 (c. 1.0, DCM)

A.E. pour C₂₄H₄₁NO₄Si : C, 66.17; H, 9.49; N, 3.21 trouvé : C, 65.62; H, 9.51; N, 3.09.

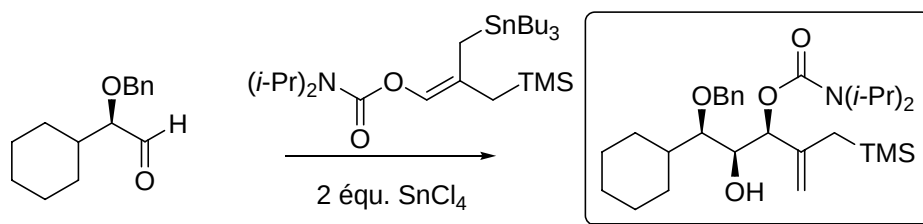
HPLC : AD-H, Hex/*i*-PrOH 99.0/1.0, 1 ml/min, 10.35 min 97.7 %, 12.96 min 2.3 %.



Inj. Number	Peak Name	R. Time	Area	Area %	Sample Descrip.									
1	*1	10.35	811552.25	97.7	3hex/1%iPrOH									
2	*3	12.96	19493.64	2.3	3hex/1%iPrOH									

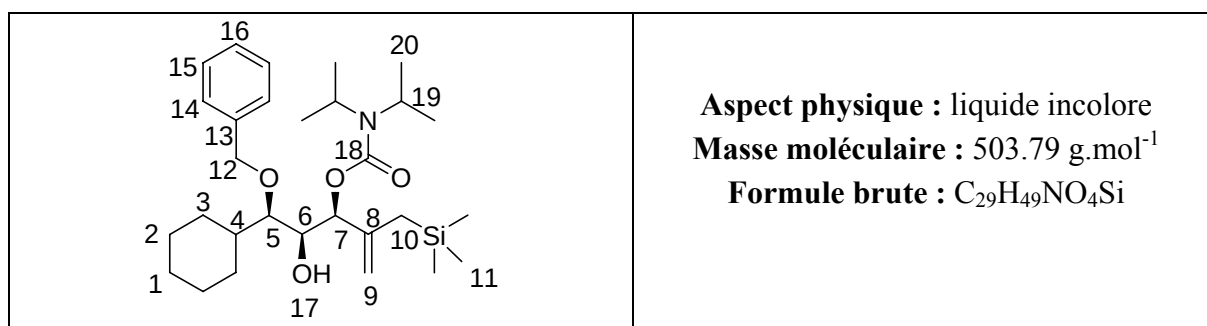
Synthèse de : 2-118

2-118



Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'allylstannane **2-076** (560 mg, 1 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM (30 ml). A -78°C , une solution de chlorure d'étain 1 M dans du DCM (2 ml, 2 mmol, 2 équ.) est additionnée et le milieu réactionnel est agité 1 h à -78°C . Une solution refroidie à -78°C d'aldéhyde **2-111** (164 mg, 1 mmol, 1 équ.) dans du DCM (10 ml) est additionnée rapidement et le mélange réactionnel est agité 1 h à -78°C . Le milieu est dilué avec du DCM (20 ml) et traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 408 mg d'alcool **2-118**.

✓ Rendement : 81 %



RMN H^1 (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14/15/16	7.41-7.26	m		5
7	5.20	d	4.8	1
9a	4.96	s		1
9b	4.84	s		1
12	4.66	s		2
19	3.95	sl		2
6	3.90	q	4.8	1
5	3.30	t	4.8	1
17	2.55	d	4.8	1
1/2/3/4/10/20	1.92-0.80	m		25
11	0.06	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
18	154.42	19	45.97
8	143.83	4	40.00
13	138.57	1	30.21
14	128.28		28.01
15	127.52		27.90
16	127.45	3	26.91
9	110.82		26.57
7	83.23	10	23.40
5	77.69	20	21.52
6	74.18	1	17.59
12	71.77	11	-1.08

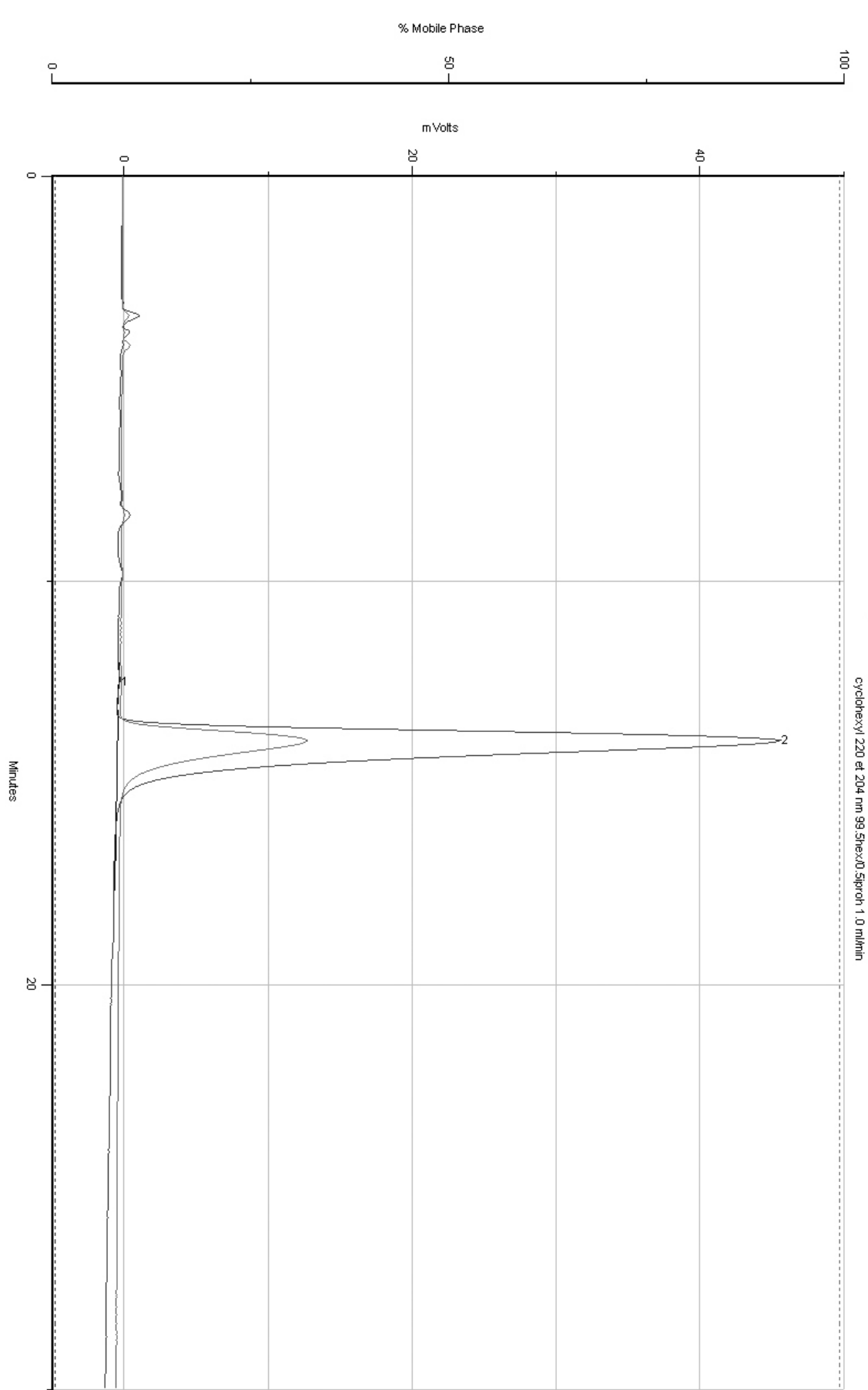
I.R. (cm^{-1}) : 3547 (l), 3032, 2926 (f), 2853, 1698 (f), 1451, 1432, 1311, 1157, 1048 (f), 849 (f).

S.M. (EI) m/z : 504.5 ($M+H^+$, 100).

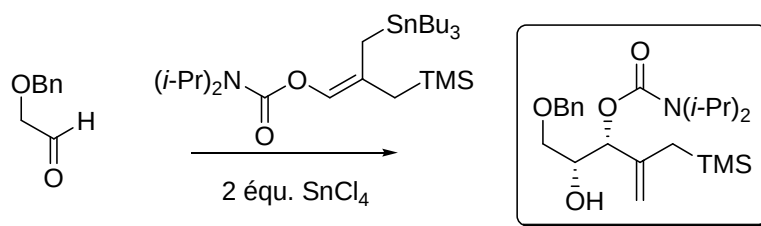
$[\alpha]_{20}^D$: + 32.9 (c. 1.0, DCM)

HRMS (CI^+ , $M+H^+$) pour $C_{29}H_{50}NO_4Si$, calculé 504.3509 trouvé 504.3494

HPLC : AD-H, Hex/*i*-PrOH 99.5/0.5, 1 ml/min, 12.47 min 0.2 %, 13.96 min 99.8 %.



n _l Number	Peak Name	R _t Time	Area	Area %	Sample Descrip.														
1	1	12.47	7554.58	0.2	cyclohexyl 220 et 204 nm 99.5hex0.5prph 1.0 l														
2	2	13.96	3302171.25	99.8	cyclohexyl 220 et 204 nm 99.5hex0.5prph 1.0 l														

Synthèse de : 2-116**2-116**

Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'allylstannane **2-076** (560 mg, 1 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM (30 ml). A -78°C , une solution de chlorure d'étain 1 M dans le DCM (1 ml, 1 mmol, 1 équ.) est additionnée et le milieu réactionnel est agité 1 h à -78°C . Une solution refroidie à -78°C d'aldéhyde **2-109** (150 mg, 1 mmol, 1 équ.) dans du DCM (10 ml) est additionnée rapidement et le mélange réactionnel est agité 1 h à -78°C . Le milieu est dilué avec du DCM (20 ml) et traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 295 mg d'alcool **2-116**.

✓ Rendement : 70 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $421.65 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
10/11/12	7.31-7.19	m		5
3	5.13	d	4.3	1
5a	4.89	s		1
5b	4.76	s		1
8	4.49	s		2
2	3.91	dt	4.3/5.7	1
15	3.95-3.76	m		2
1a	3.50	dd	4.8/9.6	1
1b	3.45	dd	6.2/9.6	1
13	2.52-2.30	m		1
6a	1.54	d	14.4	1
6b	1.43	d	14.4	1
16a	1.15	d	7.2	6
16b	1.14	d	7.2	6
7	0.01	s		12

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
14	154.47	7	-1.18
4	143.60		
9	137.87		
10	128.28		
11	127.72		
12	127.58		
5	110.08		
3	76.99		
1	73.49		
2	71.36		
8	70.93		
15	45.97		
6	23.71		
16	20.70(l)		

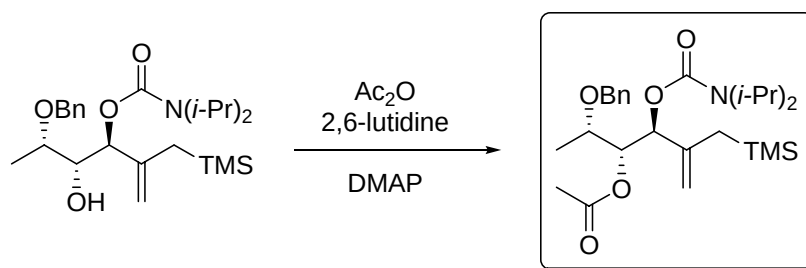
I.R. (cm^{-1}): 3457, 3065 (f), 3032 (f), 2965, 2930, 2866, 1699 (f), 1630 (f), 1437, 1368, 1300, 1248, 1126, 1050 (f), 850 (f).

S.M. (EI) m/z : 421.5 (M^+ , 3), 300.4 (33), 220.2 (21), 205.3 (53), 149.1 (55), 128.2 (47), 91.1 (100), 56.9 (49).

HRMS (EI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) pour $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{Si}$, calculé 421.2734 trouvé 421.2648.

Synthèse de : 2-130

2-130



Dans un monocol de 50 ml, l'alcool **2-114** (1.1 g, 2.52 mmol, 1 équ.) est dissous dans 25 ml de 2,6-lutidine et est refroidi à 0°C . L'anhydride acétique (700 μl , 743 mg, 7.58 mmol, 3 équ.) est additionné lentement puis le mélange est porté à température ambiante et est agité 12 h. La solution est versée sur une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (50 ml) et diluée avec de l' Et_2O (50 ml). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en CuSO_4 (50 ml), de l'eau (50 ml) et une solution aqueuse saturée en NaCl (50 ml). Après séchage sur MgSO_4 , la solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 15/1) pour fournir 1.17 g d'acétate **2-130** pur.

✓ Rendement : 98 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 477.71 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₆H₄₃NO₅Si
--	---

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
11/12/13	7.35-7.22	m		5
4	5.45	d	8.4	1
3	5.14	dd	3.9/8.4	1
6a	5.02	s		1
6b	4.83	s		1
9a	4.55	d	11.7	1
9b	4.43	d	11.7	1
17	3.99	sl		2
2	3.79	m		1
15	2.05	s		3
7	1.53	s		2
1/18	1.18	s		15
8	0.05	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
14	170.19	15	21.65
16	153.14	18	21.50
5	143.13	7	21.08
10	138.18	1	16.48
11	128.20	8	-1.02
12	127.92		
13	127.46		
6	112.45		
4	75.27		
3	75.17		
2	73.06		
9	71.83		
17	45.97		

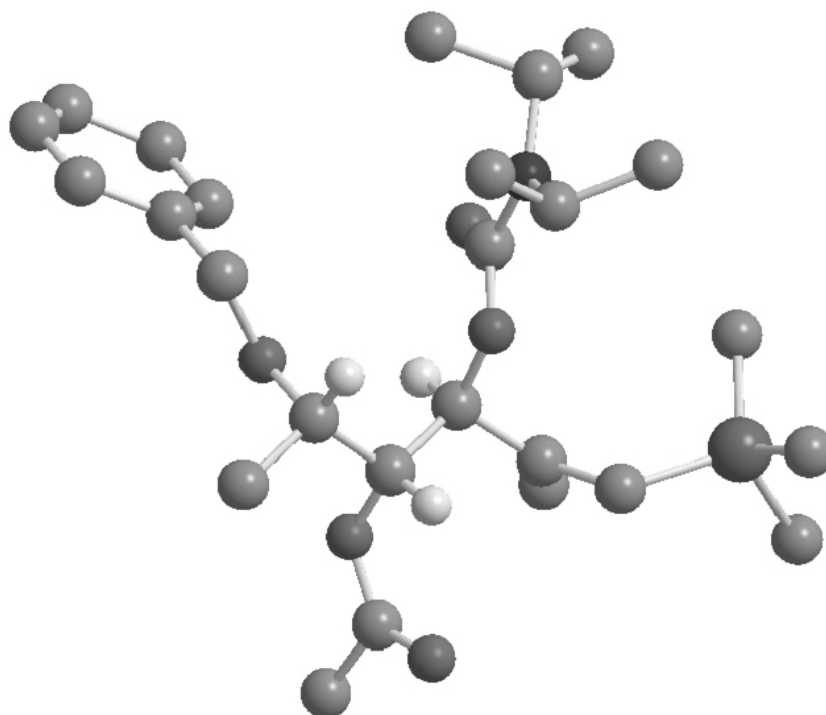
I.R. (cm⁻¹) : 2966 (f), 2873, 1744 (f), 1702 (f), 1432, 1370, 1234, 1047 (f), 848 (f).

S.M. (EI) *m/z* : 478.4 (M+H⁺, 100)

A.E. calculé pour C₂₆H₄₃NO₅Si : C, 65.43; H, 9.08; N, 2.93 trouvé C, 65.43; H, 9.09; N, 2.90

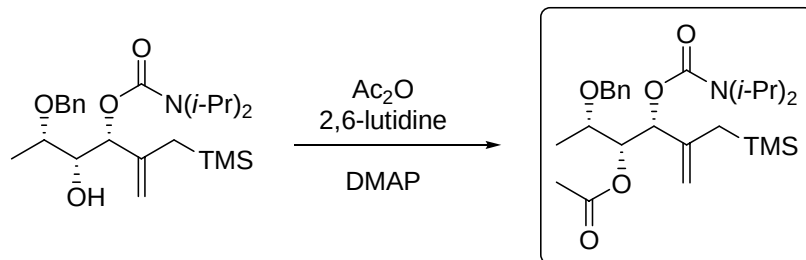
[α]_D²⁰ : +57.1 (c. 1.0, DCM)

R.X. (vue ORTEP) :



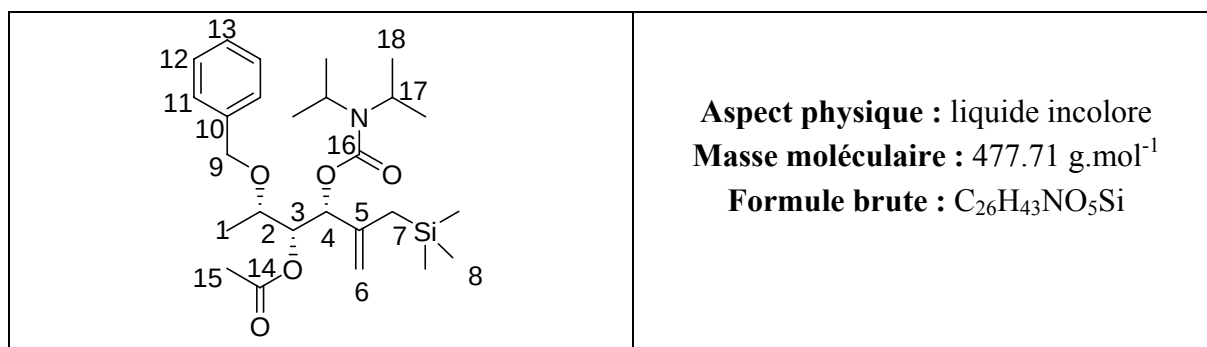
Synthèse de : 2-133

2-133



Dans un monocol de 50 ml, l'alcool **2-117** (44 mg, 0.101 mmol, 1 équ.) est dissous dans 5 ml de 2,6-lutidine et est refroidi à 0°C. L'anhydride acétique (33 µl, 31 mg, 0.303 mmol, 3 équ.) est additionné lentement puis le mélange est porté à température ambiante et est agité 12 h. La solution est versée sur une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (5 ml) et dilué avec Et₂O (10 ml). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en CuSO₄ (5 ml), de l'eau (5 ml) et une solution aqueuse saturée en NaCl (5 ml). Après séchage sur MgSO₄, la solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 15/1) pour fournir 44 mg d'acétate **2-133** pur.

✓ Rendement : 92 %

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

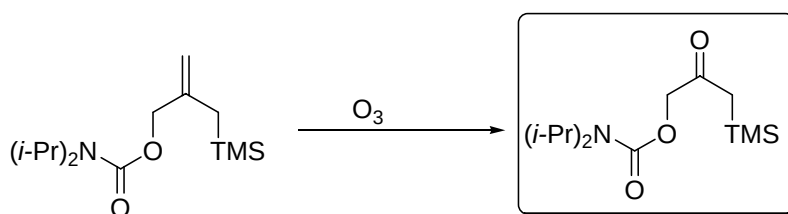
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
11/12/13	7.35-7.22	m		5
4	5.30	d	3.6	1
3	5.21	t	3.6	1
6a	4.89	s		1
6b	4.73	s		1
9a	4.61	d	12.0	1
9b	4.41	d	12.0	1
17	3.99	sl		2
2	3.70	m		1
15	2.03	s		3
7a	1.58	d	14.4	1
7b	1.47	d	14.4	1
1/18	1.18	s		15
8	0.06	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
14	170.25	7	21.56
16	153.77	15	20.95
5	142.92	1	16.48
10	138.34	8	-1.14
11	128.16		
12	127.41		
13	127.32		
6	110.38		
4	75.25		
3	75.17		
2	73.96		
9	71.00		
17	45.43		
18	23.05		

I.R. (cm⁻¹) : 2966 (f), 2875, 1744 (f), 1701 (f), 1434, 1370, 1306, 1234, 1046 (f), 848 (f).S.M. (E) *m/z* : 478.4 (M+H⁺, 100).HRMS (ES⁺, M+Na⁺) pour C₂₆H₄₃NO₅NaSi, calculé 500.2808 trouvé 500.2805.**Synthèse de : 4-009**

4-009



Dans un tricol de 50 ml équipé pour l'ozonolyse, l'allylsilane **2-093** (50 mg, 0.184 mmol, 1 équ.) est dissous dans 5 ml de DCM sec. La solution est refroidie à -78°C puis un courant d'ozone est appliqué (10 L.min⁻¹, pos. 3) pendant 5 minutes. Du Me₂S (50 µl) est alors ajouté est la solution est portée à température ambiante puis agitée 2 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (5 ml) est alors ajoutée ainsi que du DCM (10 ml) et les phases

sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 15 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 5/1) pour fournir 46 mg d'une huile incolore.

✓ Rendement : 92 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 273.44 g.mol⁻¹ Formule brute : C₁₃H₂₇NO₃Si
--	---

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
2	4.55	s		2
4	3.92	sl		2
6	2.19	s		2
5	1.24	m		12
7	0.14	s		9

R.M.N. ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
1	203.49	5	21.31-20.62
3	154.38	7	-1.05
2	68.82		
4	46.24		
6	33.78		

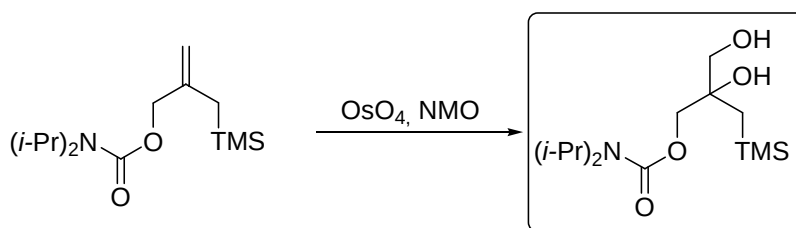
I.R. (cm⁻¹) : 2966 (f), 2931 (f), 1697 (f), 1441, 1319, 1299, 1215, 1136, 1044.

S.M. (CI) *m/z* : 272.9 (M+H⁺, 20), 270.9 (40), 268.9 (100).

HRMS (CI⁺, M+H⁺) pour C₁₃H₂₈NO₃Si, calculé 274.1838 trouvé 274.1817.

Synthèse de : 4-009b

4-009b



Dans un monocol de 50 ml, l'allylsilane **2-093** (50 mg, 0.184 mmol, 1 équ.) est dissous dans 2 ml d'un mélange 16/1 Acétone / H₂O. La NMO, 2H₂O (20.4 mg, 0.184 mmol, 1 équ.) est ajoutée à 0°C ainsi que l'OsO₄ (5.86 mg, 0.023 mmol, 0.12 équ.). La solution est agitée 10 minutes à 0°C puis une solution aqueuse saturée en Na₂SO₃ (5 ml) est ajoutée ainsi que du diéthyléther (5 ml). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavée avec une solution aqueuse 1 M d'HCl, séchées sur MgSO_4 puis le

solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ AE 2/1) pour fournir 44 mg d'une huile incolore.

✓ Rendement : 82 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 305.49 g.mol⁻¹ Formule brute : C₁₄H₃₁NO₄Si
--	---

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
3a	4.20	d	11.4	1
5a	3.97	sl		1
3b	3.90	d	11.4	1
5b	3.81	sl		1
9	3.62	t	6.3	1
1	3.33	m		2
10	2.90	s		1
6	1.21	m		12
7a	0.87	d	15.0	1
7b	0.84	d	15.0	1
8	0.08	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)
4	156.32
1	74.60
2	68.26
3	67.06
5	46.70-45.77
7	23.46
6	21.36-20.45
8	0.544

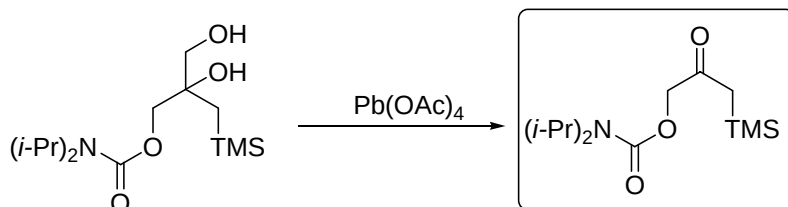
I.R. (cm⁻¹) : 3443 (l), 2968 (f), 2877, 1672 (f), 1481, 1452, 1307, 1046, 846 (f).

S.M. (CI) *m/z* : 305.7 (M+H⁺, 15), 144.1 (60).

HRMS (CI⁺, M+H⁺) pour C₁₄H₃₂NO₄Si, calculé 306.2100 trouvé 306.2100.

Synthèse de : 4-009

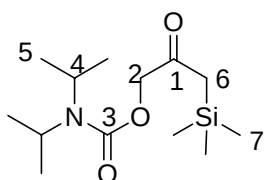
4-009



Dans un monocol de 50 ml, le diol **4-009b** (40 mg, 0.13 mmol, 1 équ.) est dissous dans 1 ml de DCM fraîchement distillé et du NaHCO₃ (24 mg, 0.288 mmol, 2.2 équ.) est ajouté. A 0°C, une solution de Pb(OAc)₄ (64 mg, 0.144 mmol, 1.1 équ.) dans 1 ml de DCM est ajoutée à la suspension et le mélange est agité 1 h à 0°C. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (5 ml)

est alors ajoutée ainsi que du diéther (10 ml) et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du diéther (3 x 15 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 5/1) pour fournir 34 mg d'une huile incolore.

✓ Rendement : 99 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 273.44 g.mol⁻¹ Formule brute : C₁₃H₂₇NO₃Si
---	---

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
2	4.55	s		2
4	3.92	sl		2
6	2.19	s		2
5	1.24	m		12
7	0.14	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
1	203.49	5	21.31-20.62
3	154.38	7	-1.05
2	68.82		
4	46.24		
6	33.78		

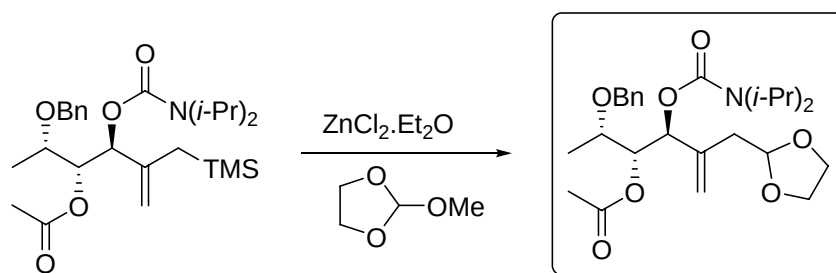
I.R. (cm⁻¹) : 2966 (f), 2931 (f), 1697 (f), 1441, 1319, 1299, 1215, 1136, 1044.

S.M. (CI) *m/z* : 272.9 (M+H⁺, 20), 270.9 (40), 268.9 (100).

HRMS (CI⁺, M+H⁺) pour C₁₃H₂₈NO₃Si, calculé 274.1838 trouvé 274.1817.

Synthèse de : 4-028

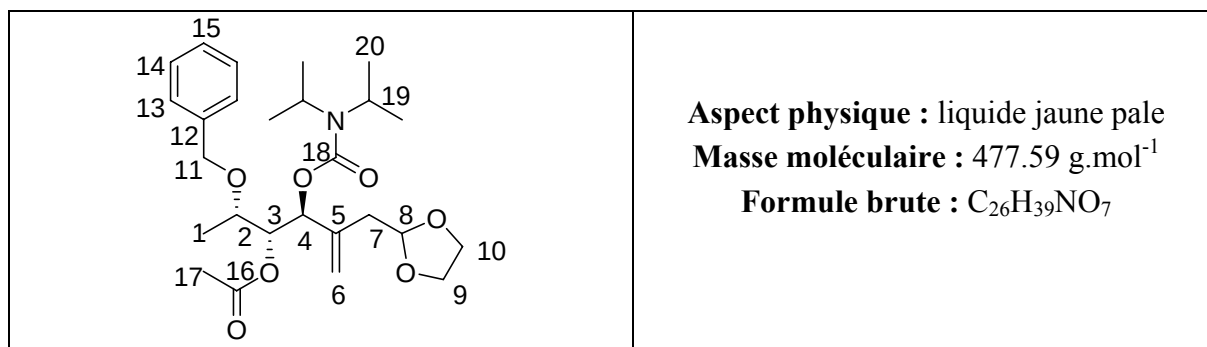
4-028



Dans un monocol de 25 ml, sont placés, à température ambiante, le 2-méthoxy-1,3-dioxolane (104 µl, 114 mg, 1.1 mmol, 5 équ.) et une solution 1 M de ZnCl₂.Et₂O dans l'éther (2.2 ml, 2.2 mmol, 10 équ.). La solution est agitée 15 minutes puis une solution d'allylsilane **2-130** (105 mg, 0.22 mmol, 1 équ.) dans 3 ml de DCM est ajoutée d'un coup. La réaction est protégée au reflux pendant 48 h. Lorsque tout l'allylsilane **2-130** est consommé la réaction est refroidie à 0°C et une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (5 ml) est ajoutée. Un

fort dégagement gazeux se produit. La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 10 ml) Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 3/1) pour fournir 100 mg d'une huile jaune pale.

✓ Rendement : 96 %



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
13/14/15	7.33-7.25	m		5
4	5.56	d	5.1	1
3	5.24	t	5.1	1
6a	5.15	s		1
6b	5.12	s		1
8	5.02	t	4.8	1
11a	4.60	d	12.0	1
11b	4.41	d	12.0	1
19	4.0-3.9	sl		2
9	3.97-3.94	m		2
10	3.85-3.83	m		2
2	3.73	t	5.1	1
7	2.48	d	4.8	2
17	2.04	s		3
1/20	1.25-1.17	m		15

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

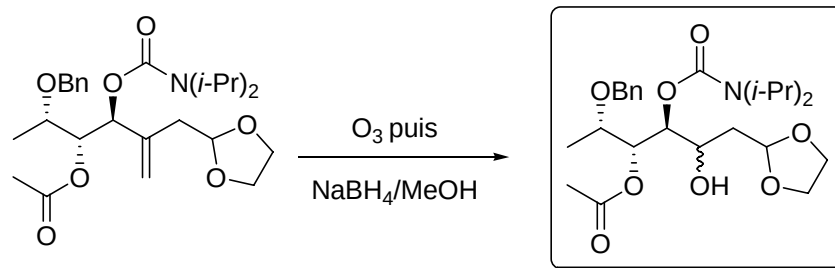
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
16	170.25	19	46.35-45.30
18	153.89	7	37.62
5	140.31	17	20.95
12	138.29	20	21.53-20.66
13	128.15	1	15.81
14	127.83		
15	127.42		
6	116.04		
8	103.44		
4	75.07		
3	74.78		
11	73.68		
2	70.90		
9	64.89		
10	64.69		

I.R. (cm^{-1}) : 2964 (f), 2965, 2341, 1740 (f), 1700, 1685 (f), 1648, 1474, 1437, 1236, 1018 (f), 767.

S.M. (CI) m/z : 478.7 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 418.4 (45), 411.3 (75), 144.2.

Synthèse de : 4.029a et 4.029b

4-029



Dans un tricol de 25 ml équipé pour l'ozonolyse, **4-028** (100 mg, 0.209 mmol, 1 équ.) est dissous dans 4 ml de DCM sec et 20 ml de MeOH sec. La solution est refroidie à -78°C puis un courant d'ozone est appliqué ($10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, pos. 3) pendant 10 minutes. Le milieu est alors purgé avec de l'argon et le NaBH_4 (25 mg, 0.62 mmol, 3 équ.) est ajouté. La solution est portée à 0°C et agitée 2 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/Acétone 20/1) pour fournir 76 mg d'un mélange (35/65) d'isomères.

✓ Rendement : 78 %

	Aspect physique : liquide jaune pale Masse moléculaire : $481.58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_8$
--	---

Diastéréoisomère majoritaire : (65 %)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
13/14/15	7.33-7.25	m		5
3	5.28	dd	2.7/7.2	1
4/8	5.05	m		2
11a	4.61	d	12.0	1
11b	4.45	d	12.0	1
19a	4.07	h	6.9	1
9/10/5	3.97-3.79	m		5
19b	3.69	h	6.9	1
2	3.61	m		1
17	2.04	s		3
7	1.79	m		2
1	1.28	d	6.6	3
20	1.19	d	6.9	12

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
16	171.12	10	64.62
18	154.66	19	46.88-45.40
12	138.19	7	36.63
13	128.18	20	21.75-20.49
14	127.50	17	21.06
15	127.39	1	15.87
8	102.79		
3	74.78		
4	74.31		
2	73.70		
11	71.02		
5	66.63		
9	64.85		

I.R. (cm^{-1}) : 3486 (l), 2968 (f), 2928 (f), 2856, 2361, 1742 (f), 1690 (f), 1440, 1370, 1239, 1045.

S.M. (CI) m/z : 482.5 ($\text{M}+\text{H}^+$,85), 464.6 (95), 374.3 (60), 127.9 (100).

Diastéréoisomère minoritaire : (35 %)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
13/14/15	7.33-7.25	m		5
3	5.38	dd	3.6/7.5	1
4	5.18	dd	3.2/7.5	1
8	4.98	t	4.5	1
11a	4.61	d	11.7	1
11b	4.45	d	11.7	1
2/5/9/10/19	4.06-3.81	m		8
6	3.08	d	4.8	1
17	2.05	s		3
7	1.79	m		2
1	1.28	d	6.6	3
20	1.19	d	6.9	12

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3):

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
16	170.26	9	64.89
18	154.60	10	64.62
12	137.94	19	46.44-45.63
13	128.29	7	37.00
14	128.20	20	21.52-20.58
15	127.56	17	21.06
8	102.93	1	15.23
3	74.64		
4	74.40		
2	72.96		
11	70.69		
5	67.16		

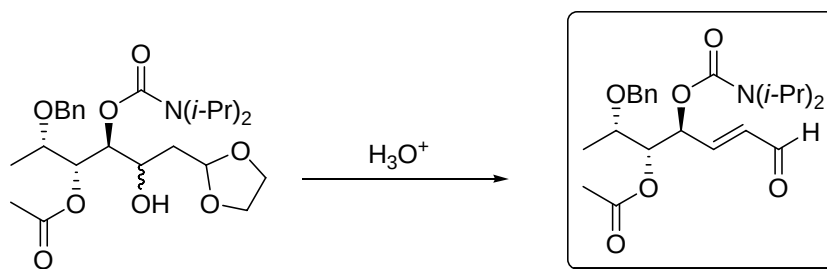
I.R. (cm^{-1}) : 3497 (l), 2970 (f), 2933, 2889, 2362, 1742 (f), 1695 (f), 1436, 1370, 1237, 1048 (f).

S.M. (CI) m/z : 482.5 ($\text{M}+\text{H}^+$,85), 464.6 (95), 374.3 (60), 127.9 (100).

A.E. (mélange) pour $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_8$: C, 62.35; H, 8.16; N, 2.91 trouvé: C, 62.03; H, 8.20; N, 2.60

Synthèse de : 4-030

4-030



Dans un monocol de 25 ml, **4-029** (35 mg, 0.072 mmol, 1 équ.) est dissous dans 4 ml de THF. Quelques gouttes d'une solution aqueuse 5 N de HCl sont ajoutées et la solution est portée au reflux pendant 6 heures. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (5 ml) et du DCM (10 ml) sont ajoutés et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 19.8 mg d'une huile incolore.

✓ Rendement : 65 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 419.51 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₃H₃₃NO₆
--	---

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
7	9.35	d	7.5	1
10/11/12	7.37-7.29	m		5
5	6.60	dd	4.2/15.6	1
6	6.14	dd	7.5/15.6	1
4	5.78	m		1
3	5.14	dd	4.2/6.3	1
8a	4.66	d	12.0	1
8b	4.40	d	12.0	1
16	3.91	m		2
2	3.70	qu	6.3	1
13	2.08	s		3
1	1.31	d	6.3	3
17	1.20	m		12

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
7	192.83	16	46.51-45.98
14	170.11	13	29.74
15	153.25	17	21.31-20.62
5	151.74	1	15.37
9	137.47		
6	132.13		
10	128.45		
11	128.05		
12	127.90		
4	75.57		
3	72.26		
2	71.36		
8	70.59		

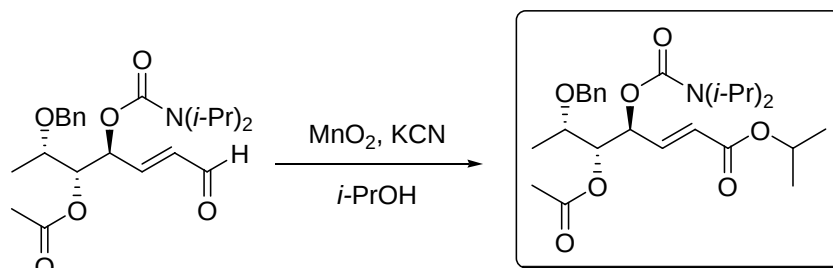
I.R. (cm^{-1}) : 2970 (f), 2933 (f), 2875, 1745, 1695 (f), 1436, 1314, 1232, 1046 (f)

S.M. (CI) m/z : 420.5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 60), 128.0 (100).

HRMS (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) : pour $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}_6$, calculé 420.2386 trouvé 420.2382.

Synthèse de : 4-001

4-001



Dans un monocol de 25 ml, **4-030** (35 mg, 0.083mmol, 1 équ.) est dissous dans 4 ml d'isopropanol. Le mélange est refroidi à 0°C puis le MnO_2 (145 mg, 1.67 mmol, 20 équ.) et le KCN (8.3 mg, 0.125 mmol, 1.5 équ.) sont ajoutés puis la solution est agitée pendant 16 heures. La solution est alors filtrée à travers un pad célite/silice qui est rincé avec du diéthyléther puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 28.6 mg d'une huile incolore.

✓ Rendement : 74 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 477.59 g.mol^{-1} Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_7$
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

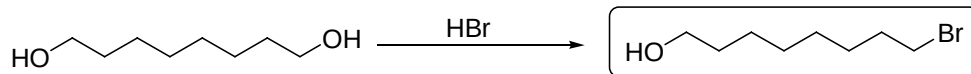
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.38-7.26	m		5
5	6.80	dd	5.1/15.9	1
6	5.92	d	15.9	1
4	5.70	t	5.1	1
3	5.11	dd	4.4/5.1	1
8	5.00	m		1
10a	4.62	d	12.0	1
10b	4.39	d	12.0	1
18	3.88	m		2
2	3.70	q	4.4	1
16	2.07	s		3
1/9/19	1.23-1.14	m		21

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
15	170.63	10	71.24
7	165.61	8	68.37
17	151.27	18	46.28
5	142.46	9	26.05
11	138.24	16	22.28
12	128.78	19	23.46-21.35
13	128.15	1	15.93
14	128.07		
6	124.28		
4	76.36		
3	73.29		
2	71.96		

I.R. (cm^{-1}): 2976 (f), 2934, 2874, 1745 (f), 1701 (f), 1454, 1374, 1232, 1027.S.M. (CI) m/z : 478.5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 55), 333.2 (95), 128.0 (100).HRMS (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) : pour $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_7$, calculé 478.2804 trouvé 478.2801.**Synthèse de : 4-049**

4-049



Dans un monocol de 1 l équipé d'un condenseur, le diol **4-048** (10 g, 68.4 mmol, 1 équ.) est dissous dans 200 ml de toluène. Une solution aqueuse d'HBr (48%, 21 ml) est ajoutée et la solution est portée au reflux sous agitation vigoureuse. Après 24 h de reflux la solution est refroidie à température ambiante et 200 ml d' H_2O sont ajoutés puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl, une solution aqueuse 1 M de NaOH et une solution de tampon phosphate. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O pur) pour fournir 13.74 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 98 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 209.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{BrO}$ R.N. : 50816-19-8
--	---

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) :

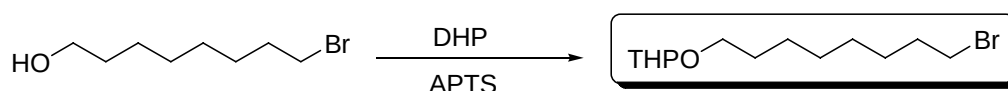
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
8	3.65	t	7.0	2
1	3.40	t	7.0	2
2/3/4/5/6/7	2.0-1.2	m		12

R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
8	62.81	2	29.17
1	34.04	4	28.71
7	32.75	5	28.07
3	32.67	6	25.63

I.R. (cm^{-1}) : 3500 (l), 2900, 1040.**Synthèse de : 4-050**

4-050



Dans un monocol de 500 ml, l'alcool **4-049** (13 g, 62.2 mmol, 1 équ.) est dissous dans 250 ml d' Et_2O sec. Le dihydropyrane (6.26 g, 6.81 ml, 74.64 mmol, 1.2 équ) est ajouté suivi de l'APTS (150 mg). La solution est agitée 1 h à température ambiante puis 100 ml d'une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 20/1) pour fournir 18.12 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 99 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 293.24 $g \cdot mol^{-1}$ Formule brute : $C_{13}H_{25}BrO_2$ R.N. : 50816-20-1
--	--

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
9	4.55	t	2.4	1
13a	3.71	m		1
13b	3.47	m		1
1/8	3.35	m		4
2/3/4/5/6/7/ 10/11/12	1.87-1.21	m		18

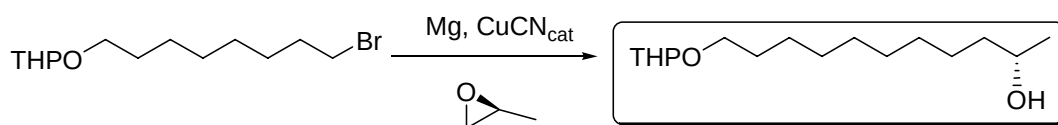
R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
9	98.73	3	29.25
8	67.52	4	28.68
13	62.30	5	28.13
1	33.98	6	26.13
2	32.77	12	25.49
10	30.77	11	19.71
7	29.68		

I.R. (cm^{-1}) : 2929 (f), 2854 (f), 1463, 1454 (f), 1438, 1352, 1259, 1199, 1134 (f), 1118, 1076.

Synthèse de : 4-051

4-051



Dans un tricol de 250 ml, équipé d'une ampoule à addition et d'un condenseur, une partie du bromure **4-050** (10.4 g, 35.6 mmol, 1 équ.) est dissous dans 10 ml de THF sec, le reste étant placé dans l'ampoule à addition avec 150 ml de THF sec. Le magnésium (1.29 g, 53.4 mmol, 1.5 équ) est ajouté dans le tricol ainsi que quelques gouttes de dibromoéthane. Le mélange est chauffé au reflux et le contenu de l'ampoule à addition est ajouté goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, le reflux est maintenu 4 h puis la solution est refroidie à température ambiante.

Dans un tricol de 500 ml équipé d'une ampoule à addition, sont placés le (S)-oxyde de propylène (2.27 g, 2.55 ml, 39.16 mmol, 1.1 équ.), le cyanure de cuivre (158 mg, 1.78 mmol, 0.05 équ.) et 150 ml de THF sec. La solution est refroidie à -15°C et le magnésien précédemment préparé est canulé dans l'ampoule à addition. Le magnésien est alors additionné goutte à goutte pour obtenir une solution brun clair puis brun foncé. Une fois l'addition terminée, l'agitation est maintenue 3 h à -15°C puis 2 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl est ajoutée (100 ml) et l'agitation est maintenue jusqu'à obtenir une phase aqueuse bleu foncé. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 4/1) pour fournir 8.61 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 89 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $272.42 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3$ R.N. : 129626-33-1
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12	4.58	m		1
2/16a	3.94-3.76	m		3
11a	3.73	dt	6.7/10.0	1
16b	3.57-3.43	m		1
11b	3.38	dt	6.7/10.0	1
3/4/5/6/7/8/9/10/13/14/15	1.94-1.21	m		24
1	1.18	d	6.0	3

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

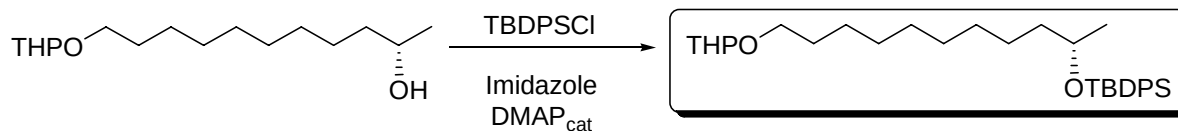
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
12	98.79	8	29.58
2	68.03	9	29.55
16	67.69	10	29.49
11	62.26	13	26.24
3	39.39	14	25.80
4	30.78	15	25.52
5	29.75	1	23.47
6	29.67		
7	29.62		

I.R. (cm^{-1}) : 3409 (l), 2925 (f), 2852, 1465, 1454, 1367, 1352, 1199, 1135, 1120, 1033, 1024.

$[\alpha]_{20}^D$: +3.9 (C = 0.50, DCM)

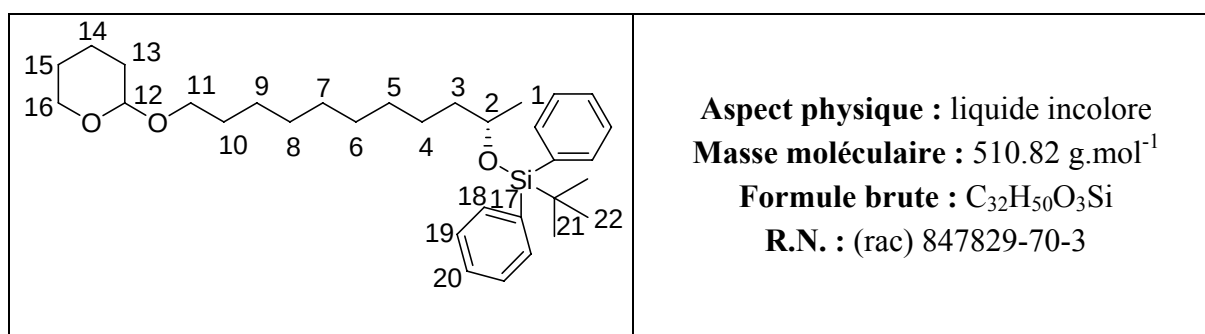
Synthèse de : 4-060

4-060



Dans un tricol de 500 ml muni d'une ampoule à addition, sont dissous l'alcool **4-048** (8.5 g, 31.2 mmol, 1 équ.), l'imidazole (4.24 g, 62.4 mmol, 2 équ.) et la DMAP (50 mg, cat.) dans 250 ml de DCM sec. Une solution de TBDPSCI (9.40 g, 34.2 mmol, 1.1 équ.) dans 100 ml de DCM sec est ajoutée via l'ampoule à addition et le mélange est agité 5 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (50 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 100 ml) et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 30/1) pour fournir 15.9 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 99 %



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
18	7.69	d	7.38	4
19/20	7.42-7.34	m		6
12	4.59	m		1
2/11a/16a	3.92-3.70	m		3
16b	3.51	m		1
11b	3.39	td	6.63/9.39	1
1/3/4/5/6/7/ 8/9/10	1.86-1.23	m		21
22	1.05	s		9

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
18	135.85	3	39.40
17	134.95	1	30.76
	134.61	4	29.73
19	129.36	5	29.56
	129.30	6	29.48
	127.38	7	26.21
	127.31	8	25.48
12	98.81	9	25.17
2	69.57	10	23.19
11	67.67	22	27.00
16	62.31	21	19.67

I.R. (cm^{-1}) : 2927 (f), 2854 (f), 1463, 1427, 1375, 1134, 1110 (f), 1078, 1031, 1022 (f).

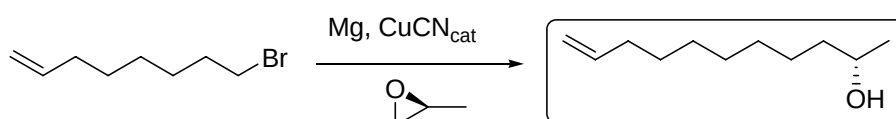
S.M. (APCI) m/z : 511.7 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

A.E. pour $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}$: Calculé C, 75.24 %; H, 9.68 %. Trouvé C, 75.47 %; H, 9.68 %.

$[\alpha]_{20}^D$: -13.4 ($C = 0.48$, DCM)

Synthèse de : 4-045

4-045



Dans un tricol de 100 ml, équipé d'une ampoule à addition et d'un condenseur, une partie du bromure **4-044** (3.9 g, 20.4 mmol, 1 équ.) est dissous dans 5 ml de THF sec, le reste étant placé dans l'ampoule à addition avec 30 ml de THF sec. Le magnésium (514 mg, 21.4 mmol, 1.05 équ.) est ajouté dans le tricol ainsi que quelques gouttes de dibromoéthane. Le mélange est chauffé au reflux et le contenu de l'ampoule à addition est ajouté goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, le reflux est maintenu 4 h puis la solution est refroidie à température ambiante.

Dans un tricol de 250 ml équipé d'une ampoule à addition, sont placés le (*S*)-oxyde de propylène (1.16 g, 1.33 ml, 20.4 mmol, 1.0 équ.), le cyanure de cuivre (90 mg, 1.02 mmol, 0.05 équ.) et 50 ml de THF sec. La solution est refroidie à -15°C et le magnésien précédemment préparé est canulé dans l'ampoule à addition. Le magnésien est alors additionné goutte à goutte pour obtenir une solution brun clair puis brun foncé. Une fois l'addition terminée, l'agitation est maintenue 3 h à -15°C puis 2 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl est ajoutée (50 ml) et l'agitation est maintenue jusqu'à obtenir une phase aqueuse bleu foncé. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 4/1) pour fournir 2.94 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 85 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $170.29 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}$ R.N. : 213263-50-4
--	--

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

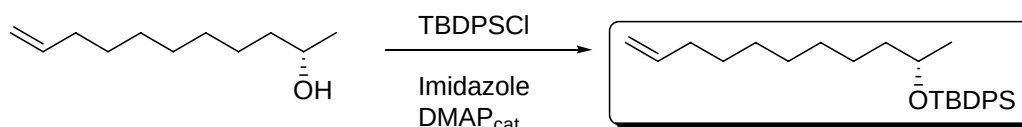
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
10	5.82	m		1
11	4.95	m		2
2	3.79	sx	5.4	1
9	2.07	m		2
3/4/5/6/7/8	1.51-1.23	m		12
1	1.18	d	5.4	3

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
10	139.07	4	29.63
11	114.06	5	29.50
2	68.15	6	29.10
9	39.36	7	28.94
3	33.82	8	25.80
		1	23.53

I.R. (cm^{-1}) : 3500 (l), 3077, 2927 (f), 2856, 1641, 1465, 1374, 1122.S.M. (CI) m/z : 171.0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 35), 68.8 (30). $[\alpha]_{20}^D$: + 6.9 ($C = 1.2$, DCM)**Synthèse de : 4-057**

4-057



Dans un tricol de 250 ml muni d'une ampoule à addition, l'alcool **4-045** (2.94 g, 17.2 mmol, 1 équ.), l'imidazole (2.34 g, 34.5 mmol, 2 équ.) et la DMAP (50 mg, cat.) sont dissous dans 100 ml de DCM sec. Une solution de TBDPSCI (5.19 g, 18.92 mmol, 1.1 équ.) dans 100 ml de DCM sec est ajoutée via l'ampoule à addition et le mélange est agité 5 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (50 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 50 ml) et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 60/1) pour fournir 7.02 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 99 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $408.69 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{OSi}$
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

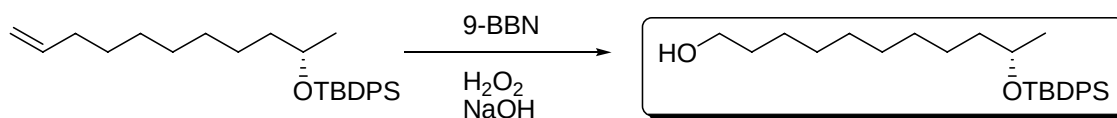
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
13	7.61-7.58	m		4
14/15	7.28-7.26	m		6
10	5.69	m		1
11	4.86	m		2
2	3.73	sx	5.04	1
9	1.94	q	6.66	2
1/3/4/5/6/7/8	1.40-1.10	m		15
17	0.97	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

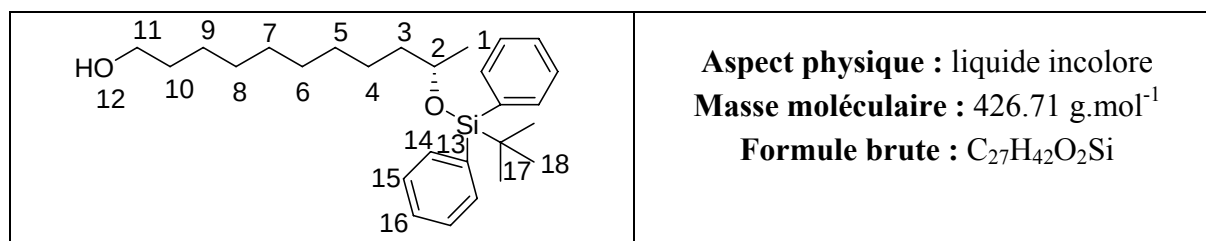
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
10	139.18	9	39.43
13	135.88	1	33.82
12	134.97	3	29.55
	134.64	4	29.40
14	129.40	5	29.05
	129.34	6	28.91
	127.43	7	25.19
	127.36	8	23.25
11	114.12	17	27.05
2	69.59	16	19.27

I.R. (cm^{-1}) : 3070, 2927 (f), 2856 (f), 1461, 1427, 1375, 1110.S.M. (APCI) m/z : 409.7 ($\text{M}+\text{H}^+$, 5), 323.1 (55), 296.8 (100). $[\alpha]_D^{20}$: -12.4 ($C = 1.2$, DCM)**Synthèse de : 4-058**

4-058



Dans un tricol de 250 ml muni d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant, l'oléfine **4-057** (7.0 g, 17.1 mmol, 1 équ.) est dissous dans 100 ml de THF sec. Une solution de 9-BBN 1 M dans le THF (18.81 ml, 18.81 mmol, 1.1 équ.) est ajoutée via l'ampoule à addition. La solution est chauffée au reflux pendant 4 h. Puis la solution est refroidie à température ambiante et une solution aqueuse de NaOH (2 M, 15 ml) et une solution aqueuse de H_2O_2 (30 %, 15 ml) sont ajoutées et le mélange agité 12 h à température ambiante. Du diéthyléther (50 ml) est ajouté, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 4/1) pour fournir 6.56 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 90 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14	7.75-7.60	m		4
15/16	7.45-7.30	m		6
2	3.81	sx	5.7	1
11	3.63	t	6.9	2
1/3/4/5/6/7/8/9/10	1.6-1.1	m		19
19	1.05	s		9

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
14	135.87	1	32.79
13	134.96	4	29.58
	134.64	5	29.50
15	129.38	6	29.49
	129.32	7	29.38
	127.40	8	25.71
	127.34	9	25.18
2	69.59	10	23.21
11	63.09	18	27.02
3	39.41	17	19.25

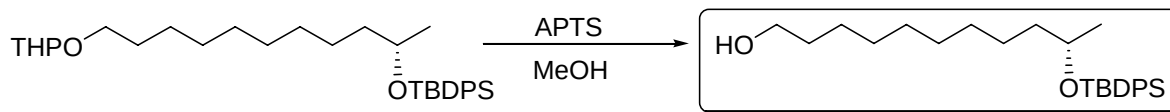
I.R. (cm^{-1}) : 2927 (f), 2854 (f), 2358, 2337, 1463, 1427, 1375, 1352, 1134, 1110 (f), 1033.

S.M. (APCI) m/z : 427.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 10), 411.2 (90), 369.2 (100).

$[\alpha]_D^{20}$: -11.5 ($C = 0.53$, DCM)

Synthèse de : 4-058

4-058



Dans un monocol de 500 ml le composé **4-060** (15 g, 29.3 mmol, 1 équ.) est dissous dans 250 ml de MeOH. L'APTS préalablement séché (278 mg, 1.46 mmol, 0.05 équ.) est ajouté et la solution agitée 2 h à température ambiante. Du NaHCO_3 solide (5 g) est ajouté et le solvant est évaporé aux 4/5 puis du diéthyléther (150 ml) et de l' H_2O (150 ml) sont ajoutés. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 100 ml) et les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 4/1) pour fournir 12.50 g d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 99 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 426.71 g.mol^{-1} Formule brute : $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

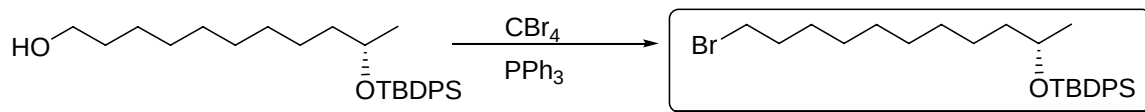
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14	7.75-7.60	m		4
15/16	7.45-7.30	m		6
2	3.81	s	5.7	1
11	3.63	t	6.9	2
1/3/4/5/6/7/ 8/9/10	1.6-1.1	m		19
19	1.05	s		9

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
14	135.87	1	32.79
13	134.96	4	29.58
	134.64	5	29.50
15 16	129.38	6	29.49
	129.32	7	29.38
	127.40	8	25.71
	127.34	9	25.18
2	69.59	10	23.21
11	63.09	18	27.02
3	39.41	17	19.25

I.R. (cm^{-1}) : 3336 (l), 2927 (f), 2854 (f), 1461, 1427 (f), 1375, 1361, 1110 (f), 1056.S.M. (APCI) m/z : 427.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 10), 411.2 (90), 369.2 (100). $[\alpha]_D^{20}$: -11.5 ($C = 0.53$, DCM)**Synthèse de : 4-059**

4-059



Dans un tricol de 250 ml équipé d'une ampoule à addition, l'alcool **4-058** (4.88 g, 11.4 mmol, 1 équ.) et le CBr_4 (4.16 g, 12.5 mmol, 1.1 équ.) sont dissous dans 50 ml de DCM sec. Une solution de triphénylphosphine (3.19 g, 13.1 mmol, 1.15 équ.) dans le DCM sec est placée dans l'ampoule à addition et est ajoutée goutte à goutte. Une fois l'addition terminée la réaction est agitée 24 h à température ambiante puis 175 ml d'éther de pétrole sont ajoutés. Le précipité blanc formé est filtré sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. 50 ml d'éther de pétrole sont ajoutés, le solide filtré et le solvant évaporé. L'opération est répétée jusqu'à obtenir une huile limpide. Cette huile est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O 50/1) pour fournir 5.13 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 92 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 489.60 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{BrOSi}$
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
13	7.73-7.70	m		4
14/15	7.44-7.36	m		6
2	3.86	m		1
11	3.42	t	6.6	1
3	1.85	qu	6.6	1
1/4/5/6/7/8/ 9/10/17	1.50-1.02	m		26

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
13	135.86	3	39.39
12	134.94	1	34.03
	134.62	4	32.80
14	129.37	5	29.52
	129.32	6	29.40
	127.40	7	29.31
	127.33	8	28.70
2	69.56	9	28.14
17	27.01	10	25.15
16	19.24	11	23.12

I.R. (cm^{-1}) : 2960, 2927 (f), 2854 (f), 1461, 1427, 1375, 1108 (f), 1064.

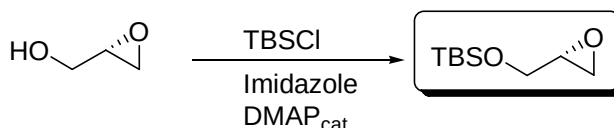
S.M. (APCI) m/z : 490.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

A.E. pour $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{BrOSi}$: Calculé C, 66.24 %; H, 8.44 %; Br, 16.12 %. Trouvé C, 66.29 %; H, 8.44 %; Br, 16.18 %.

$[\alpha]_{20}^D$: -12.0 ($C = 0.57$, DCM)

Synthèse de : 4-041

4-041



Dans un tricol de 250 ml équipé d'une ampoule à addition, le (S)-glycidol **4-054** (5 g, 67.4 mmol, 1 équ.), l'imidazole (9.17 g, 134.9 mmol, 2 équ.) et la DMAP (150 mg, cat.) sont dissous dans 150 ml de DCM sec. Une solution de TBSCl (11.12 g, 74.14 mmol, 1.1 équ.) dans 25 ml de DCM sec est placée dans l'ampoule à addition puis est ajoutée goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, la solution blanchâtre est agitée 5 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (50 ml) est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par distillation (50-70 °C, 14 mbars) pour fournir 9.50 g d'une huile incolore et odorante.

✓ Rendement : 75 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 188.34 g.mol^{-1} Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$ R.N. : 123237-62-7
--	---

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) :

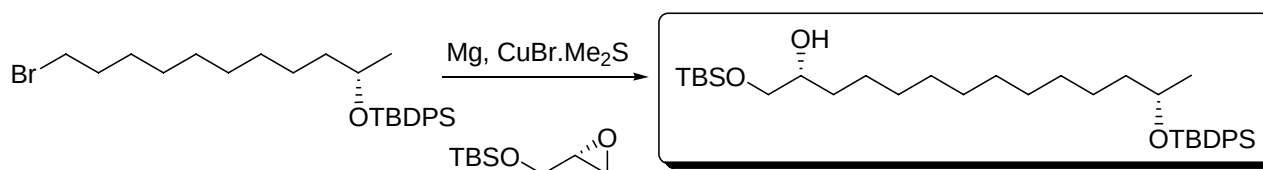
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
3a	3.83	dd	3.3/12.0	1
3b	3.64	dd	4.8/12.0	1
2	3.07	m		1
1a	2.75	dd	4.2/5.1	1
1b	2.61	dd	2.7/5.1	1
6	0.92	s		9
4	0.12	s		6

R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)
3	68.99
2	57.73
1	49.76
5	31.19
6	23.69
4	0.05

Synthèse de : 4-061

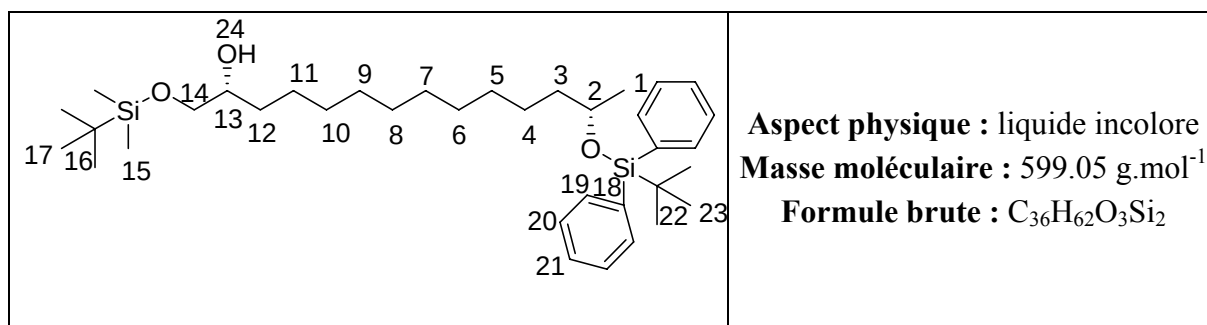
4-061



Dans un tricol de 250 ml, équipé d'une ampoule à addition et d'un condenseur, une partie du bromure **4-059** (18.46 g, 37.7 mmol, 1 équ.) est dissous dans 10 ml de THF sec, le reste étant placé dans l'ampoule à addition avec 150 ml de THF sec. Le magnésium (1.37 g, 56.5 mmol, 1.5 équ) est ajouté dans le tricol ainsi que quelques gouttes de dibromoéthane. Le mélange est chauffé au reflux et le contenu de l'ampoule à addition est ajouté goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, le reflux est maintenu 3 h puis la solution est refroidie à température ambiante.

Dans un tricol de 500 ml équipé d'une ampoule à addition, sont placés l'époxyde **4-041** (7.81 g, 41.4 mmol, 1.1 équ.), le complexe bromure de cuivre(I)/diméthylsulfure (387 mg, 1.88 mmol, 0.05 équ.) et 150 ml de THF sec. La solution est refroidie à $-25^{\circ}C$ et le magnésien précédemment préparé est canulé dans l'ampoule à addition. On additionne alors goutte à goutte le magnésien pour obtenir une solution brun clair puis brun foncé. Une fois l'addition terminée, l'agitation est maintenue 5 h à $-25^{\circ}C$ puis 2 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (400 ml) et 150 ml d'éther sont ajoutés et l'agitation vigoureuse est maintenue jusqu'à obtenir une phase aqueuse bleu foncé. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse est extraite avec le l'éther (3 x 150 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O 20/1) pour fournir 19.87 g d'une huile incolore (pure à 85 %).

✓ Rendement : 88 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
19	7.70-7.67	m		4
20/21	7.39-7.36	m		6
2/13/14	3.87-3.35	m	5.7	4
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12	1.49-1.11	m		23
17	1.06	s		9
23	0.91	s		9
15	0.09	s		6

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
19	135.84	1/2/3	32.77
18	134.94	4/5/6	29.71-29.54
	134.60	7/8/9	25.57
20	129.35	10/11	25.18
	129.29	12	23.19
21	127.38	23	27.00
	127.31	17	25.85
13	71.80	22	19.22
14	69.56	16	18.25
2	67.26	15	-5.35
3	39.41		

S.M. (APCI) *m/z* : 599.08 (M+H⁺, 2), 443.2 (100).

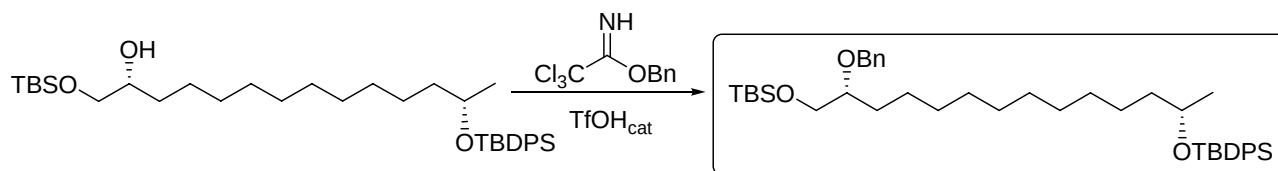
I.R. (cm⁻¹) : 3467 (l), 2927 (f), 2854 (f), 1471 (f), 1461 (f), 1427 (f), 1388, 1253 (f), 1105 (f), 1004.

HRMS (ES⁺, M+Na⁺) pour C₃₆H₆₂O₃NaSi₂, calculé 621.4135 trouvé 621.4116.

[α]_D²⁰ : pureté insuffisante.

Synthèse de : 4-062

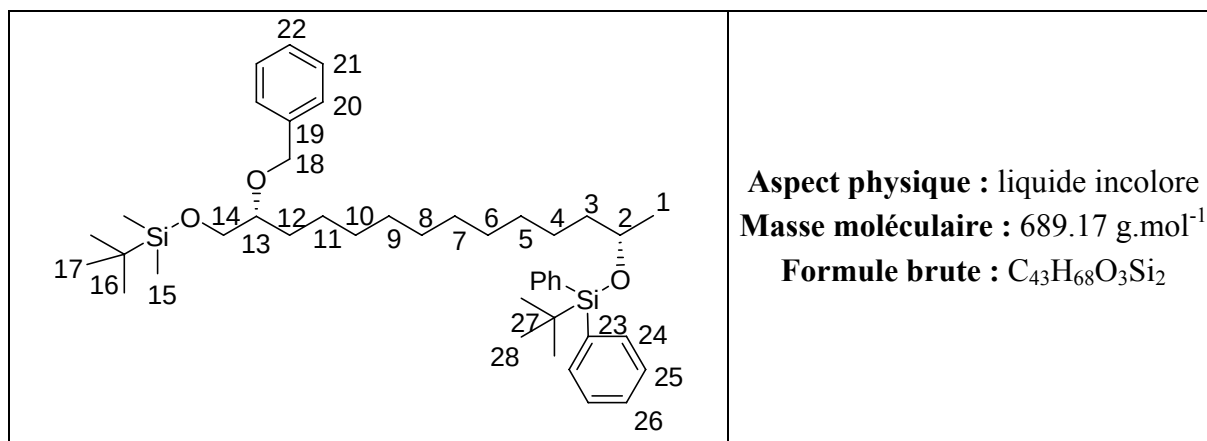
4-062



Dans un bicol de 250 ml muni d'une ampoule à addition, le produit **4-061** (5.47 g, 9.13 mmol, 1 équ.) est dissous dans le DCM (5 ml). A température ambiante, une solution de benzyl-2,2,2-trichloroacétimide (3.45 g, 13.6 mmol, 1.5 équ.) dans l'hexane (50 ml) est additionnée *via* l'ampoule à addition et l'acide triflique (136 mg, 81 µl, 0.91 mmol, 0.1 équ.) est ensuite ajouté. La solution est agitée 48 h à température ambiante. Le précipité blanc formé est éliminé par filtration et est rincé à l'hexane (100 ml). La solution est traitée par une solution

aqueuse saturée en NaHCO_3 (10 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite à l'hexane (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/Et₂O 60/1) pour fournir 5.55 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 89 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
24	7.62-7.60	m		4
20/21/22/25/26	7.34-7.23	m		11
18a	4.63	d	11.7	1
18b	4.51	d	11.7	1
2	3.75	sx	5.7	1
14a	3.63	dd	5.7/10.5	1
14b	3.52	dd	5.7/10.5	1
13	3.38	qu	5.7	1
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12	1.45-1.03	m		23
17	0.98	s		9
28	0.83	s		9
15	0.00	s		6

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

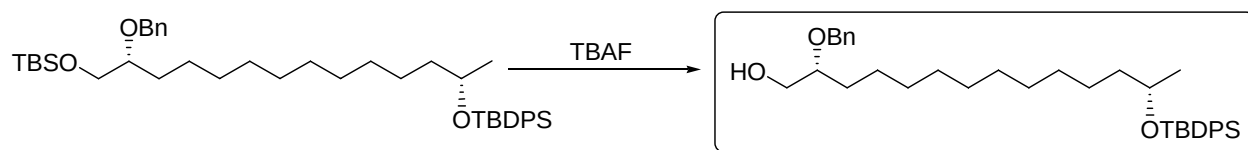
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
19	138.10	14	64.20
24	135.86	3	38.76
	135.61	1/4	30.69
20	134.77	5/6	29.56-29.38
	129.62	7/8	27.01
21	128.46	9/10	25.67
22	128.22	11	25.55
23	127.76	12	25.36
25	127.68	17	26.82
26	127.63	28	26.52
	127.39	27	18.98
13	79.66	16	18.10
18	72.08	15	-2.96
2	71.47		

I.R. (cm⁻¹): 2955 (f), 2931 (f), 2857 (f), 1769, 1463 (f), 1428, 1389, 1110 (f).

S.M. (APCI) *m/z* : 689.9 (M+H⁺, 100).

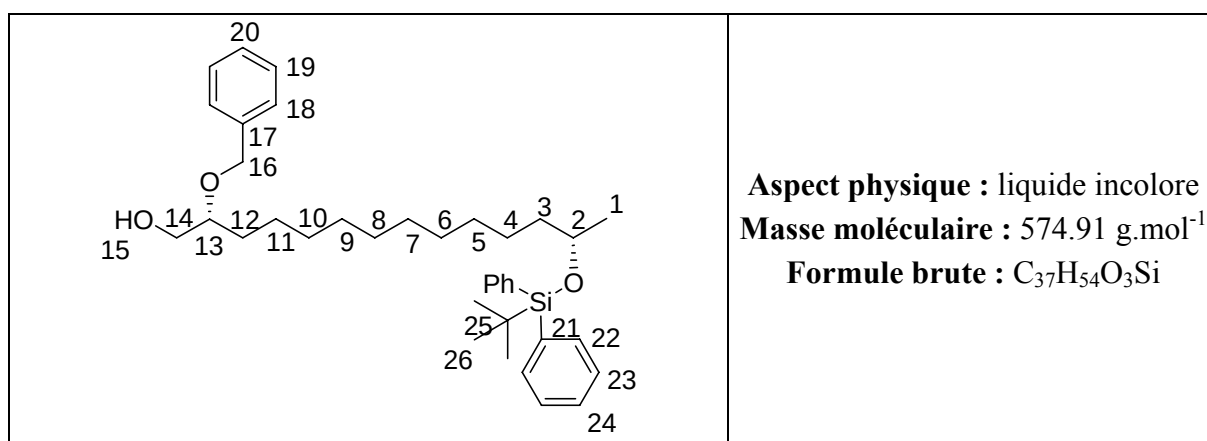
Synthèse de : 4-063

4-063



Dans un bicol de 250 ml muni d'une ampoule à addition, le produit **4-062** (5.55 g, 8.05 mmol, 1 équ.) est dissous dans le THF (100 ml). A température ambiante, une solution de 1 M de TBAF dans le THF (8.05 ml, 8.05 mmol, 1.0 équ.) est additionnée en 2 h via l'ampoule à addition. La solution est agitée 2 h additionnelles à température ambiante puis est traitée par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (50 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite à l'éther (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/ Et_2O 20/1) pour fournir 4.58 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 99 %



RMN H^1 (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
22	7.72	m		4
18/19/20/23/24	7.43-7.34	m		11
16a	4.65	d	11.4	1
16b	4.56	d	11.4	1
2	3.85	sx	5.7	1
14a	3.72	d	7.8	1
14b	3.57	d	6.6	1
13	3.54	m		1
15	2.03	sl		1
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12	1.65-1.23	m		23
26	1.07	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

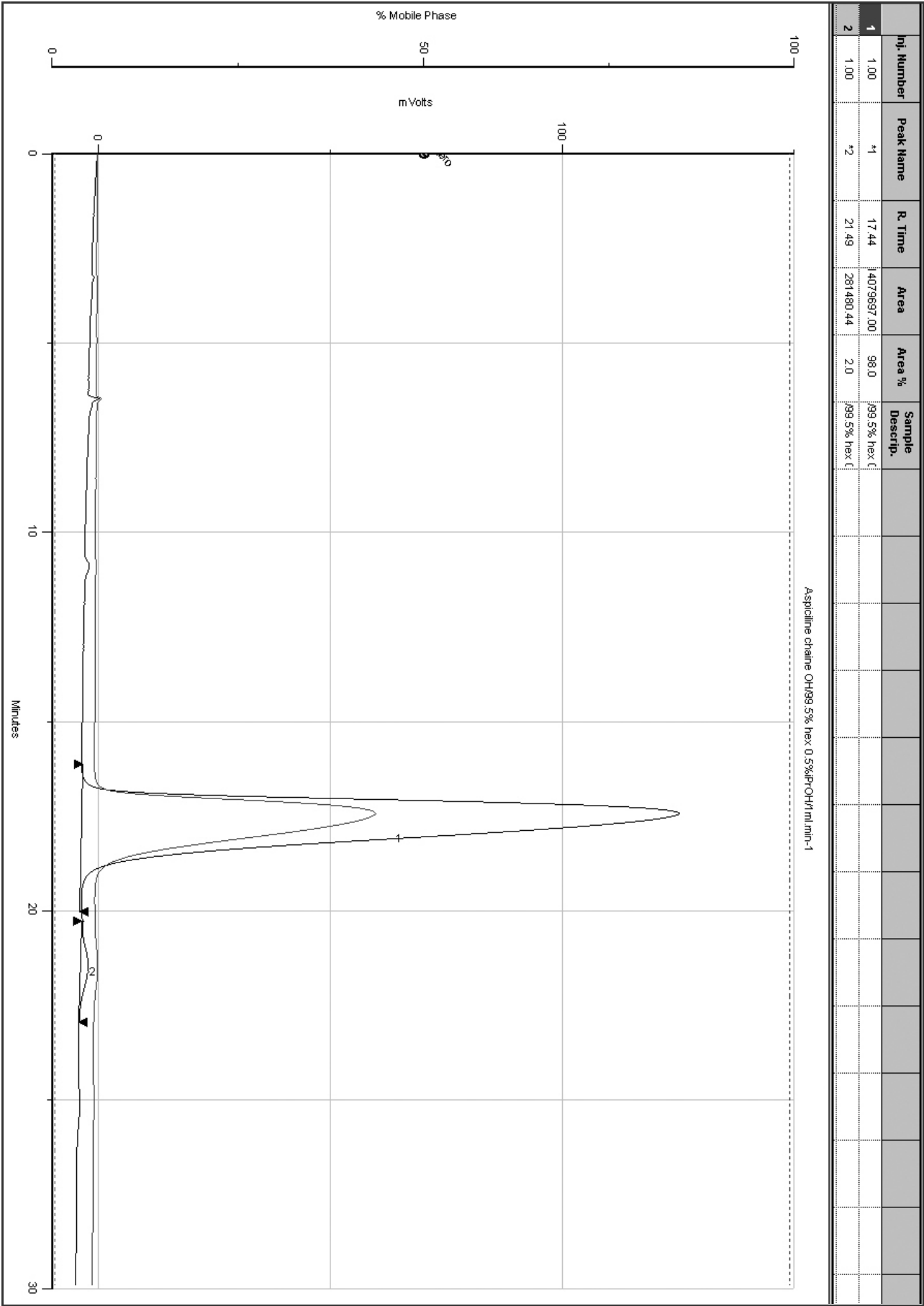
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
17	138.35	1	30.82
18	135.75	4	29.85
19	134.83	5	29.65
20	134.50	6	29.60
21	129.29	7	27.07
22	128.36	8	26.48
23	127.68	9	25.43
24	127.25	10	25.32
13	79.78	11	25.26
16	71.46	12	23.29
2	69.57	26	28.35
14	64.25	25	19.31
3	39.46		

I.R. (cm^{-1}) : 3426 (l), 2929 (f), 2854 (f), 1957, 1889, 1820, 1471, 1427, 1110 (f), 1028.

S.M. (APCI) m/z : 575.0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 50), 537.1 (50), 419.1 (100), 327.2 (100), 283.1 (100).

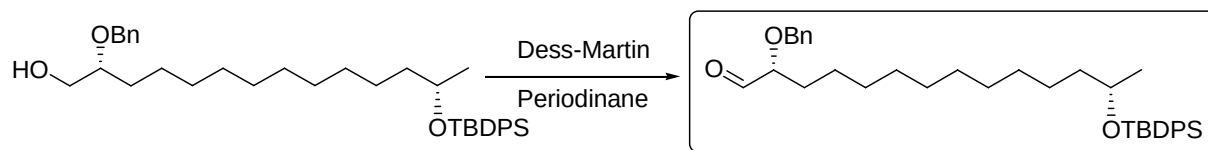
HRMS (ES^+ , $\text{M}+\text{Na}^+$) : pour $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{NaSi}$, calculé 597.3740 trouvé 597.3763.

HPLC : AD-H, Hex/*i*-PrOH 99.5/0.5, 1 ml/min, 17.44 min 98.0 %, 21.48 min 2.0 %.



Synthèse de : 4-040

4-040



Dans un monocol de 250 ml l'alcool **4-063** (6.1 g, 10.6 mmol, 1 équ.) est dissous dans 75 ml de DCM sec. Le réactif de Dess-Martin (6.74 g, 15.9 mmol, 1.5 équ.) est alors ajouté par portions et la suspension est agitée 1 h à température ambiante. Une solution aqueuse 1 M de NaOH (20 ml) est ajoutée et la solution est agitée 5 min. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 5.39 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 89 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 572.89 g.mol⁻¹ Formule brute : C₃₇H₅₂O₃Si
--	--

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14	9.66	d	1.8	1
21	7.70	m		4
17/18/19/22/23	7.42-7.33	m		11
15a	4.69	d	11.7	1
15b	4.54	d	11.7	1
2	3.84	sx	6.6	1
13	3.77	td	1.8/6.6	1
12	1.68	q	6.6	2
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11	1.50-1.21	m		21
25	1.06	s		9

R.M.N. ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

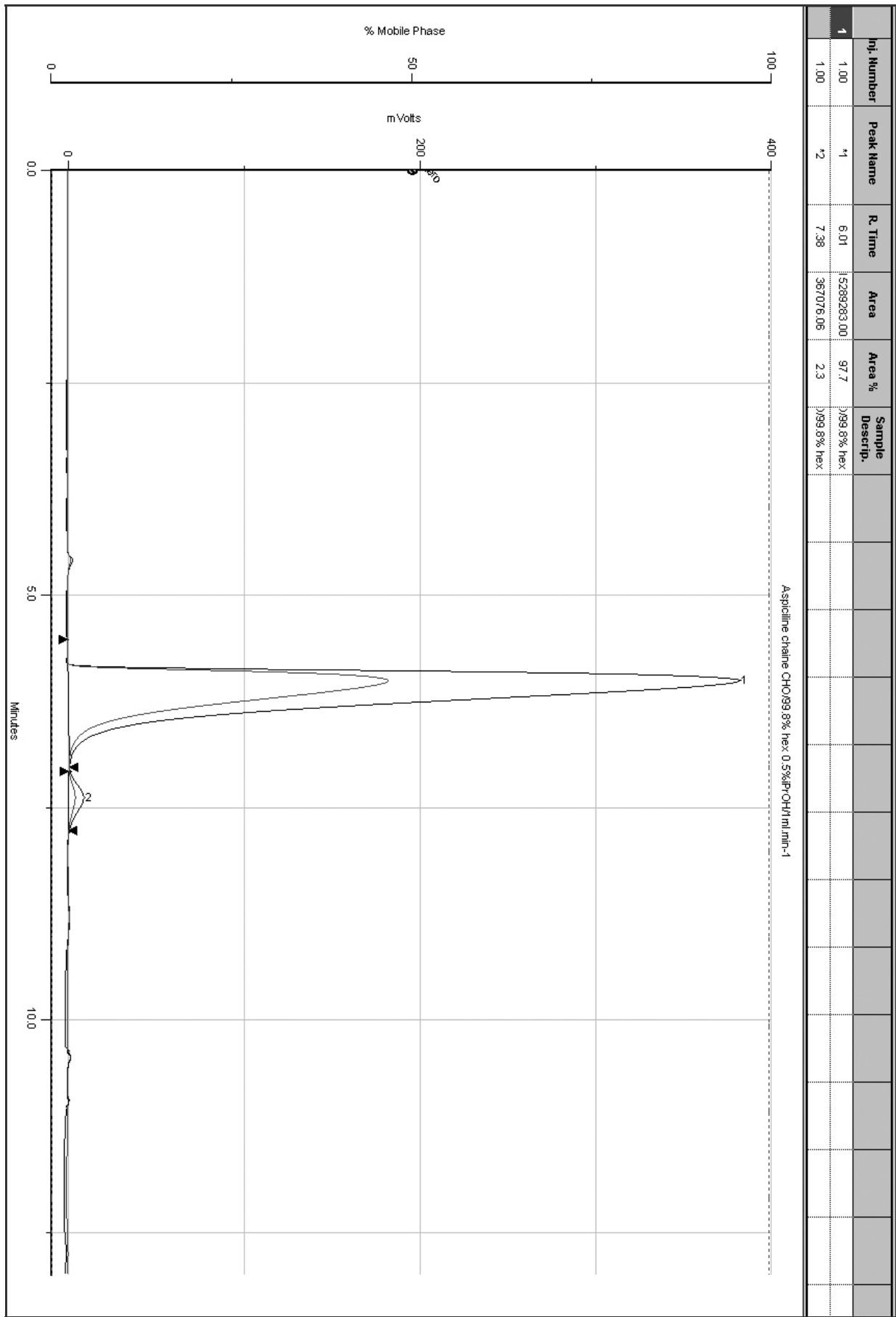
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
14	203.02	13	77.00
16	140.18	2	69.59
21	135.86	15	65.37
20	134.95	3	39.41
	134.62	1/4/5	33.89
17	129.74	6/7/8	29.57-29.04
	129.37	9/10	25.18
18	129.31	11	24.66
19	128.55	12	23.20
22	128.38	25	27.01
23	127.65	24	19.24
	127.39		

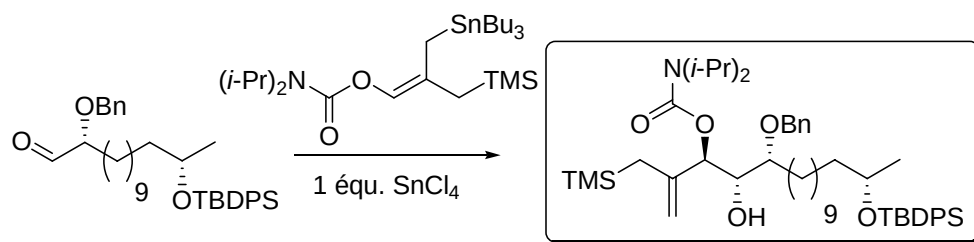
I.R. (cm⁻¹): 2927 (f), 2855 (f), 1708 (f), 1589, 1461, 1427, 1110 (f).

S.M. (APCI) m/z : 465 ($M+H^+$ -OBn, 10), 359 ($M+H^+$ -OTBDPS, 60).

A.E. pour $C_{37}H_{52}O_3Si$: Calculaté C, 77.57 %; H, 9.15 %; trouvé C, 77.52 %; H, 9.28 %

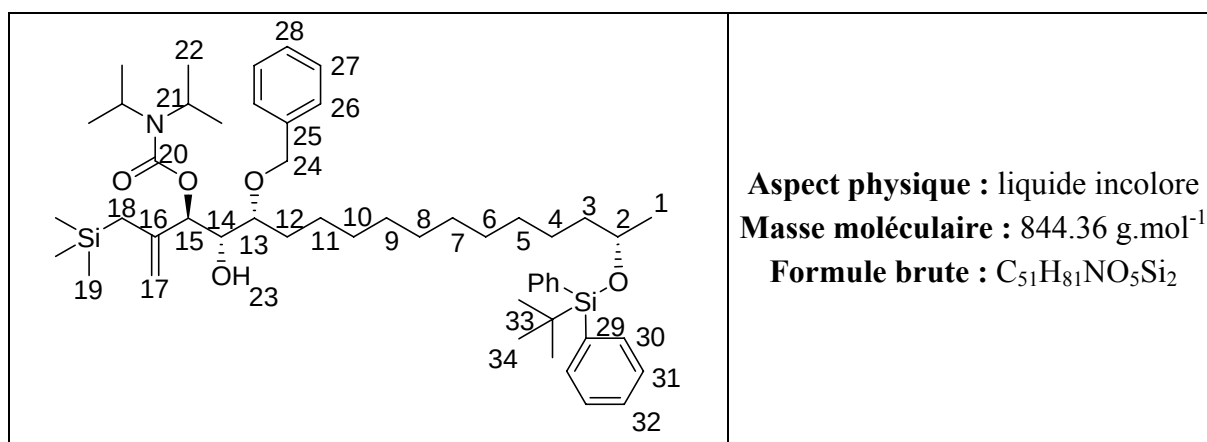
HPLC : AD-H, Hex/*i*-PrOH 99.8/0.2, 1 ml/min, 6.01 min 97.7 %, 7.38 min 2.3 %.



Synthèse de : 4-064**4-064**

Dans un bicol de 1 l muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'allylstannane **2-076** (8.04 g, 14.34 mmol, 1.05 équ.) est dissous dans du DCM (500 ml). A -78 °C, le tétrachlorure d'étain fraîchement distillé (3.72 g, 1.67 ml, 14.34 mmol, 1.05 équ.) est additionné et le milieu réactionnel est agité 1 h à -78 °C. Une solution refroidie à -78°C d'aldéhyde **4-040** (7.82 g, 13.66 mmol, 1 équ.) dans du DCM (75 ml) est additionnée rapidement et le mélange réactionnel est agité 30 min à -78 °C. Le milieu est dilué avec du DCM (150 ml) et est traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (150 ml). La phase aqueuse est séparée et est extraite avec du DCM (2 x 150 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 25/1) pour fournir 7.95 g d'alcool **4-064**.

✓ Rendement : 69 %



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
30	7.67	m		4
26/27/28/31/32	7.43-7.26	m		11
15	5.22	d	7.5	1
17a	5.05	s		1
17b	4.89	s		1
24a	4.57	d	12.1	1
24b	4.53	d	12.1	1
21	3.90	sl		2
2	3.81	sx	6.6	1
14	3.62	tl	7.5	1
13	3.50	td	1.8/6.6	1
23	2.38	dl	7.5	1
18	1.59	s		2
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12/22	1.69-1.11	m		35
34	1.05	s		9
19	0.06	s		9

R.M.N. C^{13} (125 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
20	153.71	2	69.57
16	144.32	21	45.88
25	138.21	1/3	39.47
26 27 28 29 30 31 32	135.75	4	31.18
	134.84	5	29.77
	134.51	6	29.67
	129.27	7	29.63(l)
	129.22	8	27.87
	128.22	9	26.87
	128.03	10	25.70
	127.55	11	25.26
32	127.31	12	23.27
	127.23	18	22.36
17	112.11	34	27.07
15	77.62	22	21.49-20.90
13	77.32	33	19.31
24	72.61	19	-0.95
14	72.36		

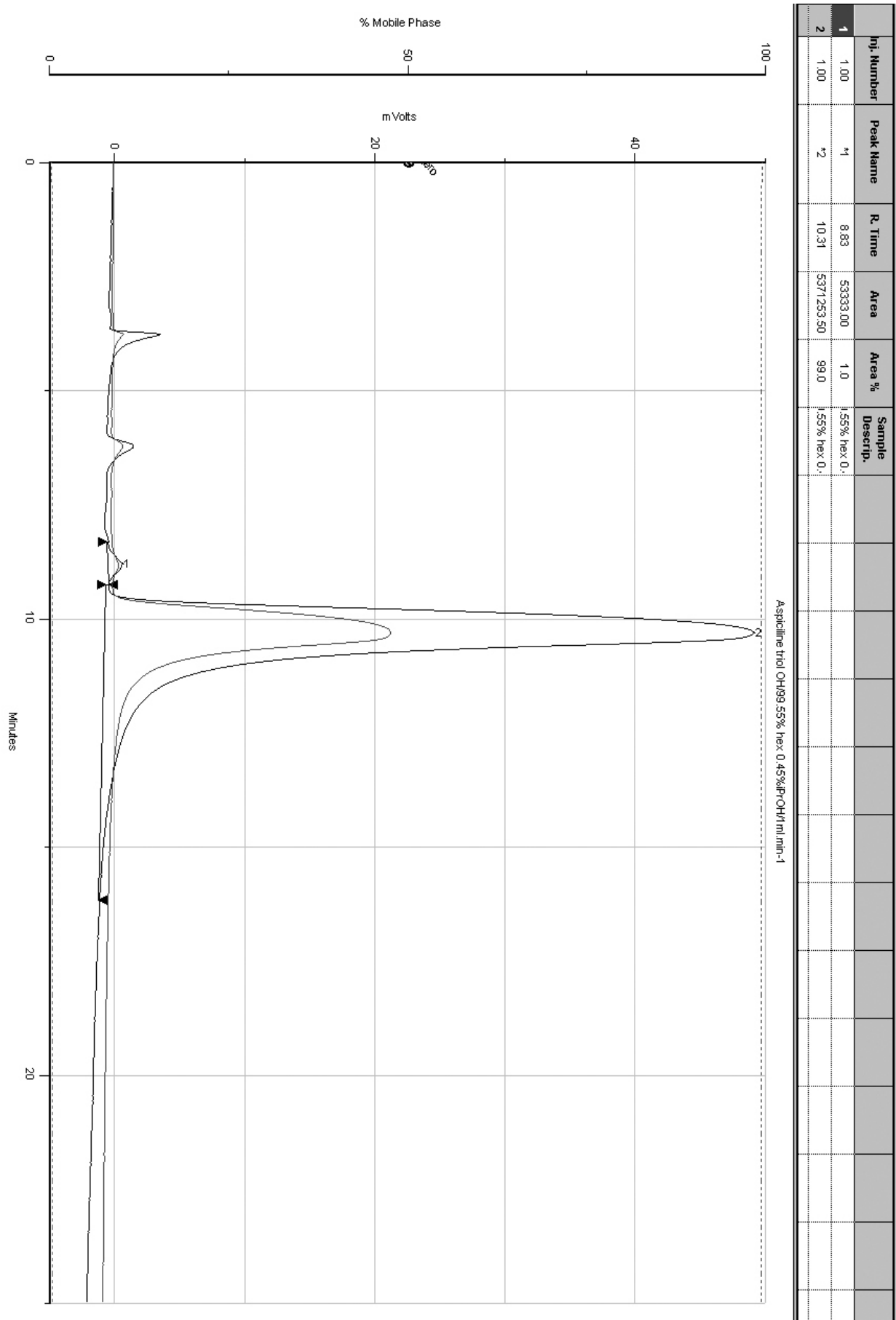
I.R. (cm^{-1}): 3553 (l), 2961(f), 2925 (f), 2856 (f), 1958, 1890, 1817, 1742, 1701 (f), 1428, 1376, 1110 (f), 1048 (f).

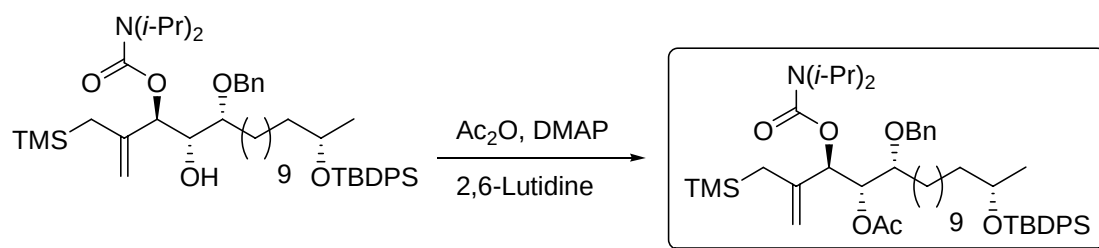
S.M. (APCI) m/z : 845.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 826.2 (25), 375.2 (10).

A.E. pour $\text{C}_{51}\text{H}_{81}\text{NO}_5\text{Si}_2$: Calculé C, 72.55 %; H, 9.67 %; N, 1.66 %. Trouvé C, 72.75 %; H, 9.57 %; N, 1.74 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -3.2 (C = 0.9, DCM)

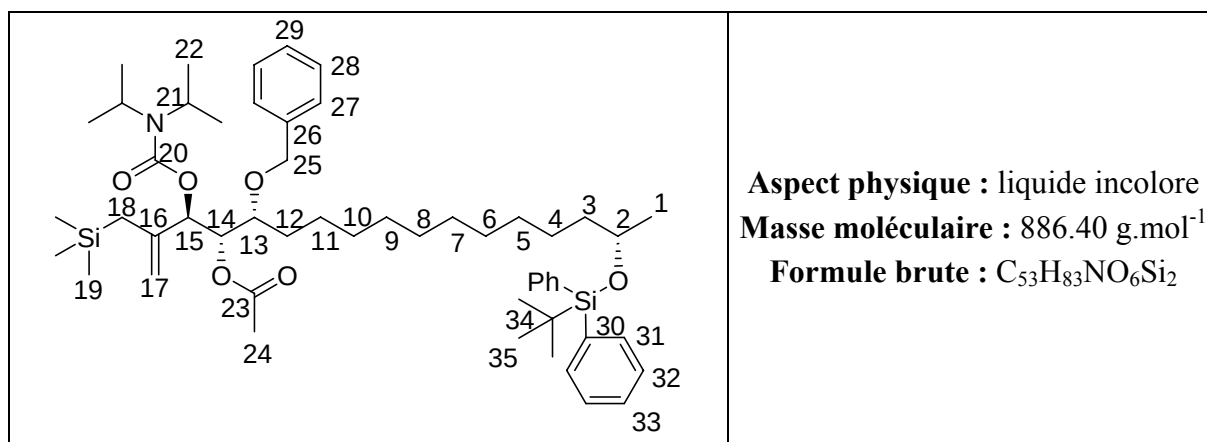
HPLC : AD-H, Hex/*i*-PrOH 99.55/0.45, 1 ml/min, 8.83 min 1.0 %, 10.31 min 99.0 %.



Synthèse de : 4-065**4-065**

Dans un monocol de 250 ml, l'allylsilane **4-064** (2.5 g, 2.96 mmol, 1.0 équ.) est dissous dans de la 2,6-Lutidine fraîchement distillée (150 ml). A température ambiante, l'anhydride acétique (604 mg, 0.559 ml, 5.92 mmol, 2.0 équ.) est additionné ainsi que quelques cristaux de DMAP. La solution est agitée 12 h à température ambiante. Le milieu est dilué par du diéthyléther (150 ml) et est traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (150 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite à l'éther (2 x 150 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse 2 M d' HCl (500 ml) puis séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/ Et_2O 10/1) pour fournir 2.62 g d'acétate **4-065**.

✓ Rendement : 99 %



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

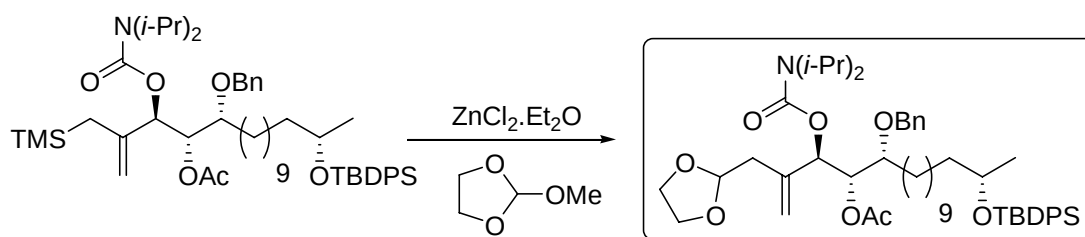
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
31	7.69	d	7.77	4
27/28/29/31/33	7.39-7.26	m		11
15	5.43	d	7.83	1
14	5.22	dd	3.45/7.83	1
17a	5.04	s		1
17b	4.85	d	0.84	1
25a	4.57	d	10.92	1
25b	4.52	d	10.92	1
21	4.60	sl		2
2	3.85	sx	5.88	1
13	3.64	td	3.45/6.3	1
24	2.03	s		3
18	1.55	s		2
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12/22	1.65-1.11	m		35
35	1.08	s		9
19	0.06	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
23	169.98	21	45.95 (l)
20	153.04	3	39.45
16	143.10	4	31.58
26	138.19	5	31.07
27	135.73	6	29.65
	134.81	7	29.60
	134.48	8	29.51
28	129.26	9	27.06
29	129.20	10	26.91
30	128.15	11	25.24
31	128.05	12	25.52
32	127.29	18	21.68
	127.22	35	27.06
17	112.33	1	23.25
13	77.48	24	21.06
15	75.34	22	21.58-20.90
14	73.38	34	19.28
25	73.20	19	-1.06
2	69.55		

I.R. (cm^{-1}) : 2959 (f), 2929 (f), 2856 (f), 1747 (f), 1704 (f), 1428, 1233, 1111, 1048.S.M. (APCI) m/z : 888.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 826.3 (60), 741.2 (20), 375.2 (15).HRMS (ES^+ , $\text{M}+\text{Na}^+$) : pour $\text{C}_{53}\text{H}_{83}\text{NO}_6\text{Si}_2$, calculé 908.5657 trouvé 908.5621. $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$: +8.1 ($\text{C} = 0.20$, DCM)**Synthèse de : 4-066**

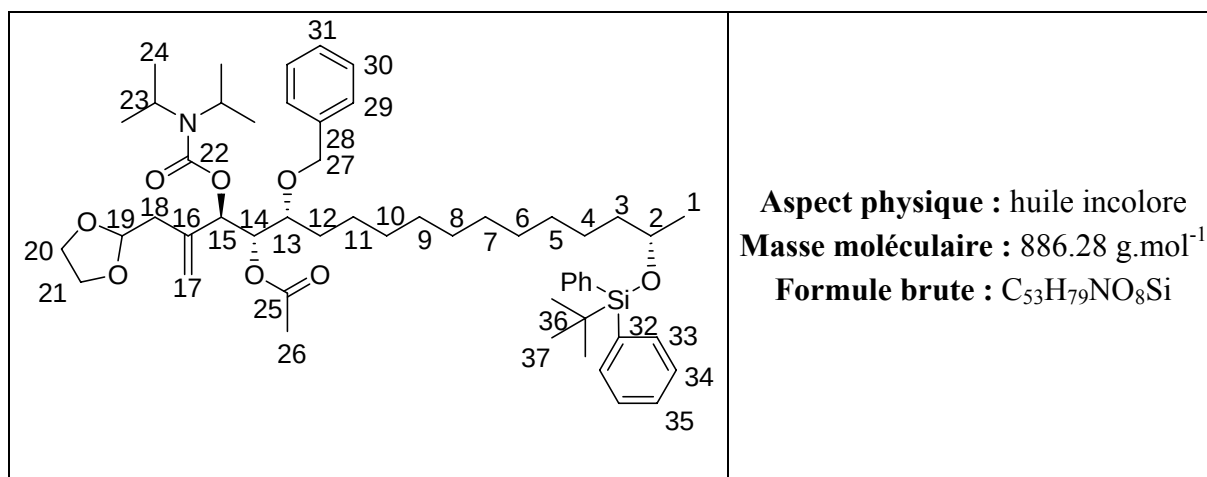
4-066



Dans un monocol de 250 ml, le 2-méthoxy-1,3-dioxolane (1.74 ml, 1.90 g, 18.3 mmol, 5 équ.) et une solution 1 M de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther (36.7 ml, 36.7 mmol, 10 équ.) sont placés à température ambiante. La solution est agitée 15 minutes puis une solution d'allylsilane **4-065** (3.25 g, 3.67 mmol, 1 équ.) dans 35 ml de DCM est ajoutée d'un coup. La réaction est portée au reflux pendant 72 h. La réaction est refroidie à 0°C et une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (25 ml) est ajoutée. Un fort dégagement gazeux se produit. La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4

puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 5/1) pour fournir 2.02 g d'une huile jaune pâle et 1.0 g de produit de départ qui peut être recyclé.

✓ Rendement : 93 % (63 % conversion)



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
33	7.86	d	7.5	4
29/30/31/34/35	7.57-7.41	m		11
15	5.66	d	8.01	1
17a	5.30	d	1.74	1
17b	5.28	s		1
14	5.25	dd	3.57/8.04	1
19	5.02	t	4.86	1
27a	4.58	d	11.13	1
27b	4.53	d	11.13	1
20	4.00-3.96	m		2
2/21/23	3.86-3.82	m		4
13	3.63	td	3.57/6.51	1
18	2.49	t	4.86	2
26	2.04	s		3
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12/24	1.67-1.10	m		35
37	1.07	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
25	170.07	27	73.12
22	153.20	13	69.57
16	140.39	20/21	64.67-64.64
28	138.23	23	45.94 (l)
29	135.82	18	39.40
	134.94	3	36.33
	134.60	4	30.83
	129.34	5	29.60
	129.28	6	29.53
32	128.27	7	29.57
33	128.09	8	29.44
34	127.57	9	25.36
	127.36	10	25.17
	127.30	11	20.94
17	117.40	12	14.18
19	103.40	37	26.99
15	77.27	1	23.17
14	74.98	36	19.21
2	73.23	24	21.31-20.60
		1	26

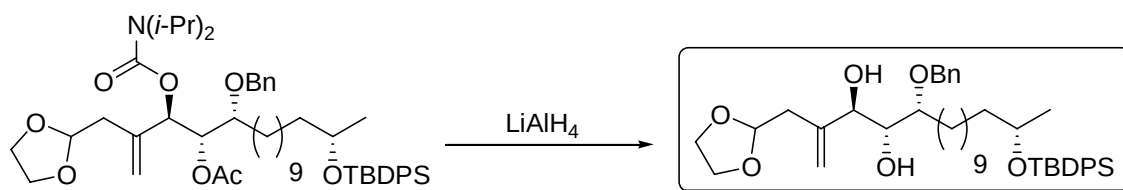
I.R. (cm⁻¹) : 2964 (f), 2929 (f), 2855 (f), 1745 (f), 1702 (f), 1454, 1428, 1369, 1301, 1233 (f), 1110, 1048 (f).

S.M. (APCI) *m/z* : 886.18 (M+H⁺,5), 826.2 (20), 741.1 (80), 375.2 (100).

HRMS (ES⁺, M+Na⁺) : pour C₅₃H₇₉NO₈NaSi, calculé 908.5473 trouvé 908.5474.

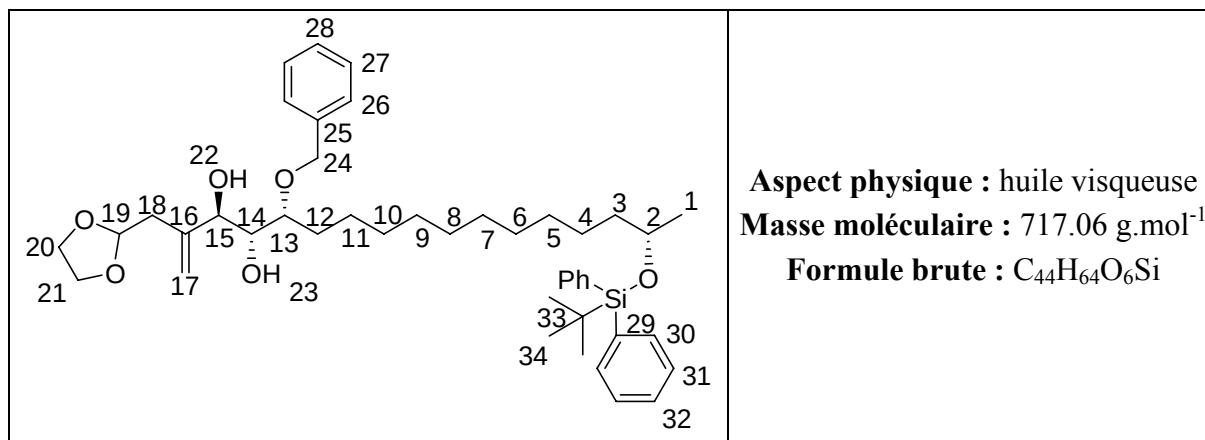
Synthèse de : 4-068

4-068



Dans un monocol de 50 ml, **4-066** (150 mg, 0.169 mmol, 1.0 équ.) est dissous dans du THF (10 ml) fraîchement distillé. Une solution de LiAlH₄ 1M dans le THF (0.846 ml, 0.846 mmol, 5 équ.) est additionnée et le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 3 h. La solution est refroidie à 0°C, diluée avec du diéthyléther (25 ml) puis une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (10 ml) est additionnée goutte à goutte. La phase aqueuse est séparée et extraite à éther (2 x 15 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (DCM/MeOH 100/2) pour fournir 72 mg de diol **4-098**.

✓ Rendement : 90 %



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
30	7.67	d	8.0	4
26/27/28/31/32	7.35-7.25	m		11
17a	5.25	s		1
17b	5.18	s		1
19	5.00	t	5.0	1
24a	4.65	d	11.5	1
24b	4.56	d	11.5	1
15	4.15	dd	5.0/8.0	1
20	4.00-3.96	m		2
21	3.88-3.85	m		2
2	3.83	sx	6.0	1
13	3.75	td	2.5/6.5	1
14	3.54	td	2.5/8.0	1
22	3.47	d	5.0	1
18	2.50	t	5.0	2
23	2.47	d	8.0	1
3	1.70	q	6.0	2
4/5/6/7/8/9/ 10/11/12	1.52-1.19	m		18
1/34	1.05	m		12

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
16	142.88	20	64.98
25	138.24	21	64.88
30	135.85	18	39.43
26 27 28 29 31 32	134.97	3	35.57
	134.64	4/5/6	30.55
	129.36	7/8	29.79-29.56
	129.30	9/10	25.80
	128.41	11	25.57
	127.97	12	25.19
	127.79	34	27.01
17	127.39	1	23.19
	127.32	33	19.23
19	117.75		
15	104.27		
14	78.67		
2	76.49		
13	72.55		
24	71.73		
	69.59		

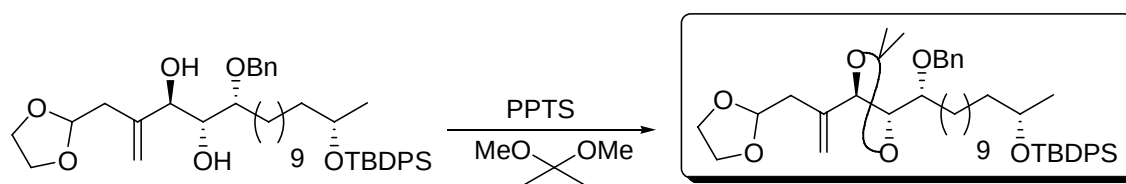
I.R. (cm^{-1}) : 2465 (l), 3070, 2927 (f), 2854 (f), 1461, 1427, 1377, 1132, 1110 (f), 1049, 1027.

S.M. (APCI) m/z : 718.0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ES^+ , $\text{M}+\text{Na}^+$) : pour $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{SiNa}$, calculé 739.4370 trouvé 739.4368

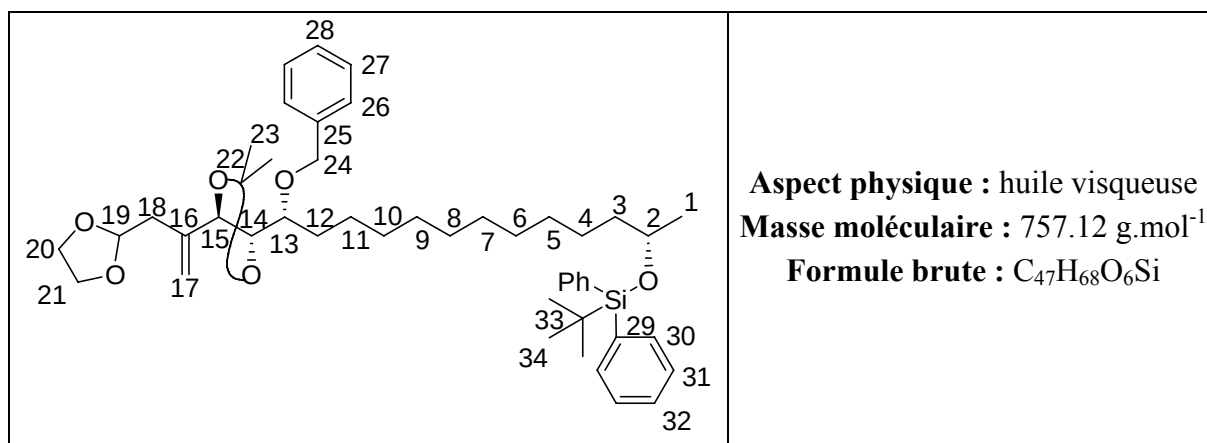
Synthèse de : 4-070

4-070



Dans un monocol de 100 ml équipé d'un réfrigérant, **4-068** (890 mg, 1.24 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM (30 ml). Du 2,2-diméthoxypropane (2.57 g, 2.5 ml, 24.8 mmol, 20 équ.) et du PPTS (20 mg, catalytique) sont ajoutés et la solution est portée au reflux pendant 3 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (25 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 25 ml) et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis évaporées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 8/1) pour fournir 891 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 95 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
30	7.61-7.58	m		4
26/27/28/31/32	7.35-7.16	m		11
17	5.12	s		2
19	4.93	dd	3.0/6.0	1
24a	4.70	d	10.5	1
15	4.51	d	6.5	1
24a	4.45	d	10.5	1
14	4.20	dd	6.5/7.8	1
20	3.90-3.85	m		2
2/21	3.77-3.71	m		3
13	3.26	m		1
18a	2.52	dd	3.0/14.4	1
18b	2.21	dd	6.0/14.4	1
23a	1.50	s		3
23b	1.27	s		3
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12	1.41-1.03	m		23
34	0.97	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

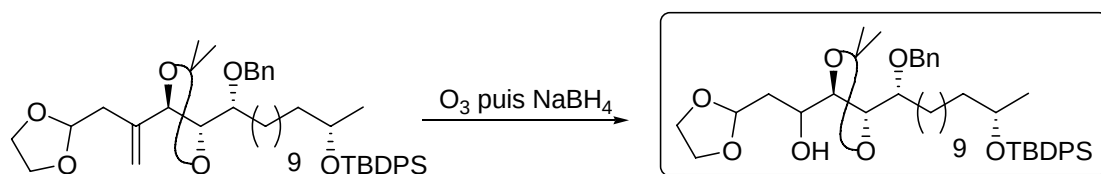
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
16	140.52	24	73.08
25	138.94	2	69.57
30	135.74	20	64.75
	134.83	21	64.69
	134.50	18	39.46
26	129.27	1/3	37.53
27	129.22	4/5	31.80
28	128.03	6/7	29.65-29.60
29	127.86	8/9	26.59
31	127.29	10	23.26
32	127.23	11	24.96
	127.19	12	21.06
17	116.90	23	25.46
22	108.45		25.26
19	103.78	34	27.07
15	81.31	33	19.29
14	81.11		
13	77.30		

I.R. (cm⁻¹) : 2928 (f), 2855, 1428, 1372, 1211, 1110 (f), 1045 (f).

S.M. (APCI) *m/z* : 649.1 (M+H⁺-PhCH₂O, 100), 411.1 (50), 369.1 (40).

Synthèse de : 4-071

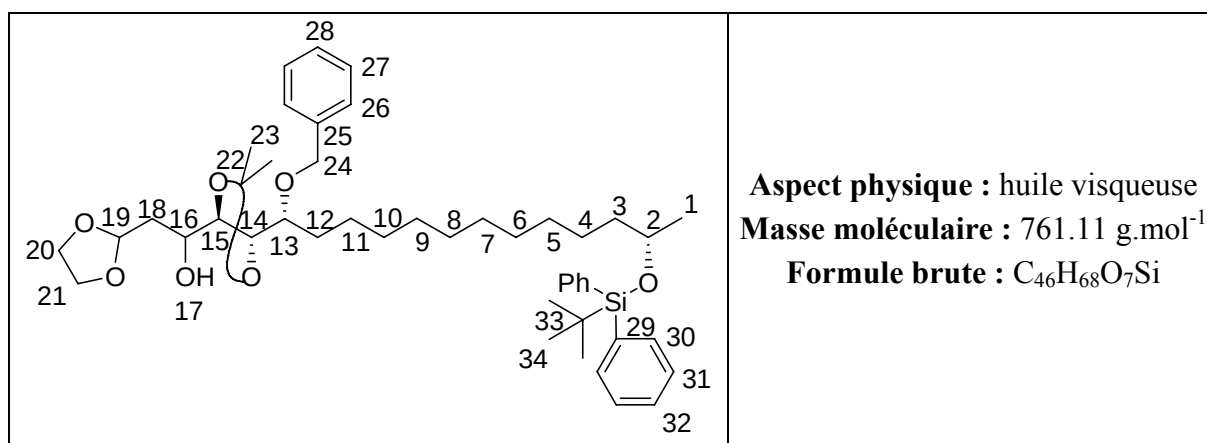
4-071



Dans un tricol de 50 ml équipé pour l'ozonolyse, **4-070** (700 mg, 0.924 mmol, 1 équ.) est dissous dans 4 ml de DCM sec et 20 ml de MeOH sec. La solution est refroidie à -78°C puis un

courant d'ozone est appliqué (10 L.min^{-1} , pos. 3) pendant 10 minutes. Le milieu est alors purgé avec de l'argon et du NaBH_4 (175 mg, 4.62 mmol, 5 équ.) est ajouté par portions. La solution est portée à 0°C et est agitée 2 h. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (15 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 15 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 5/1) pour fournir 641 mg de deux isomères.

✓ Rendement : 92 %



Diastéréoisomère majoritaire : 90 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
30	7.68-7.66	m		4
26/27/28/31/32	7.40-7.26	m		11
19	5.03	m	3.6/5.7	1
24a	4.69	d	11.4	1
24b	4.63	d	11.4	1
14	4.20	t	5.7	1
2/13/15/16/20/21	3.98-3.65	m		8
16	3.17	sl		1
18a	2.09	dd	3.0/14.4	1
18b	2.03	dd	3.9/14.4	1
23a	1.55	s		3
23b	1.38	s		3
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12	1.75-1.20	m		23
34	1.05	s		9

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
25	137.78	16	69.52
30	135.67	24	66.33
	134.76	20	64.76
	134.44	21	64.59
26	129.22	1/3	39.39
27	129.16	4/5	38.10
28	128.20	6/7	31.70
29	128.13	8/9	29.58-29.53
31	127.53	10/11	26.47
32	127.25	12	25.64
	127.18	18	23.20
22	108.41	34	27.00
19	102.53	23	25.30
2	79.56		25.19
13	79.19	33	19.24
14	76.30		
15	72.27		

Diastéréoisomère minoritaire : 10 %

RMN H^1 et R.M.N. C^{13} : Signaux trop faibles pour être interprétés.

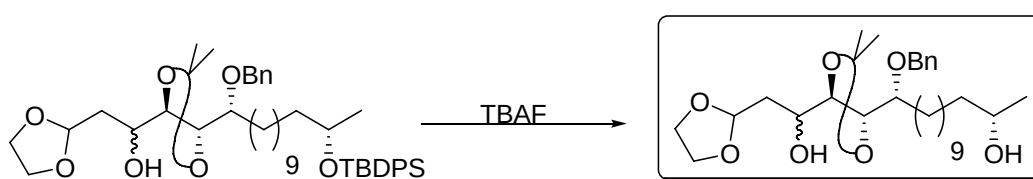
I.R. mélange (cm^{-1}) : 3422 (l), 2926 (f), 2857 (f), 1460, 1428, 1378, 1216, 1115 (f), 1039.

S.M. mélange (APCI) m/z : 761.1 ($M+H^+$, 20), 699.1 (35), 533.1 (85), 473.2 (90), 327 (100).

HRMS mélange (ES^+ , $M+Na^+$) : pour $C_{46}H_{68}O_7NaSi$, calculé 783.4632 trouvé 783.4605.

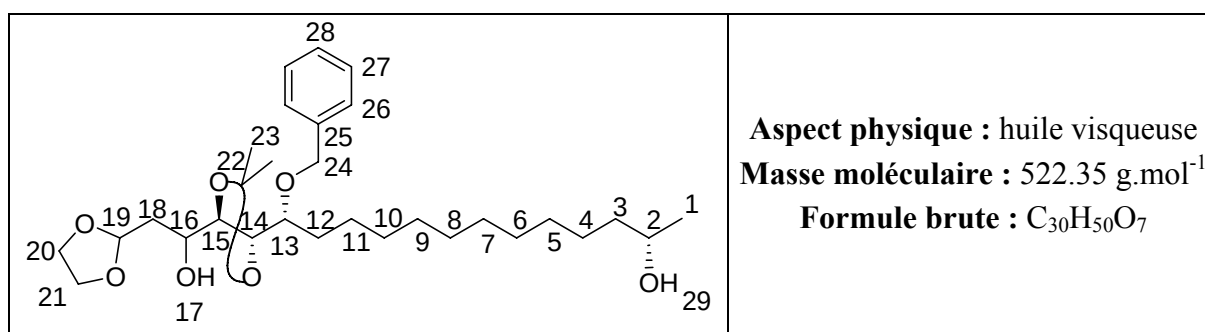
Synthèse de : 4-072

4-072



Dans un monocol de 100 ml, l'acétal **4-071** (641 mg, 0.842 mmol, 1.0 équ.) est dissous dans 25 ml de THF. Une solution de TBAF 1 M dans le THF (4.21 ml, 4.21 mmol, 5 équ.) est ajoutée et le mélange est porté au reflux pendant 3 h. La solution est refroidie à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ (10 ml) est ajoutée ainsi que du diéthyléther (25 ml). Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 25 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 1/1) pour fournir 423 mg d'un mélange d'isomères.

✓ Rendement : 96 %



Diastéréoisomère majoritaire : 90 %

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
26/27/28	7.39-7.26	m		5
19	5.03	dd	2.7/5.7	1
24a	4.69	d	10.5	1
24b	4.63	d	10.5	1
13/14	4.25-4.00	m		2
2/15/16/20/21	3.97-3.74	m		5
17	3.13	d	3.6	1
18	2.11	m		2
23a	1.55	s		3
23b	1.42	s		3
1/3/4/5/6/7/8/ 9/10/11/12	1.77-1.17	m		23

R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
25	137.91	20	64.77
26	128.54	21	64.61
27	128.30	1/3	39.21
28	127.62	4/5	38.08
22	108.49	6/7	31.65
19	102.61	8/9	29.75-29.44
2	79.56	10/11	26.43
13	79.23	12/18	25.24
14	76.33	1	23.31
15	72.27	23	25.66
16	68.09		25.57
24	66.35		

Diastéréoisomère minoritaire : 10 %

RMN H^1 et **R.M.N. C^{13}** : Signaux trop faibles pour être interprétés.

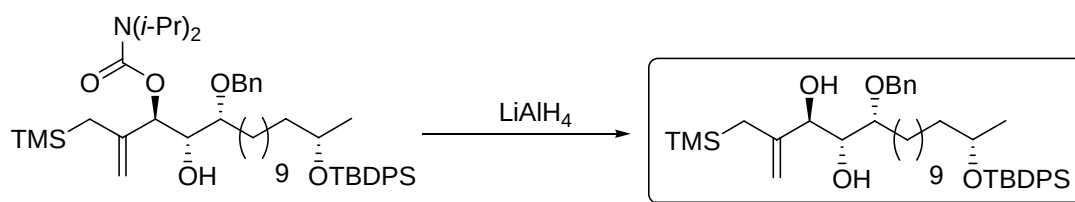
I.R. mélange (cm^{-1}) : 3448 (l), 2925 (f), 2853 (f), 1457, 1365, 1244, 1216, 1123 (f), 1057.

S.M. mélange (APCI) m/z : 522.8 ($M+H^+$, 40), 460.8 (50), 385.0 (90), 282.1 (100).

HRMS mélange (ES^+ , $M+Na^+$) : pour $C_{30}H_{50}O_7NaSi$, calculé 545.3454 trouvé 545.3462

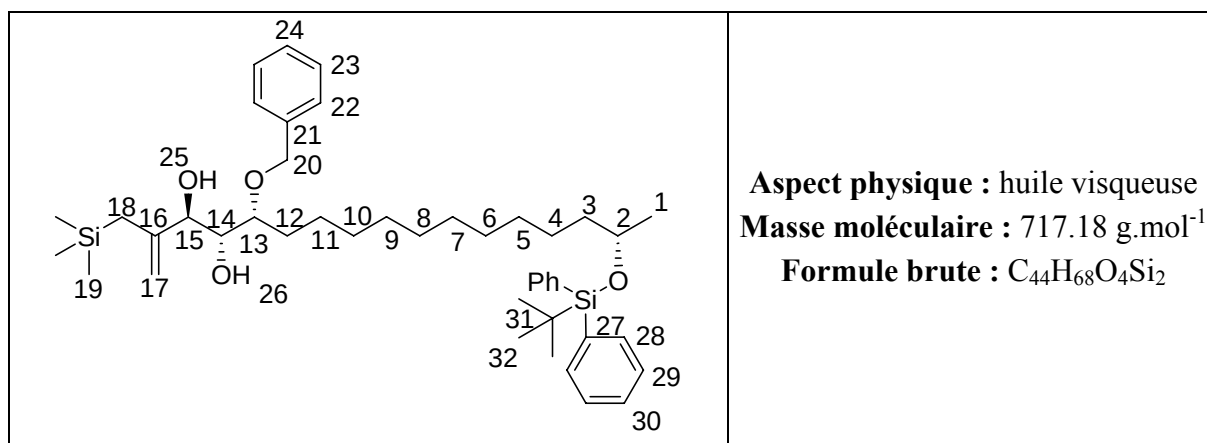
Synthèse de : 4-075

4-075



Dans un monocol de 500 ml, l'allylsilane **4-064** (5.0 g, 5.92 mmol, 1.0 équ.) est dissous dans du THF (150 ml) fraîchement distillé. Une solution de $LiAlH_4$ 1M dans le THF (29.6 ml, 29.6 mmol, 5 équ.) est additionnée et le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 3 h. La solution est refroidie à $0^\circ C$, diluée avec du diéthyléther (150 ml) puis une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (100 ml) est additionnée goutte à goutte. La phase aqueuse est séparée et extraite à éther (2 x 150 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 2/1) pour fournir 4.20 g de diol **4-075**.

✓ Rendement : 99 %



RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
28	7.71-7.67	m		4
22/23/24/29/30	7.44-7.30	m		11
17a	4.99	s		1
17b	4.81	s		1
20a	4.65	d	11.01	1
20b	4.45	d	11.01	1
15	4.13	tl	5.73	1
2	3.86	sx	5.88	1
13/14	3.69	m		2
25	3.07	dl	6.57	1
26	2.53	dl	7.95	1
3/4/5/6/7/8/9/10/11/12/18	1.75-1.1	m		22
1	1.06	d	5.88	3
32	1.05	s		9
19	0.05	s		9

R.M.N. C¹³ (125 MHz, CDCl₃) :

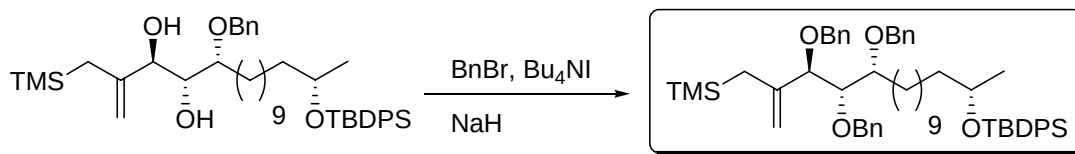
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
16	146.90	2	71.78
21	137.80	13	70.95
28	135.84	20	69.58
22 23 24 27 29 30	134.95	18	39.41
	134.63	1/3/4	29.94
	129.35	5/6	29.75-29.54
	129.29	7/8	25.60
	128.51	9/10	25.18
	128.04	11	23.18
	127.95	12	22.88
	127.37	31	19.23
	127.31	32	27.00
17	108.83	19	-1.30
15	78.90		
14	77.39		

S.M. (APCI) *m/z* : 717.3 (M+H⁺,100), 713.3 (60), 461.16 (55).

I.R. (cm⁻¹) : 3463 (l) 2925 (f), 2854 (f), 1461, 1427, 1247, 1110, 1066.

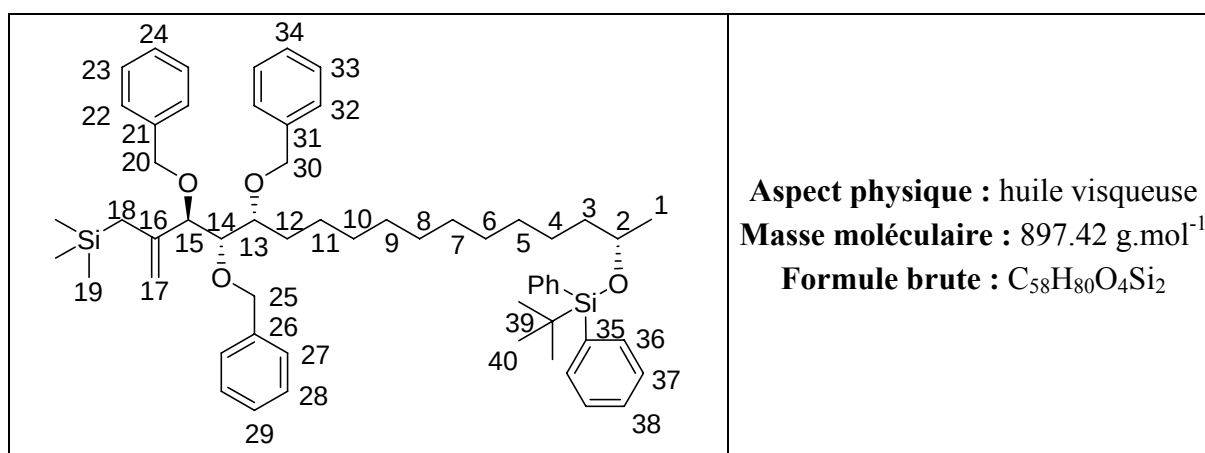
[α]_D²⁰ : -2.4 (C = 0.80, DCM)

HRMS (ES⁺, M+Na⁺) pour C₄₄H₆₈O₄NaSi₂, Calculé 739.4553 Trouvé 739.4549.

Synthèse de : 4-076**4-076**

Dans un monocol de 250 ml, l'allylsilane **4-075** (1 g, 1.39 mmol, 1.0 équ.) est dissous dans du THF (25 ml) fraîchement distillé. Le bromure de benzyle (12.5 ml) est additionné ainsi que l'iodure de tétrabutylammonium (50 mg, catalytique). La solution est refroidie à 0°C puis le NaH 60% dans l'huile minérale (111 mg, 2.78 mmol, 2.0 équ.) est ajouté par portions. La solution est agitée 12 h à 0°C puis est diluée avec du diéther (50 ml) et une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (50 ml) est additionnée. La phase aqueuse est séparée et est extraite avec du diéther (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 30/1) pour fournir 985 mg de **4-076**.

✓ Rendement : 79 %



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
36	7.65	m		4
22/23/24/27 /28/29/32/ 33/34/37/38	7.41-7.25	m		21
17a	5.11	s		1
17b	4.99	s		1
20a	4.58	d	11.0	1
25/30	4.53-4.45	m		4
15/20b	3.90	m		2
2	3.80	sx	6.0	1
13	3.61	td	3.5/6.5	1
14	3.56	dd	3.5/7.5	1
18	1.48	s		2
1/3/4/5/6/7/8/ 9/10/11/12	1.58-1.10	m		23
40	1.02	s		9
19	0.05	s		9

R.M.N. ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
16	141.89	13	80.56
21	139.21	14	80.01
26	138.58	15	77.62
31	138.50	2	74.16
36	135.84	20	72.82
22	134.90	25	70.25
23	134.72	30	69.64
24	129.48	3	36.71
27	129.25	4/5	31.15
28	128.11	6/7	29.81
29	128.08	8/9	29.62 (l)
32	127.95	10	29.54
33	127.65	11	25.92
34	127.44	12	25.21
35	127.30	18	24.12
37	127.20	1	23.21
38	127.14	40	27.01
17	112.16	39	19.24
		19	-1.02

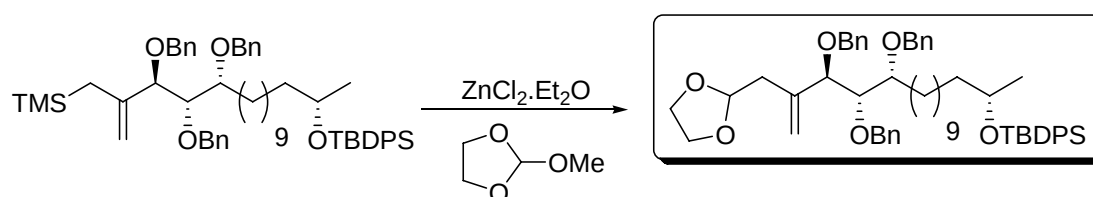
S.M. (ESI) m/z : 897.9 (M^+ , 15), 789.3 ($\text{M}^+ - \text{PhCH}_2\text{O}$, 100).

I.R. (cm^{-1}) : 2932 (f), 2850 (f), 1485, 1454, 1419, 1356, 1142, 1110 (f), 1089 (f), 1055, 1005.

HRMS (ES^+ , $\text{M} + \text{Na}^+$) pour $\text{C}_{58}\text{H}_{80}\text{O}_4\text{NaSi}_2$, calculé 919.5493 trouvé 919.5491

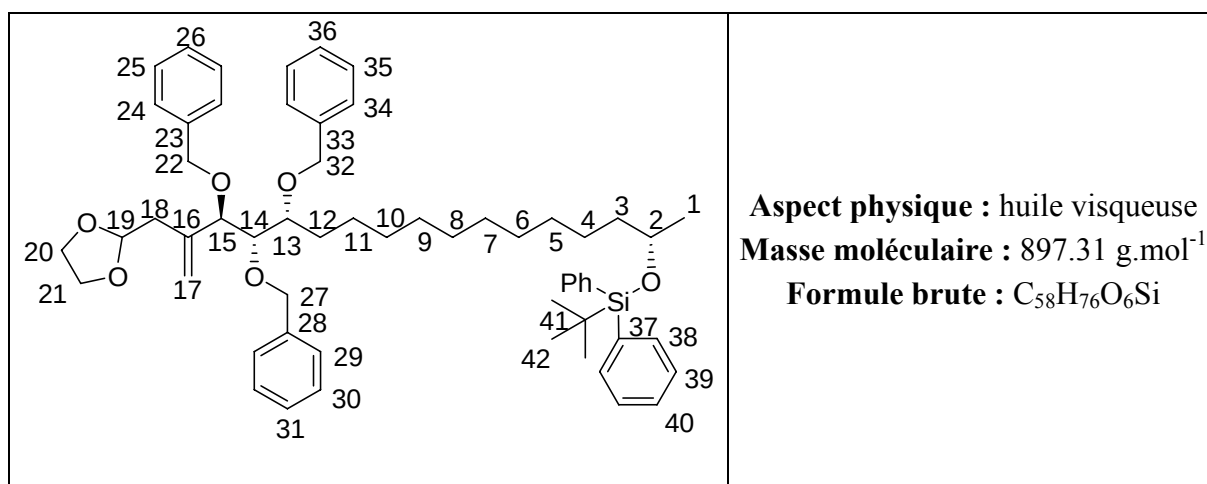
Synthèse de : 4-082

4-082



Dans un monocol de 250 ml, sont placés, à température ambiante, le 2-méthoxy-1,3-dioxolane (0.637 ml, 695 mg, 6.68 mmol, 5 équ.) et une solution 1 M de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther (13.3 ml, 13.3 mmol, 10 équ.). La solution est agitée 15 minutes puis une solution d'allylsilane **4-076** (1.2 g, 1.33 mmol, 1 équ.) dans 15 ml de DCM est ajoutée d'un coup. La réaction est portée au reflux pendant 72 h. La réaction est refroidie à 0°C et une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (25 ml) est ajoutée. Un fort dégagement gazeux se produit. La phase aqueuse est séparée et est extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 795 mg d'une huile jaune pâle et 396 mg de produit de départ qui peut être recyclé.

✓ Rendement : 99 % (conversion 67 %)



RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
38	7.65	m		4
24/25/26/29/ 30/31/34/35/ 36/39/40	7.41-7.25	m		21
17a	5.36	s		1
17b	5.33	s		1
19	5.06	t	5.0	1
27a	4.65	d	11.0	1
22/27b/32a	4.53-4.45	m		4
15/32b	4.12	m		2
20	3.94	m		2
2/21	3.80	m		3
13	3.65	td	3.5/6.5	1
14	3.51	dd	3.5/7.5	1
18a	2.59	dd	5.5/15.0	1
18b	2.49	dd	4.0/15.0	1
1/3/4/5/6/7/8/ 9/10/11/12	1.58-1.10	m		23
42	1.02	s		9

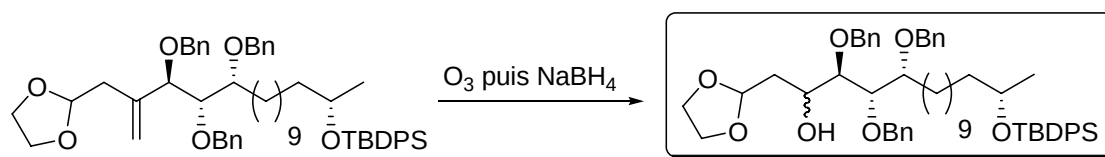
R.M.N. C¹³ (125 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
16	142.29	13	81.98
23	139.15	14	81.80
28	138.61	15	79.24
33	138.51	2	74.16
37	135.84	22	72.66
24	134.95	27	70.01
25	134.61	32	69.59
26	129.36	20	64.75
29	129.30	21	64.63
30	128.18	18	39.43
31	128.10	3	36.89
34	127.84	1	31.15
35	127.68	4/5	29.82
36	127.39	6/7	29.63 (l)
38	127.32	8/9	29.58
39	127.23	10	25.92
40	127.12	11	25.21
17	117.16	12	23.21
19	103.76	42	27.02
		41	19.24

S.M. (ESI) *m/z* : 897.7 (M⁺, 5), 789.1 (M⁺-PhCH₂O, 100), 681.1 (15), 327.2 (15)

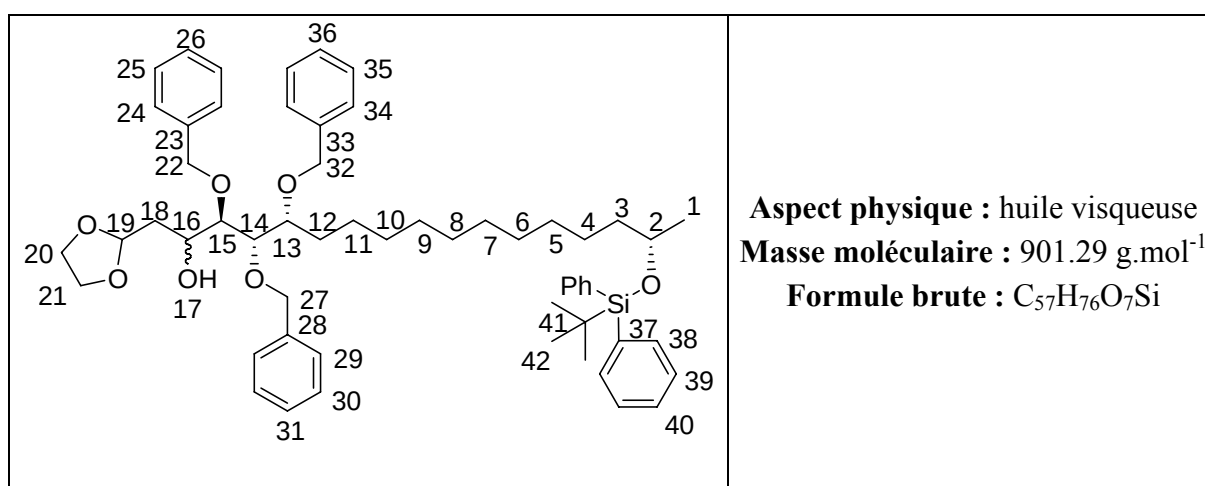
I.R. (cm⁻¹) : 2927 (f), 2854 (f), 1496, 1454, 1427, 1390, 1377, 1361, 1130, 1110 (f), 1091 (f), 1068, 1027.

HRMS (ES⁺, M+Na⁺) pour C₅₈H₇₆O₆NaSi, calculé 919.5309 trouvé 919.5309

Synthèse de : 4-083**4-083**

Dans un tricol de 50 ml équipé pour l'ozonolyse, **4-082** (1.83 g, 2.03 mmol, 1 équ.) est dissous dans 10 ml de DCM sec et 10 ml de MeOH sec. La solution est refroidie à -78°C puis un courant d'ozone est appliqué ($10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, pos. 3) pendant 25 minutes. Le milieu est alors purgé avec de l'argon et le NaBH_4 (387 mg, 10.1 mmol, 5 équ.) est ajouté. La solution est portée à 0°C et est agitée 2 h. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (15 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 15 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 2/1) pour fournir 1.61 g d'un mélange d'isomères.

✓ Rendement : 88 %



Diastéréoisomère majoritaire :
RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
38	7.72-7.68	m		4
24/25/26/29 /30/31/34/ 35/36/39/40	7.41-7.25	m		21
19	5.01	dd	3.93/5.76	1
22a/22b	4.84	d	11.16	1
27a/27b	4.74	d	11.16	1
32a	4.64	m		3
32b	4.55	d	11.49	1
16	4.21	ddl	2.61/8.82	1
2/13/14/20/21	3.99-3.64	m		7
15	3.59	dd	1.32/5.28	1
17	3.48	sl		1
18a	2.14	ddd	3.93/8.82/13.92	1
18b	1.82	ddd	3.99/5.76/13.92	1
1/3/4/5/6/7/8/ 9/10/11/12	1.61-1.17	m		23
42	1.07	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
23	138.76	22	74.96
28	138.21	27	73.13
33	138.02	32	71.99
38	135.85	2	69.59
24	134.95	16	67.85
25	134.63	20	64.77
26	129.36	21	64.65
29	129.30	18	39.43
30	128.32	3	38.24
31	128.26	4	30.59
34	128.08	5	29.76
35	127.98	6/7/8	29.63(l)
36	127.81	9/10	29.59(l)
37	127.71	11	25.51
39	127.39	12	25.21
40	127.32	42	27.01
19	102.87	1	23.20
13	81.22	41	19.24
14	79.58		
15	79.11		

Diastéréoisomère minoritaire :
RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
38	7.72-7.68	m		4
24/25/26/29 /30/31/34/ 35/36/39/40	7.41-7.25	m		21
19	5.07	dd	3.99/5.1	1
22a/22b	4.77	d	11.16	1
27a/27b	4.73	d	11.16	1
32a/32b	4.64-4.57	m		4
16	4.28	ddl	1.8/9.78	1
2/13/14/20/21	3.99-3.64	m		7
15	3.48	dd	2.49/5.28	1
17	3.48	sl		1
18a	2.14	ddd	1.8/3.99/14.43	1
18b	1.82	ddd	5.1/9.78/14.43	1
1/3/4/5/6/7/8/ 9/10/11/12	1.61-1.17	m		23
42	1.07	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
23	138.84	22	74.21
28	138.57	27	73.20
33	138.49	32	72.77
38	135.85	2	69.59
24	134.95	16	68.65
25	134.63	20	64.89
26	129.36	21	64.60
29	129.30	18	41.31
30	128.22	3	36.42
31	128.26	4	31.37
34	128.08	5	29.76
35	127.92	6/7/8	29.63(l)
36	127.71	9/10	29.59(l)
37	127.65	11	25.74
39	127.46	12	25.21
40	127.32	42	27.01
19	103.71	1	22.59
13	82.32	41	19.41
14	81.61		
15	79.73		

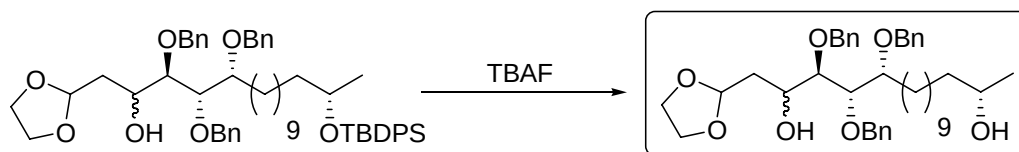
S.M. mélange (APCI) m/z : 901.9 ($M+H^+$, 45), 900.9 (M^+ , 50), 732.1 (45), 731.1 (50), 327.2 (40), 282.2 (100).

I.R. mélange (cm^{-1}) : 3425 (l), 2927 (f), 2854 (f), 1458, 1424, 1390, 1342, 1112 (f), 1033.

HRMS mélange (ES^+ , $M+Na^+$) pour $C_{57}H_{76}O_7NaSi$, calculé 923.5258 trouvé 923.5216.

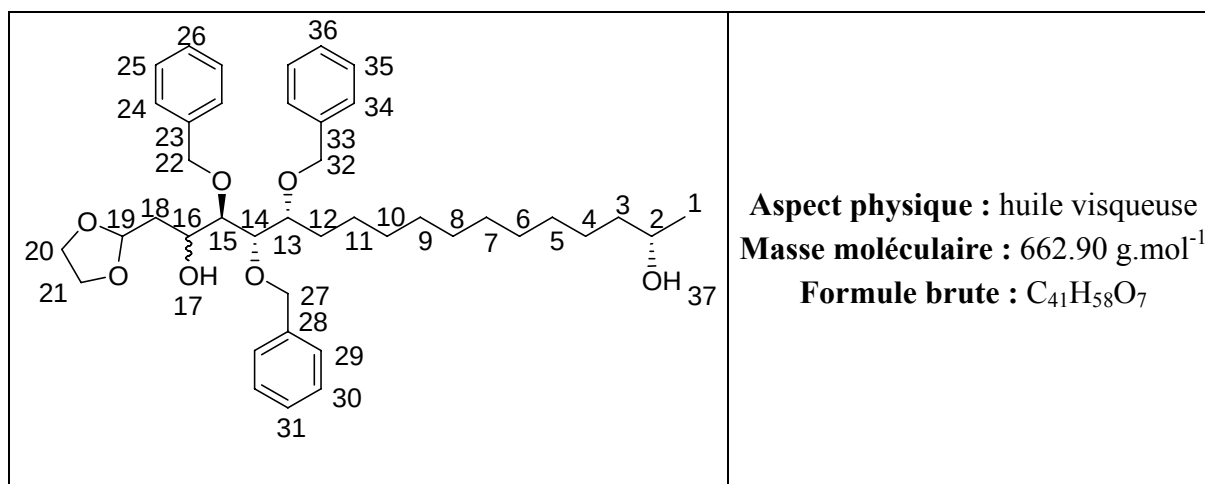
Synthèse de : 4-084

4-084



Dans un monocol de 250 ml, l'acétal **4-083** (1.61 g, 1.79 mmol, 1.0 équ.) est dissous dans 50 ml de THF. Une solution de TBAF 1 M dans le THF (4.48 ml, 4.48 mmol, 2.5 équ.) est ajoutée et le mélange est porté au reflux pendant 5 h. La solution est refroidie à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (25 ml) est ajoutée ainsi que du diéthyldéther (50 ml). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyldéther (3 x 50 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 1/2) pour fournir 1.17 g d'un mélange d'isomères.

✓ Rendement : 99 %



Diastéréoisomère majoritaire :
RMN H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
24/25/26/29/30 /31/34/35/36	7.35-7.24	m		15
19	4.98	dd	3.7/5.5	1
22a/22b 27a/27b 32a/32b	4.80	d	11.0	1
	4.70	d	11.0	1
	4.61-4.55	m		3
	4.51	d	11.5	1
16	4.18	m		1
2/14/15/20/21	3.96-3.75	m		7
13	3.65	q	6.0	1
14	3.56	dd	1.5/5.5	1
17	3.46	d	4.5	1
37	2.40	sl		1
18a	2.10	ddd	3.7/9.0/13.5	1
18b	1.79	ddd	4.0/5.5/13.5	1
1/3/4/5/6/7/8/ 9/10/11/12	1.59-1.23	m		20
1	1.17	d	6.0	3

R.M.N. C^{13} (125 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
23	138.73	32	71.94
28	138.18	16	68.07
33	137.98	2	67.82
24	128.29	20	64.75
25	128.24	21	64.63
26	128.19	18	39.31
29	128.05	3/4	38.21
30	127.96	5	30.53
31	127.78	6	29.68
34	127.69	7	29.60
35	127.62	8	29.57
36	127.43	9	29.52 (l)
19	102.74	10	29.47
13	81.16	11	25.72
14	79.56	12	25.45
15	79.06	1	23.44
22	74.92		
27	73.12		

Diastéréoisomère minoritaire :
RMN H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
24/25/26/29/30 /31/34/35/36	7.35-7.24	m		15
19	5.04	t	4.5	1
22a/22b 27a/27b 32a/32b	4.75	d	11.0	1
	4.67	d	11.0	1
	4.66-4.51	m		4
16	4.24	m		1
2/14/15/20/21	3.96-3.75	m		7
13	3.73	q	6.0	1
14	3.56	dd	1.5/5.5	1
18a	2.20	ddd	1.5/4.5/14.5	1
18b	1.79	ddd	4.5/9.5/14.5	1
1/3/4/5/6/7/8/ 9/10/11/12	1.59-1.23	m		20
1	1.17	d	6.0	3

R.M.N. C^{13} (125 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
23	138.32	22	74.19
28	138.18	27	73.16
33	137.98	32	72.73
24	128.29	16	68.61
25	128.24	2	67.82
26	128.19	20	64.86
29	128.05	21	64.57
30	127.96	18	39.31
31	127.89	3/4	36.40
34	127.69	5	31.32
35	127.62	6	29.68
36	127.36	7	29.60 (l)
19	103.66	8	29.57
13	82.29	9	29.52
14	81.57	10	29.47
15	79.69	11	25.72
		12	25.45
		1	23.44

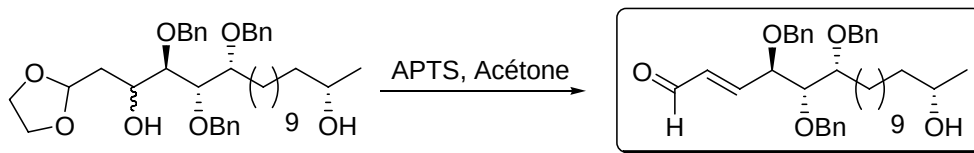
S.M. mélange (APCI) m/z : 663.4 ($M+H^+$, 100), 583.5 (80), 475.0 (25).

I.R. mélange (cm^{-1}) : 3433 (l), 2921 (f), 2856 (f), 1461, 1431, 1379, 1338, 1109 (f), 1026.

HRMS mélange (ES^+ , $\text{M}+\text{Na}^+$) pour $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{Na}$, calculé 685.4080 trouvé 685.4072.

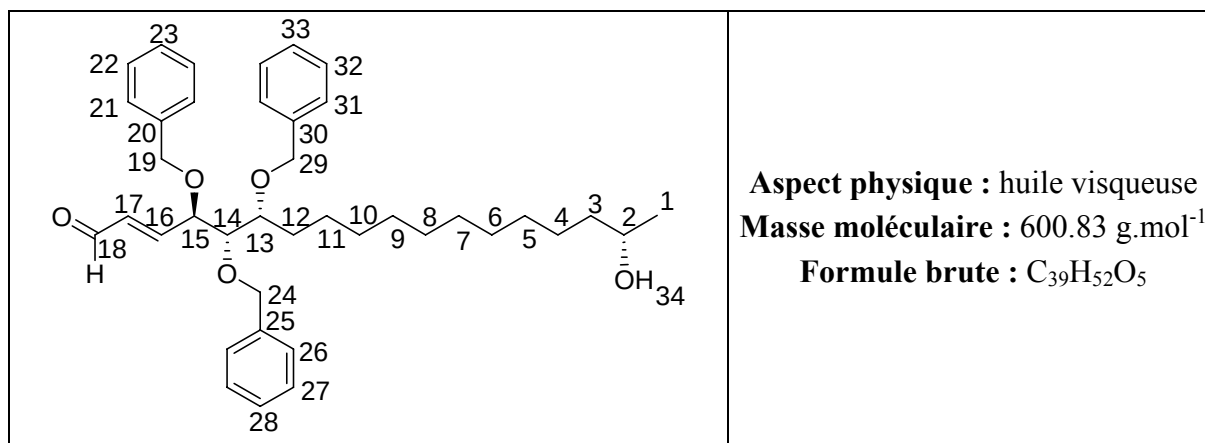
Synthèse de : 4-085

4-085



Dans un monocol de 100 ml, l'acétal **4-084** (1.0 g, 1.50 mmol, 1 équ.) est dissous dans 50 ml d'acétone sec. L'APTS préalablement séché (29 mg, 0.15 mmol, 0.1 équ.) est ajouté et la solution est agitée 2 h à température ambiante puis 2 h à 40°C. Le mélange est refroidi à température ambiante et une solution aqueuse saturée en Na_2CO_3 (20 ml) est ajoutée. La solution est diluée avec du diéthyléther (50 ml) puis est agitée vigoureusement. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 50 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 4/1) pour fournir 585 mg d'énal.

✓ Rendement : 65 %



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

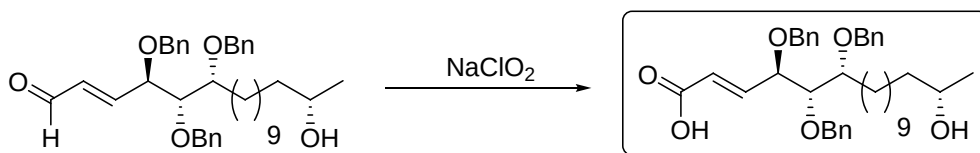
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
18	9.56	d	8.0	1
21/22/23/26/27 /28/31/32/33	7.33-7.28	m		15
16	6.98	dd	5.5/16.0	1
17	6.40	dd	8.0/16.0	1
19a	4.71	d	11.5	1
19b	4.66	d	11.5	1
24a	4.62	d	11.5	1
24b	4.55	d	11.5	1
29a	4.50	d	11.5	1
15	4.35	dd	4.5/5.5	1
29b	4.31	d	11.5	1
2	3.82	sx	6.0	1
14	3.74	t	4.5	1
13	3.56	td	4.5/6.5	1
3/4/5/6/7/8/9/ 10/11/12	1.62-1.19	m		20
1	1.20	d	6.0	3

R.M.N. C^{13} (125 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
18	193.43	3/4 5/6 7/8 9/10 11/12	39.31
16	155.04		30.35
20	138.38		29.64
25	137.87		29.59
30	137.51		29.55-29.50
17	133.23		25.71
21/22	128.39	1	23.45
23/26	128.30(l)		
27/28	127.97		
31/32	127.81		
33	127.61		
14	82.10		
13	79.14		
15	79.02		
19	74.28		
24	72.36		
29	71.55		
2	68.09		

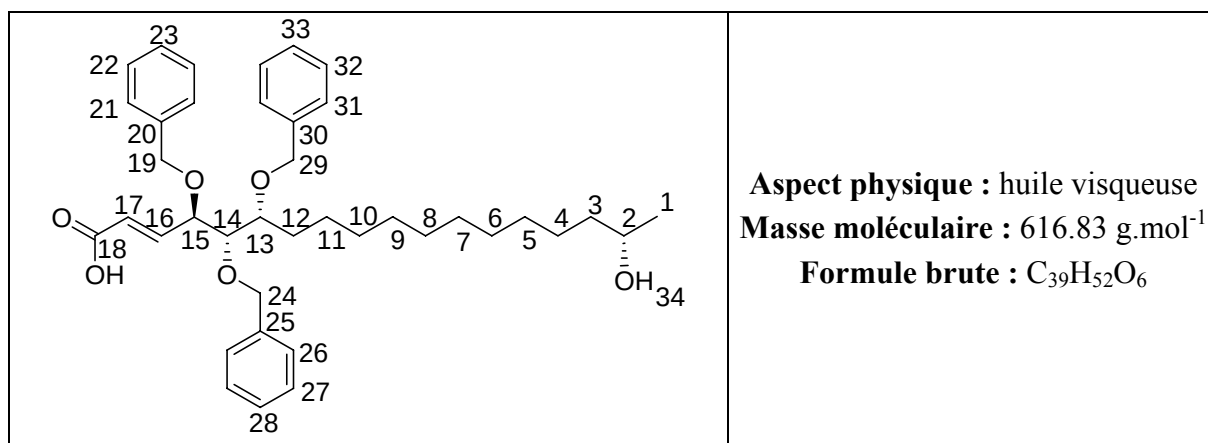
S.M. (APCI) m/z : 601.5 ($\text{M}+\text{H}^+$).I.R. (cm^{-1}) : 3379 (l), 1691 (f), 1496, 1454, 1365, 1307, 1209, 1095 (f), 1068 (f).Synthèse de : 4-087

4-087



Dans un monocol de 100 ml, l'énal **4-085** (233 mg, 0.387 mmol, 1 équ.) est dissous dans 10 ml d'un mélange *t*-BuOH/ H_2O (5/1) et 2 ml de 2-méthyle-but-2-ène sont ajoutés. Une solution aqueuse (2 ml) de NaClO_2 (105 mg, 1.16 mmol, 3 équ.) et NaH_2PO_4 (135 mg, 1.16 mmol, 3 équ.) est préparée puis est ajoutée goutte à goutte à la solution d'énal. La solution est agitée 30 min puis une solution aqueuse saturée en NaCl (25 ml) et de l'acétate d'éthyle (25 ml) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par une rapide chromatographie sur gel de silice (AE pur) pour fournir 228 mg d'acide.

✓ Rendement : 96 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
21/22/23/26/27 /28/31/32/33	7.32-7.21	m		15
16	7.13	dd	6.18/15.9	1
17	6.08	d	15.9	1
18	6.0-5.0	sl		1
19a/19b	4.65	d	11.43	1
24a/24b	4.50	d	11.43	1
29a/29b	4.50-4.40	m		4
15	4.22-4.18	m		2
2	3.75	sx	5.7	1
14	3.59	t	4.5	1
13	3.46	m		1
1/3/4/5/6/7/8/ 9/10/11/12	1.49-1.11	m		23

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
18	170.45	19	74.39
16	148.46	24	72.49
20	138.60	29	71.33
25	138.05	2	68.30
30	137.75	3	39.20
21/22	128.38-128.26	1	30.51
23/26	128.26	4	30.29
27/28	127.99	5	29.68
31/32	127.64	6	29.59
33	127.52	7	29.55
17	122.64	8	29.50
14	82.39	9	29.43
13	78.93	10	29.40
15	78.61	11	25.66
		12	23.40

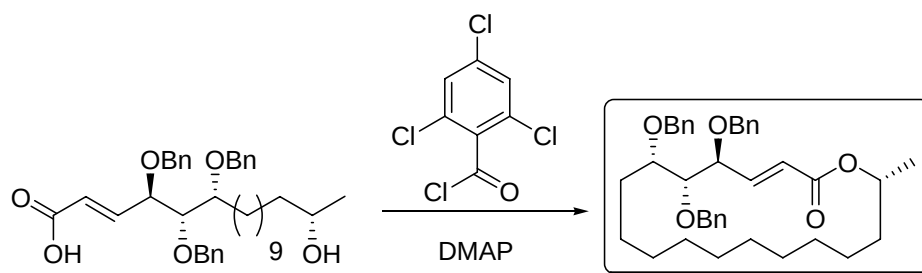
S.M. (APCI) *m/z* : 617.9 (M+H⁺, 70), 282.2 (100).

I.R. (cm⁻¹) : 3419 (l), 2925 (f), 2854 (f), 1701 (f), 1454, 1365, 1095, 1068 (f), 1027.

HRMS (ES⁺, M+Na⁺) pour C₃₉H₅₂O₆Na, calculé 639.3662 trouvé 639.3674.

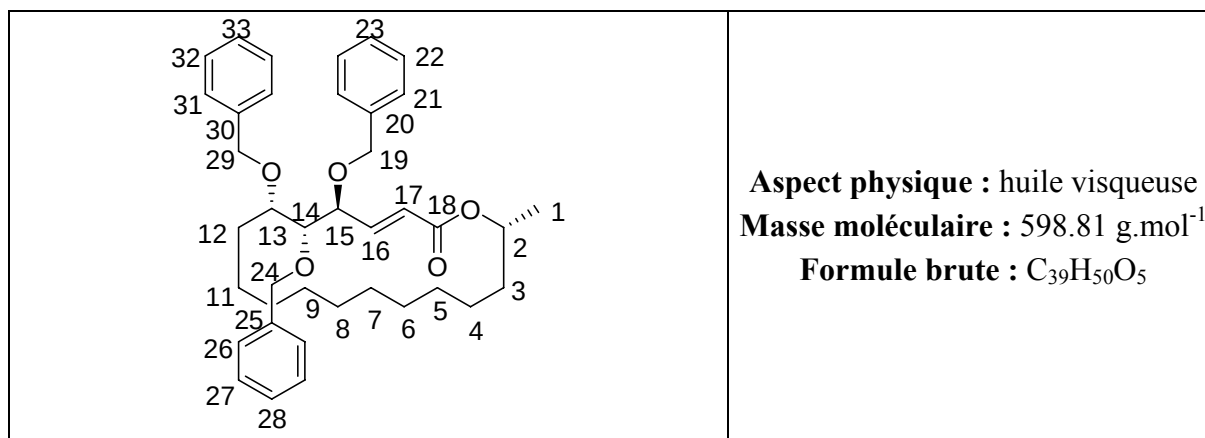
Synthèse de : 4-086

4-086



Dans un monocol de 25 ml, l'acide **4-087** (228 mg, 0.369 mmol, 1 équ.) est dissous dans 6 ml de THF sec puis la triéthylamine (195 mg, 268 μ l, 1.84 mmol, 5 équ.) est ajoutée. La solution est agitée 15 minutes puis le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl (141 mg, 90 μ l, 0.553 mmol, 1.5 équ.) est ajouté. L'agitation est maintenue 2 h à température ambiante après quoi 50 ml de toluène sec sont ajoutés. Le précipité blanc formé est filtré sous argon puis la solution est ajoutée en 2 h avec un pousse-seringue sur une solution au reflux de DMAP (235 mg, 1.92 mmol, 5 équ.) dans 50 ml de toluène. Une fois l'addition terminée, le reflux est maintenu 15 minutes puis les 2/3 du solvant sont évaporés sous pression réduite. Du diéthyléther (25 ml) et de l'eau (25 ml) sont ajoutés puis les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 25 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis sont évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 203 mg de macrocycle.

✓ Rendement : 92 %



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

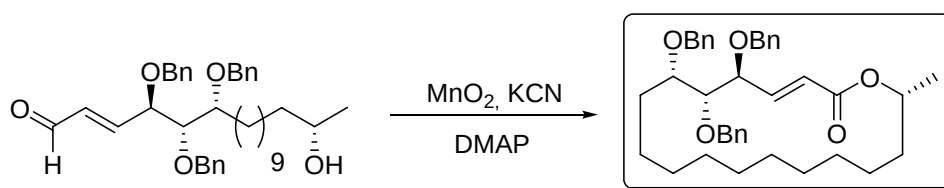
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
21/22/23/26/27 /28/31/32/33	7.32-7.21	m		15
16	7.11	dd	8.67/15.96	1
17	5.96	d	15.96	1
2	5.02	sx	5.13	1
19a	4.93	d	11.49	1
19b	4.66	d	11.49	1
24a	4.64	d	11.25	1
24b	4.57	d	11.91	1
29a	4.39	d	11.25	1
29b	4.32	d	11.91	1
15	4.12	d	8.61	1
14	3.84	dd	1.05/8.61	1
13	3.31	m		1
1/3/4/5/6/7/8/ 9/10/11/12	1.62-0.99	m		23

R.M.N. ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
18	165.43	14	79.55
16	144.05	15	78.66
20	138.93	2	74.62
25	138.68	19	74.18
30	138.18	24	71.00
21	128.35	29	70.57
22	128.27	1	35.20
23	128.20	3	31.24
26	128.13	4	29.35
27	128.00	5	28.18
28	127.99	6	28.06
31	127.85	7	27.41
32	127.53	8	26.82
33	127.39	9	26.52
17	125.34	10	25.98
13	84.23	11	23.22
		12	20.42

S.M. (APCI) m/z : 599.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 30), 282.2 (100).I.R. (cm^{-1}) : 2925 (f), 2854 (f), 1718 (f), 1454, 1361, 1242, 1176, 1089, 1066.HRMS (ES^+ , $\text{M}+\text{Na}^+$) pour $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Na}$, calculé 621.3556 trouvé 621.3563. $[\alpha]_D^{20}$: -9.1 ($C = 0.59$, DCM)**Synthèse de : 4-086**

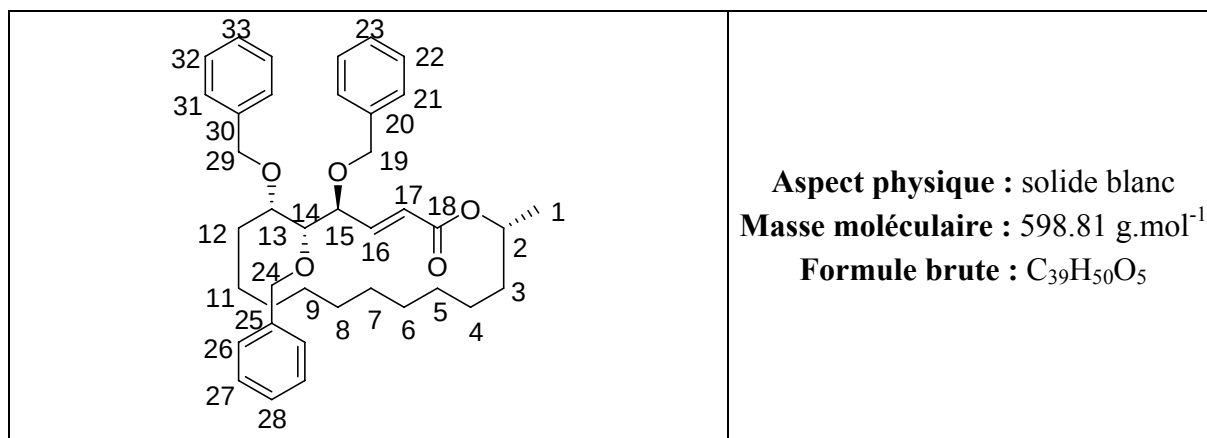
4-086



Dans un monocol de 25 ml, l'énal **4-085** (50 mg, 0.0832 mmol, 1 équ.) est dissous dans 3 ml de THF sec. Le MnO_2 (147 mg, 2.08 mmol, 25 équ.) et le KCN (27 mg, 0.416 mmol, 5 équ.) sont ajoutés et la solution est agitée 48 h à température ambiante. La solution est ensuite filtrée à travers un pad célite/silice puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 20 ml de toluène puis la solution est ajoutée en 2 h avec un pousse-seringue sur une solution au reflux de DMAP (5 équ.) dans 20 ml de toluène. Une fois l'addition terminée, le reflux est maintenu 12 h puis les 2/3 du solvant sont évaporés sous pression réduite. Du diéthyldéther (15 ml) et de l'eau (15 ml) sont ajoutés puis les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du diéthyldéther (3 x 15 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis sont

éaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 8.8 mg de macrocycle.

✓ Rendement : 18 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
21/22/23/26/27/28/31/32/33	7.32-7.21	m		15
16	7.11	dd	8.67/15.96	1
17	5.96	dd	15.96	1
2	5.02	sx	5.13	1
19a	4.93	d	11.49	1
19b	4.66	d	11.49	1
24a	4.64	d	11.25	1
24b	4.57	d	11.91	1
29a	4.39	d	11.25	1
29b	4.32	d	11.91	1
15	4.12	d	8.61	1
14	3.84	dd	1.05/8.61	1
13	3.31	m		1
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12	1.62-0.99	m		23

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

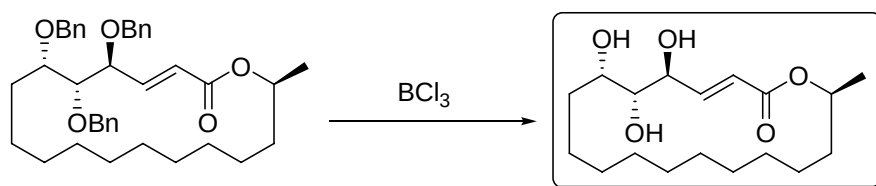
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
18	165.43	14	79.55
16	144.05	15	78.66
20	138.93	2	74.62
25	138.68	19	74.18
30	138.18	24	71.00
21	128.35	29	70.57
22	128.27	1	35.20
23	128.20	3	31.24
26	128.13	4	29.35
27	128.00	5	28.18
28	127.99	6	28.06
31	127.85	7	27.41
32	127.53	8	26.82
33	127.39	9	26.52
17	125.34	10	25.98
13	84.23	11	23.22
		12	20.42

S.M. (APCI) *m/z* : 599.1 (M+H⁺, 30), 282.2 (100).

I.R. (cm⁻¹) : 2925 (f), 2854 (f), 1718 (f), 1454, 1361, 1242, 1176, 1089, 1066.

HRMS (ES⁺, M+Na⁺) pour C₃₉H₅₀O₅Na, calculé 621.3556 trouvé 621.3563.

[α]_D²⁰ : -9.1 (C = 0.59, DCM)

Synthèse de : (+)-Aspiciline 3-001**3-001**

Dans un monocol de 50 ml, le macrocycle **4-086** (26 mg, 0.0434 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM sec (2 ml). A -78°C , une solution de BCl_3 1 M dans l'heptane (521 μl , 0.521 mmol, 12 équ.) est additionnée goutte à goutte puis le mélange est agité 11 h à -78°C . Du méthanol (0.5 ml) est ajouté lentement et l'agitation est maintenue 1 h à -78°C . Le solvant est ensuite évaporé, le résidu est repris dans du méthanol (5 ml) et le solvant est évaporé. Cette opération est répétée 3 fois. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O puis $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 100/5) pour fournir 9.8 mg de (+)-Aspiciline.

✓ Rendement : 69 %

	Aspect physique : solide blanc Masse moléculaire : $328.44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5$
--	--

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
16	6.92	dd	5.0/ 15.8	1
17	6.14	dd	1.8/ 15.8	1
2	5.08	sx	6.2	1
15	4.60	sl		1
14	3.81	m		1
13	3.60	m		1
21	3.14	sl		1
20	2.97	sl		1
19	2.37	sl		1
1/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12	1.61-1.27	m		23

R.M.N. ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
18	165.50	3	35.81
16	144.61	4	32.19
17	123.19	5	28.11
15	74.92	6	27.86
14	73.30	7	27.67
13	71.20	8	27.34
2	70.00	9	27.20
		10	26.49
		11	24.37
		12	23.71
		1	20.58

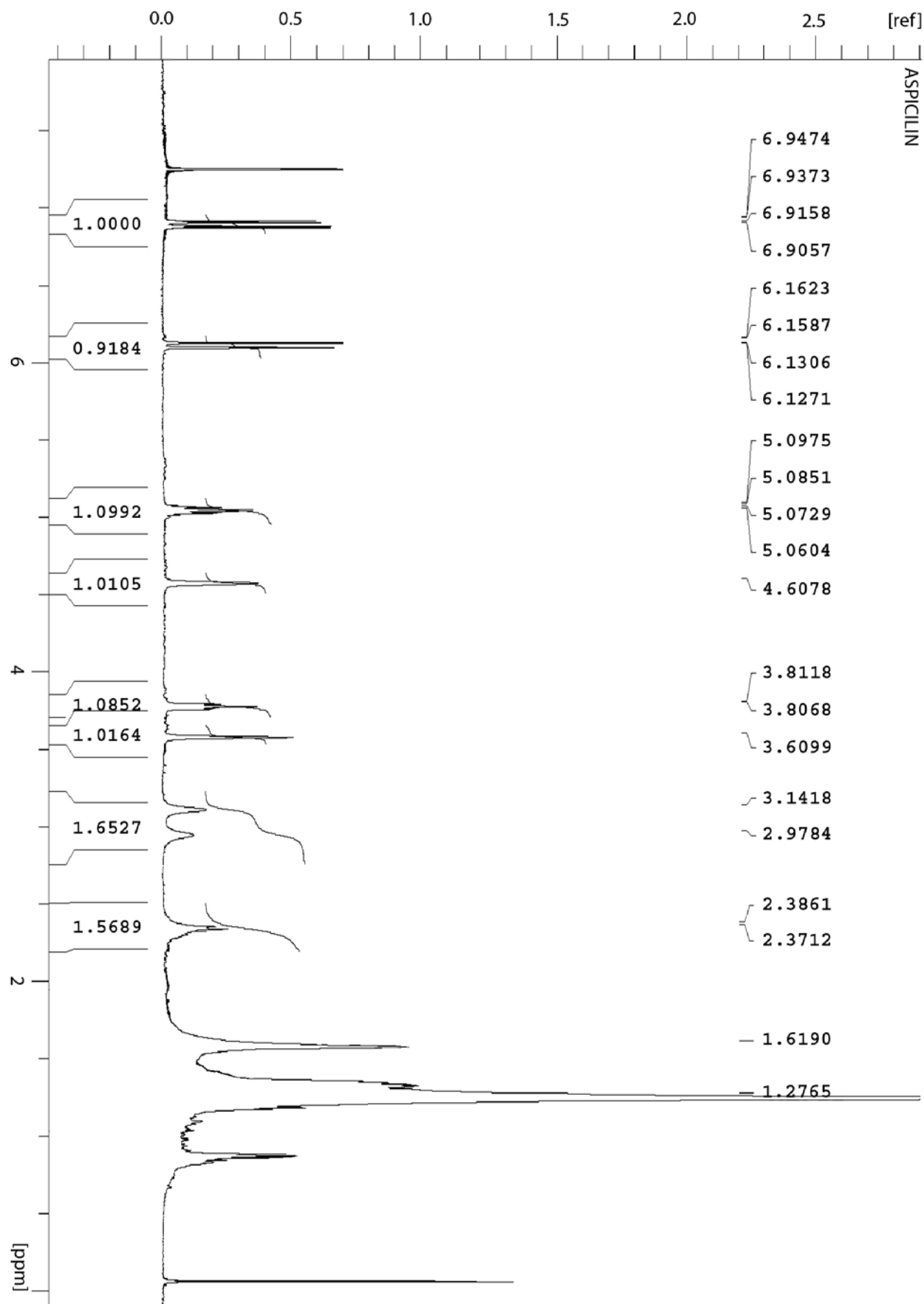
S.M. (APCI) m/z : 328.9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 310.9 ($\text{M}+\text{H}^+ - \text{OH}$, 55), 293.0 ($\text{M}+\text{H}^+ - 2\text{OH}$, 50), 275.1 ($\text{M}+\text{H}^+ - 3\text{OH}$, 25).

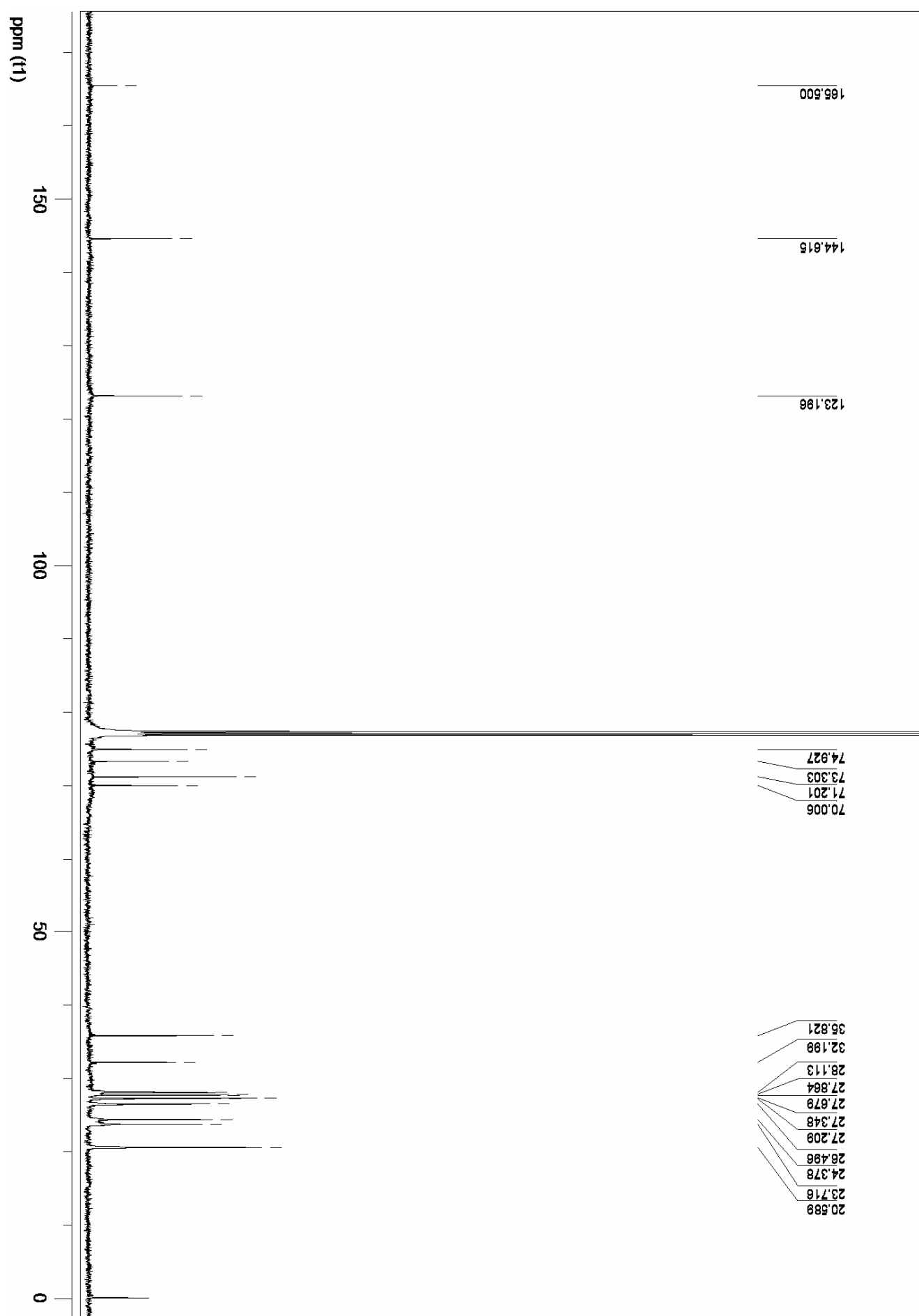
I.R. (cm^{-1}) : 3286 (l), 2923, 2852, 1714, 1460, 1363, 1242, 1180, 1076

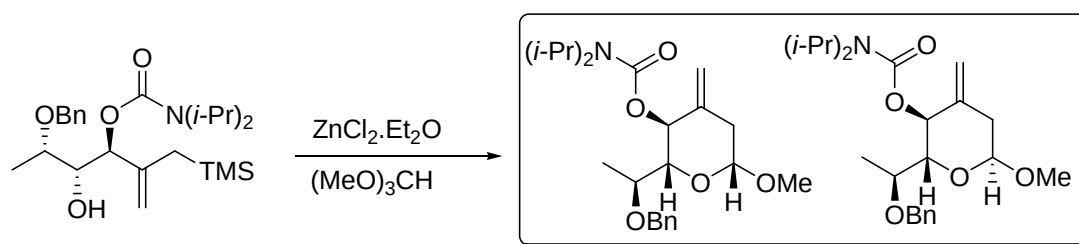
HRMS (ES^+ , $\text{M}+\text{Na}^+$) pour $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$, calculé 351.2147 trouvé 351.2158.

$[\alpha]_{20}^D$: +36.2 (C= 0.9, DCM)

p.f. : 153-154 °C



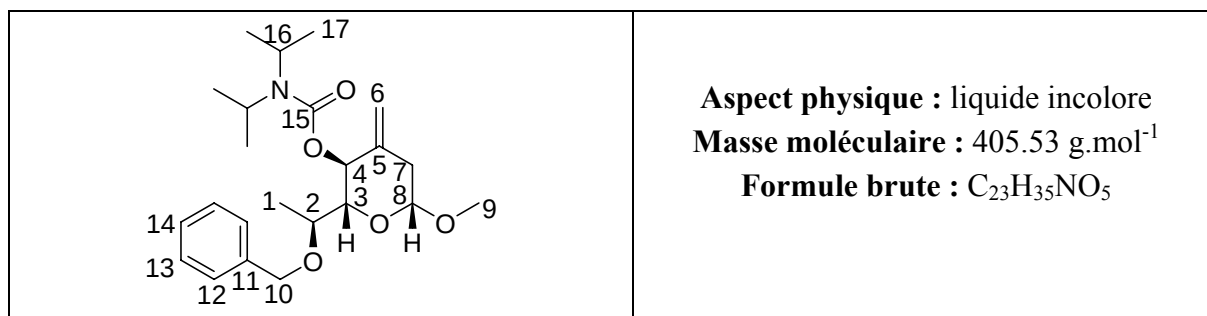


Synthèse de : 5-056a et 5-056b**5-056**

Dans un monocol de 100 ml, sont placés, à température ambiante, du triméthylorthoformate (250 μ l, 242 mg, 2.29 mmol, 2 équ.) et une solution 1 M de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther (4.59 ml, 4.59 mmol, 4 équ.). La solution est agitée 15 minutes puis une solution d'allylsilane **2-114** (500 mg, 1.14 mmol, 1 équ.) dans 4 ml de DCM est ajoutée d'un coup. La réaction est portée au reflux et est suivie par CCM. Lorsque tout l'allylsilane **2-114** est consommé, la réaction est refroidie à 0°C et une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée. Un fort dégagement gazeux se produit. La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 20 ml) Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 445 mg d'un mélange de 2 isomères.

✓ Rendement : 96 %

Isomère majoritaire (70 %) : acétal « syn » **5-056a**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.30-7.14	m		5
4	5.42	d	9.6	1
6a	4.84	s		1
6b	4.73	s		1
10a	4.52	d	10.2	1
10b	4.45	d	10.2	1
8	4.27	dd	1.8/13.5	1
16	3.88	ml		2
2	3.73	qd	1.8/6.3	1
9	3.42	s		3
3	3.26	dd	1.8/9.6	1
7a	2.54	dd	2.4/13.5	1
7b	2.38	t	13.5	1
1/17	1.26-1.06	m		15

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

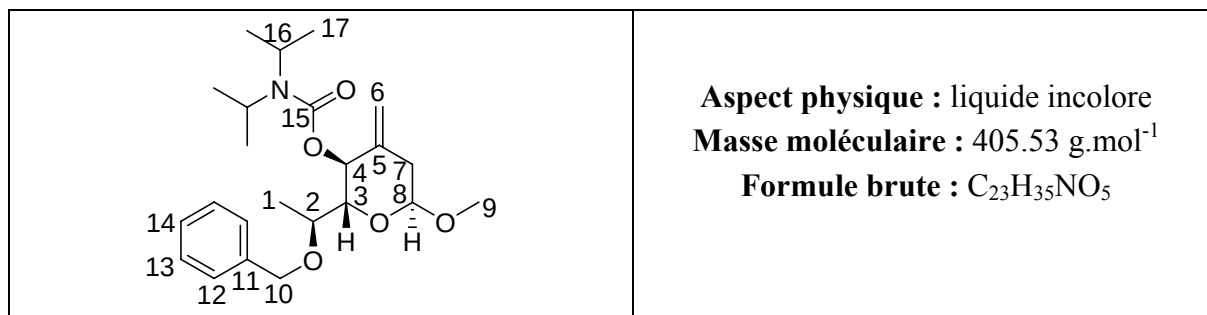
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
15	153.41	7	40.59
5	141.66	17	20.76-20.58
11	138.25	1	15.92
12	128.16		
13	128.10		
14	127.38		
6	108.59		
8	103.23		
4	79.59		
2	72.33		
3	71.89		
10	70.47		
9	56.30		
16	46.24-45.84		

I.R. (cm^{-1}) : 2970 (f), 2831, 2360, 2340, 1684 (f), 1654 (f), 1135, 1047.

S.M. (APCI) m/z : 374.1 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{MeO}$, 100), 268.1 (25), 229.1 (15).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$: +14.5 (c. 1.0, DCM)

Isomère minoritaire (30 %) : acétal « anti » **5-056b**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

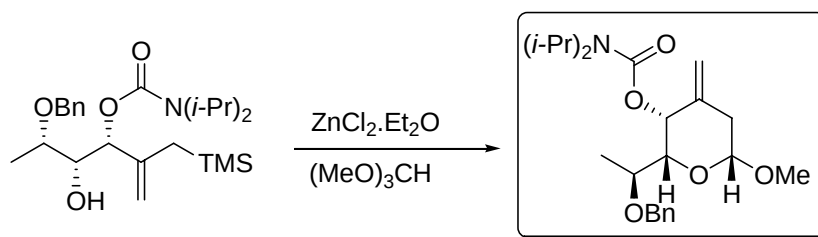
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.30-7.14	m		5
4	5.50	d	9.6	1
6a	4.83	s		1
6b	4.80	s		1
10a	4.51	d	11.7	1
10b	4.45	d	11.7	1
8	4.27	dd	1.8/13.5	1
16	3.89	ml		2
2	3.73	qd	1.56.3	1
3	3.57	dd	1.5/9.6	1
9	3.29	s		3
7a	2.61	d	13.5	1
7b	2.42	d	13.5	1
1/17	1.26-1.06	m		15

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
15	153.64	7	38.99
5	140.52	17	21.66-20.63
11	138.08	1	16.04
12	128.42		
13	128.18		
14	127.50		
6	108.25		
8	98.55		
4	74.55		
2	72.21		
3	71.87		
10	70.26		
9	54.90		
16	46.20-45.92		

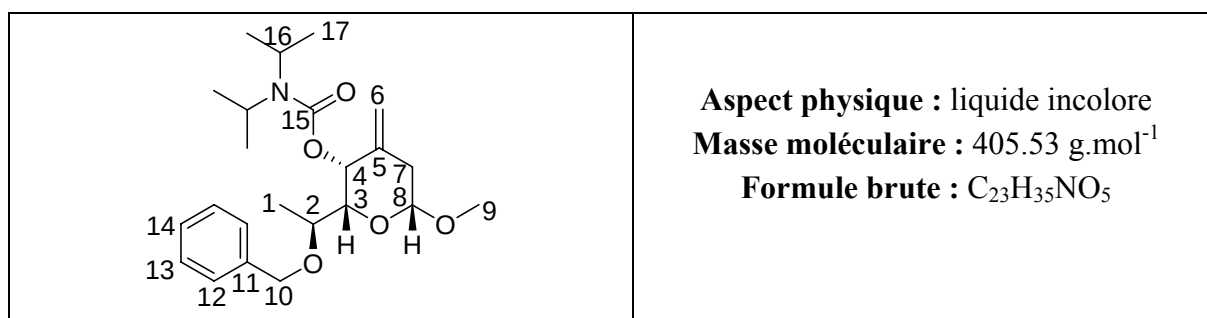
I.R. (cm^{-1}) : 2972 (f), 2834, 2362, 2342, 1686 (f), 1656 (f), 1132, 1046.S.M. (APCI) m/z : 374.1 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{MeO}$, 100), 268.1 (25), 229.1 (15). $[\alpha]_{20}^D$: + 106.9 (c. 1.0, DCM)HRMS mélange (ESI, $\text{M}+\text{Na}^+$) pour $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Na}$ calculé 428.2413 trouvé 428.2409.**Synthèse de : 5-066**

5-066



Dans un monocol de 100 ml sont placés, à température ambiante, du triméthylorthoformate (74 μl , 72 mg, 0.68 mmol, 2 équ.) et une solution 1 M de $\text{ZnCl}_2.\text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther (1.36 ml, 1.36 mmol, 4 équ.). La solution est agitée 15 minutes puis une solution d'allylsilane **2-117** (150 mg, 0.34 mmol, 1 équ.) dans 4 ml de DCM est ajoutée d'un coup. La réaction est portée au reflux et est suivie par CCM. Lorsque tout l'allylsilane **2-117** est consommé, la réaction est refroidie à 0°C et une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée. Un fort dégagement gazeux se produit. La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 20 ml) Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 114 mg de produit pur sous la forme d'un seul isomère.

✓ Rendement : 83 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.38-7.24	m		5
4	5.26	s		1
6a	5.18	s		1
6b	5.03	s		1
10a	4.80	d	12	1
10b	4.68	d	12	1
8	4.35	dd	4.8/7.8	1
2	3.79	qd	1.2/8.1	1
16	3.91	sl		2
9	3.57	s		3
3	3.46	d	8.1	1
7	2.41	m		2
1/17	1.22-1.17	m		15

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
15	154.19	16	45.50(l)
5	139.91	7	37.43
11	138.89	17	20.69(l)
12	128.13	1	16.57
13	127.52		
14	127.28		
6	116.77		
8	103.13		
4	82.39		
3	75.24		
10	72.09		
2	71.29		
9	56.61		

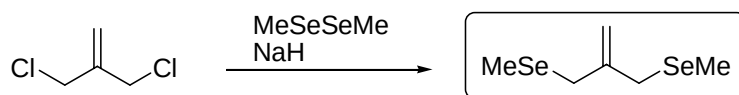
I.R. (cm⁻¹) : 2970 (f), 2836, 2361, 2341, 1684 (f), 1655 (f), 1132, 1045.

S.M. (APCI) *m/z* : 374.1 (M+H⁺-MeO, 100), 268.1 (25), 229.1 (15).

HRMS mélange (ESI, M+Na⁺) pour C₂₃H₃₅NO₅Na calculé 428.2413 trouvé 428.2410

Synthèse de : 5-069

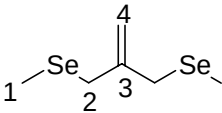
5-069



Dans un monocol de 250 ml, est préparée une suspension de NaH (60 % dans l'huile minérale, 2.12 g, 53 mmol, 2 équ.) dans 75 ml de DMF fraîchement distillé. La solution est refroidie à 0°C puis le (MeSe)₂ (5 g, 26.5 mmol, 1 équ.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est ensuite porté à température ambiante puis agité 2 h. A 0°C, le dichlorure allylique **5-068** (3.32 g, 3.07 ml, 26.5 mmol) est ajouté goutte à goutte à la solution rouge vif puis le mélange est agité 2 h à température ambiante. 250 ml d'éther sont ajoutés ainsi qu'une solution aqueuse saturée en NaCl (150 ml). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une

solution aqueuse saturée en NaCl (4 x 150 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP pur) pour fournir 4.71 g d'une huile très mal odorante.

✓ Rendement : 73 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 242.08 g.mol⁻¹ Formule brute : C₆H₁₂Se₂ R.N. : 188245-07-0
---	---

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
4	4.88	s		2
2	3.32	s		4
1	1.89	s		6

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
3	141.58	1	4.67
4	114.12		
2	29.01		

I.R. (cm⁻¹) : 3074 (f), 2920, 1628.

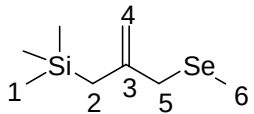
Synthèse de : 5-070

5-070



Dans un monocol de 500 ml, une solution de disélenure **5-069** (4.71 g, 19.4 mmol, 1 équ.) est préparée dans 250 ml de THF. A -78°C, une solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 12.1 ml, 19.4 mmol, 1 équ.) est ajoutée goutte à goutte puis la solution est agitée 1 h. Le TMSCl (2.35 g, 2.73 ml, 21.7 mmol, 1.12 équ.) est ajouté goutte à goutte et le mélange est ensuite porté à 0°C puis agité pendant 1 h. 100 ml d'éther sont ajoutés ainsi qu'une solution aqueuse saturée en NaCl (100 ml). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP pur) pour fournir 4.11 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 96 %

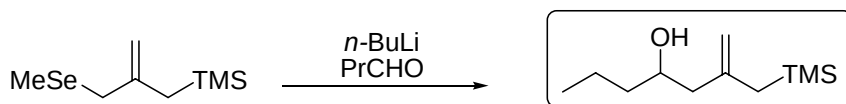
	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 221.27 g.mol⁻¹ Formule brute : C₈H₁₈SeSi R.N. : 163041-61-0
---	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
4a	4.67	d	0.9/1.2	1
4b	4.58	d	0.9/1.2	1
5	3.07	s		2
6	1.88	s		3
2	1.61	s		2
1	0.01	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)
3	143.2
4	110.1
5	33.2
2	24.8
6	4.0
1	1.4

I.R. (cm^{-1}) : 3071 (f), 2925, 1624.S.M. (I.E.) m/z : 223 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 222, 207.**Synthèse de : 5-071****5-071**

Dans un monocol de 100 ml, une solution de **5-070** (700 mg, 3.16 mmol, 1 équ.) est préparée dans 10 ml de THF. A -78°C , une solution de $n\text{-BuLi}$ (1.6 M dans l'hexane, 1.97 ml, 3.16 mmol, 1 équ.) est ajoutée goutte à goutte puis la solution est agitée 1 h. Le butyraldéhyde (250 mg, 309 μl , 3.48 mmol, 1.1 équ.) est ajouté goutte à goutte et le mélange est ensuite porté à 0°C puis agité 1 h. 15 ml d'éther sont ajoutés ainsi qu'une solution aqueuse saturée en NaCl (15 ml). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 15 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 445 mg d'une huile incolore.

✓ Rendement : 78 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 200.39 g.mol^{-1} Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{OSi}$ R.N. : 189117-67-7
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

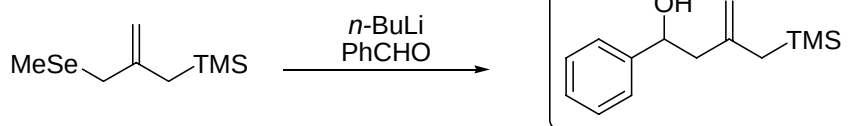
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
7a	4.68	s		1
7b	4.66	s		1
4	3.68	m		1
5a	2.13	dd	3.3/13.5	1
5b	1.98	dd	9.6/13.5	1
10	1.89	sl		1
2/3/8	1.55-1.33	m		6
1	0.92	t	7.2	3
9	0.01	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)
6	144.63
7	110.22
4	68.20
5	46.61
3	39.17
8	26.63
2	19.02
1	14.18
9	-1.32

Cf. Jacques, T., *thèse de doctorat*, 2005, UCL.**Synthèse de : 5-072**

5-072



Dans un monocol de 100 ml, une solution de **5-070** (750 mg, 3.40 mmol, 1 équ.) est préparée dans 15 ml de THF. A -78°C une solution de $n\text{-BuLi}$ (1.6 M dans l'hexane, 2.1 ml, 3.40 mmol, 1 équ.) est ajoutée goutte à goutte puis la solution est agitée 1 h. Le benzaldehyde (377 mg, 363 μl , 3.56 mmol, 1.1 équ.) est ajouté goutte à goutte et le mélange est ensuite porté à 0°C puis agité 1 h. 15 ml d'éther sont ajoutés ainsi qu'une solution aqueuse saturée en NaCl (15 ml). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 15 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 532 mg d'une huile incolore.

✓ Rendement : 67 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $234.41 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{OSi}$ R.N. : 82415-90-5
--	--

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

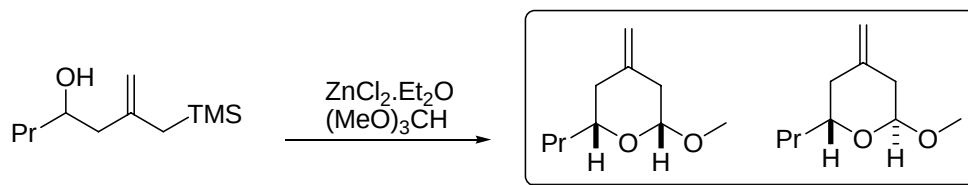
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
1/2/3	7.40-7.25	m		5
8a/5	4.78	m		3
8b	4.74	s		1
6	2.35	m		2
11	2.28	sl		1
9a	1.61	d		1
9b	1.59	d	13.5	1
10	0.01	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
7	144.29	9	26.56
4	144.12	10	-1.25
1	128.30		
2	127.32		
3	125.65		
8	111.02		
5	71.13		
6	49.09		

Cf. Jacques, T., *thèse de doctorat*, 2005, UCL.**Synthèse de : 5-073**

5-073



Dans un monocol de 100 ml sont placés, à température ambiante, du triméthylorthoformate (357 μl , 346 mg, 3.27 mmol, 2.5 équ.) et une solution 1 M de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther (6.5 ml, 6.54 mmol, 5 équ.). La solution est agitée 15 minutes puis une solution d'allylsilane **5-071** (237 mg, 1.30 mmol, 1 équ.) dans 6 ml de DCM est ajoutée d'un coup. La réaction est suivie par CCM. Lorsque tout l'allylsilane **5-071** est consommé la réaction est refroidie à 0°C et une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (10 ml) est ajoutée. Un fort dégagement gazeux se produit. La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 25 ml) Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 20/1) pour fournir 175 mg d'un mélange de 2 isomères.

✓ Rendement : 79 %Isomère majoritaire (80 %) : acétal « syn »

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $170.25 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$
--	--

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
7a	4.77	s		1
7b	4.76	s		1
9	4.21	dd	2.4/9.6	1
10	3.49	s		3
4	3.26	m		1
5/8	3.33-3.22	m		4
2/3	1.66-1.38	m		4
1	0.91	t	6.6	3

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
6	142.60	2	18.86
7	110.34	1	14.05
9	102.94		
4	75.01		
10	56.10		
5	40.84		
8	40.26		
3	37.92		

Isomère minoritaire (20 %) : acétal « anti »

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 170.25 g.mol⁻¹ Formule brute : C₁₀H₁₈O₂
--	--

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
7a	4.80	s		1
7b	4.79	s		1
9	4.78	m		1
10	3.33	s		3
4	3.26	m		1
5/8	3.33-3.22	m		4
2/3	1.66-1.38	m		4
1	0.91	t	6.6	3

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
6	140.85	2	18.81
7	110.21	1	14.17
9	98.76		
4	69.17		
10	54.65		
5	40.23		
8	39.03		
3	38.16		

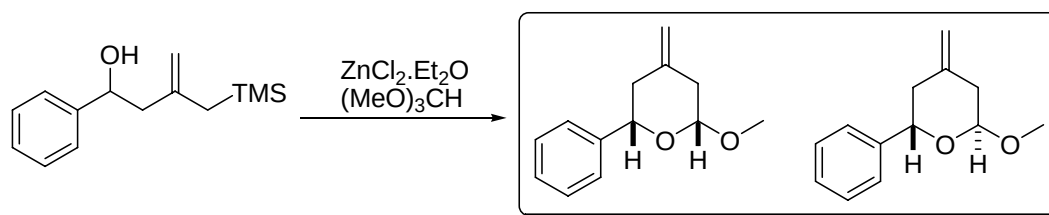
I.R. mélange (cm⁻¹) : 2956 (f), 2832 (f), 1654 (f), 1445, 1373 (f), 1073 (f), 892.

S.M. mélange (APCI) m/z : 173.1 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{MeO}$, 100), 145.2 (40), 91.1 (30).

HRMS mélange (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) pour C₁₃H₁₅O₂, calculé 203.1072 trouvé 203.1064.

Synthèse de : 5-074

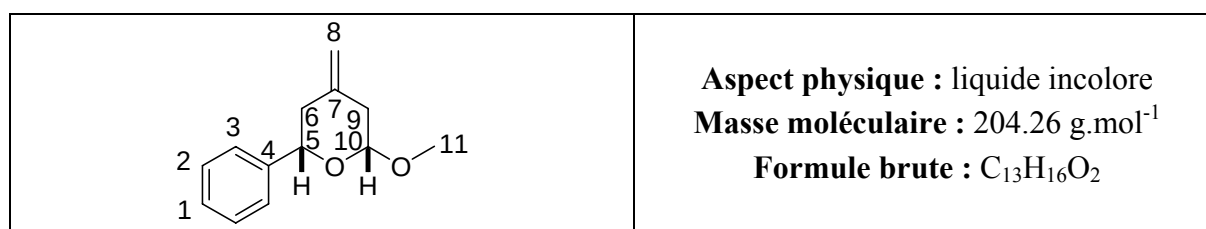
5-074



Dans un monocol de 100 ml sont placés, à température ambiante, du triméthylorthoformate (700 μ l, 679 mg, 6.41 mmol, 5 équ.) et une solution 1 M de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther (6.41 ml, 6.41 mmol, 5 équ.). La solution est agitée 15 minutes puis une solution d'allylsilane **5-072** (300 mg, 1.28 mmol, 1 équ.) dans 6 ml de DCM est ajoutée d'un coup. La réaction est suivie par CCM. Lorsque tout l'allylsilane **5-072** est consommé la réaction est refroidie à 0°C et une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (10 ml) est ajoutée. Un fort dégagement gazeux se produit. La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 25 ml) Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 20/1) pour fournir 299 mg d'un mélange de 2 isomères.

✓ Rendement : 99 %

Isomère majoritaire (80 %) : acétal « syn »



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
1/2/3	7.43-7.24	m		5
8	4.88	m		2
5	4.43	dd	2.4/9.6	1
10	4.36	dd	2.4/11.7	1
11	3.53	s		3
6a/9a	2.54	dt	2.4/13.2	1
	2.47	dt	2.4/13.8	1
6b/9b	2.29-2.19	m		2

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

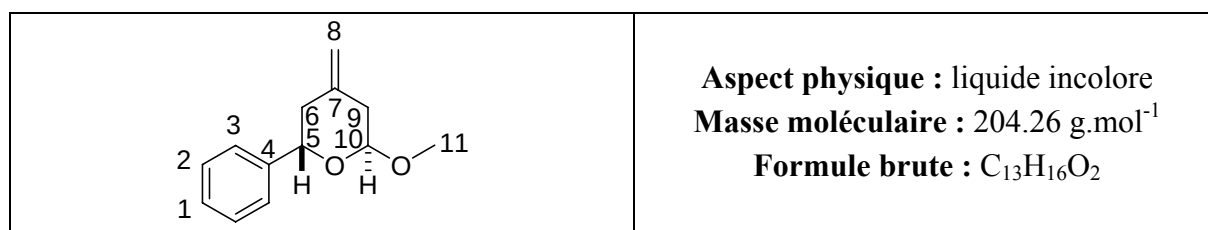
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
4	142.23	11	56.39
7	141.543	6	42.33
1	128.26	9	40.62
2	127.46		
3	125.76		
8	111.01		
10	103.31		
5	77.10		

I.R. (cm⁻¹) : 3072, 3028, 2952 (f), 2896 (f), 2828 (f), 2248, 1654 (f), 1445, 1073.

S.M. (APCI) m/z : 173.1 (M+H⁺-MeO, 100), 145.2 (40), 91.1 (30).

HRMS (CI⁺, M+H⁺) pour C₁₃H₁₅O₂, calculé 203.1072 trouvé 203.1064.

Isomère minoritaire (20 %) : acétal « anti »



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
1/2/3	7.42-7.25	m		5
10	4.99	d	3.9	1
8	4.89	m		2
5	4.77	dd	3.0/11.7	1
11	3.40	s		3
6/9	2.58-2.36	m		4

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
4	142.10	10	99.23
7	140.46	5	71.60
1	128.38	11	55.02
2	127.63	6	42.03
3	126.06	9	38.85
8	110.89		

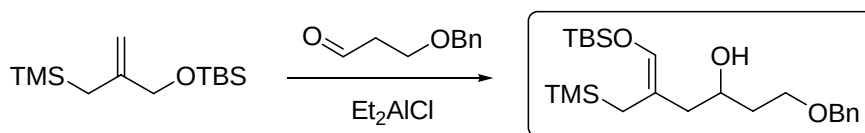
I.R. (cm⁻¹) : 3074, 3031, 2949 (f), 2904 (f), 2831 (f), 2337, 1657 (f), 1453, 1048.

S.M. (APCI) m/z : 173.1 (M+H⁺-MeO, 100), 157.1 (45), 143.1 (20), 105.0 (10).

HRMS (CI⁺, M+H⁺) pour C₁₃H₁₅O₂, calculé 203.1072 trouvé 203.1075.

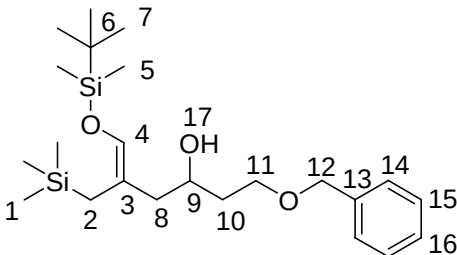
Synthèse de : 5-076

5-076



Dans un tricol de 100 ml muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'aldéhyde **5-075** (1.29 g, 4.06 mmol, 1 équ.) est dissous dans 30 ml de DCM sec et l'allylsilane **5-049** (1.00 g, 6.09 mmol, 1.5 équ.) est ajouté. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C et une solution de Et₂AlCl (6.09 ml, 6.09 mmol, 1.5 équ.) 1 M dans l'hexane préalablement refroidie à -78°C est ajoutée goutte à goutte. La réaction est très exothermique et la température doit être rigoureusement maintenue à -78°C durant toute l'addition. Une fois l'addition terminée, le mélange est agité 2 h à -78°C puis une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (50ml) est ajoutée et le mélange porté à température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP / Et₂O 5/1) pour fournir 1.25 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 73 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 422.55 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₃H₄₂O₃Si₂ R.N. : 854970-57-3
---	---

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

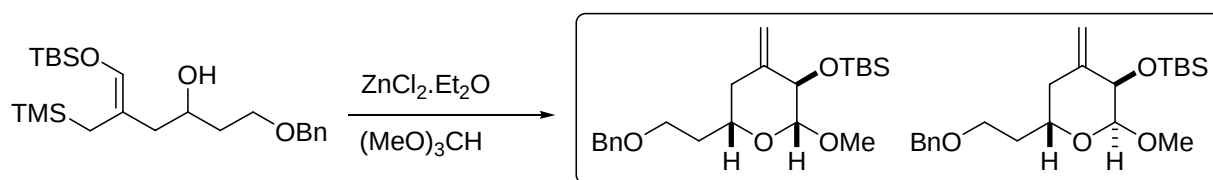
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14/15/16	7.38-7.30	m		5
4	6.07	s		1
12	4.53	s		2
9	3.89-3.81	m		1
11	3.73-3.60	m		2
8a	2.01	dd	1.1/14.0	1
8b	1.92	dd	8.3/14.0	1
10	1.82-1.67	m		2
2a	1.64	d	13.5	1
2b	1.34	d	13.5	1
7	0.92	s		9
5a	0.10	s		3
5b	0.07	s		3
1	0.01	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
13	138.2	1	-0.7
4	134.2	5	-5.2
14	128.4		-5.3
15	127.7		
16	127.5		
3	114.9		
12	73.2		
11	68.4		
9	67.1		
8	41.7		
10	36.3		
7	25.7		
6	18.1		
2	17.2		

I.R. (cm⁻¹) : 3483(l), 2955, 1661, 1102.**S.M.** (APCI) *m/z* : 423.1 (M+H⁺, 100).**Synthèse de : 5-077**

5-077

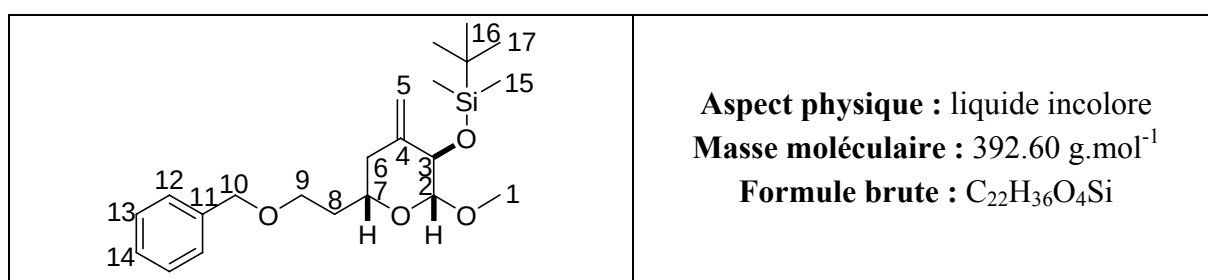


Dans un monocol de 100 ml, sont placés, à température ambiante, du triméthylorthoformate (448 µl, 434 mg, 4.10 mmol, 3 équ.) et une solution 1 M de ZnCl₂.Et₂O dans l'éther (6.83 ml, 6.83 mmol, 5 équ.). La solution est agitée 15 minutes puis une solution d'allylsilane **5-076** (578 mg, 1.36 mmol, 1 équ.) dans 10 ml de DCM est ajoutée d'un coup. La réaction est suivie par CCM. Lorsque tout l'allylsilane **5-076** est consommé, la réaction est refroidie à 0°C et une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (15 ml) est ajoutée. Un fort dégagement gazeux se produit. La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM

(2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP / Et_2O 10/1) pour fournir 351 mg d'un mélange de 2 isomères.

✓ Rendement : 66 %

Isomère majoritaire (80 %) : acétal « syn »



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

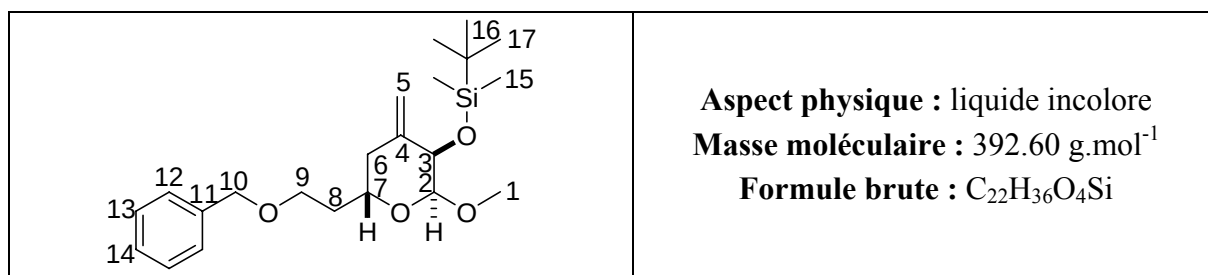
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.34-7.26	m		5
5a	5.17	q	1.8	1
5b	4.88	q	1.8	1
10a	4.53	d	12	1
10b	4.47	d	12	1
3	3.95	d	6.9	1
2	3.34	dl	6.9	1
7/9	3.57	m		3
1	3.43	s		3
6a	2.34	dd	2.4/13.5	1
6b	2.06	t	13.5	1
8	1.84	qd	1.8/5.7	2
17	0.91	s		9
15	0.09	s		6

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
4	144.83	17	25.92
11	138.32	16	18.55
12	128.29	15	-4.98
13	127.53		
14	127.48		
2	108.47		
5	106.37		
3	74.38		
7	72.99		
9	72.11		
10	66.35		
1	56.73		
6	40.62		
8	35.62		

S.M. (CI) m/z : 361.3 (M-MeO, 100), 241.1 (70), 228.9 (60), 90.9 (55).

Isomère minoritaire (20 %) : acétal « anti »



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

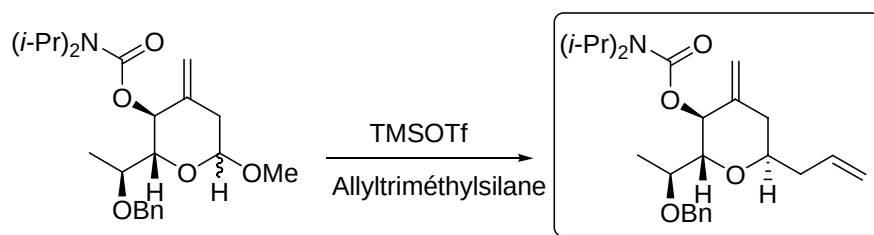
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.34-7.26	m		5
5a	5.14	d	1.8	1
5b	4.89	d	1.8	1
2	4.62	d	3.9	1
10	4.49	s		2
3	4.21			1
7	3.93	m		1
9	3.60	m		2
1	3.35	s		3
6a	2.37	dd	2.4/13.5	1
6b	2.09	t	13.5	1
8	1.80	m		2
17	0.92	s		9
15	0.10	s		6

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
4	142.58	17	25.87
11	138.28	16	18.48
12	128.29	15	-4.75
13	127.56		
14	127.49		
2	107.97		
5	100.86		
3	73.07		
7	72.60		
9	66.75		
10	66.51		
1	55.24		
6	40.16		
8	35.51		

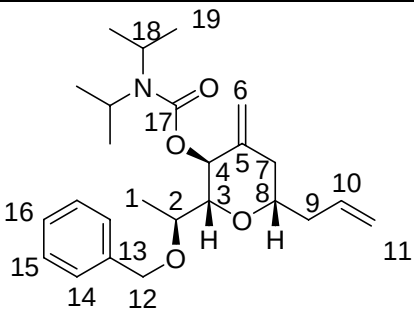
S.M. (CI) m/z : 361.2 (M-MeO, 100), 241.1 (70), 228.9 (60), 90.9 (55).HRMS mélange (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) pour $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$ calculé 393.2461 trouvé 393.2451.**Synthèse de : 5-094**

5-094



Dans un monocol de 100 ml, un mélange d'acétals **5-056a** et **5-056b** (100 mg, 0.24 mmol, 1 équ.) est dissous dans 4 ml d'acétonitrile sec puis le mélange réactionnel est refroidi à -40°C . L'allyltriméthylsilane (156 mg, 1.22 mmol, 5 équ.) est ajouté ainsi que le TMSOTf (54.8 mg, 44 μl , 0.24 mmol, 1 équ., fraîchement distillé) goutte à goutte. La réaction est portée à 0°C et suivie par CCM. Une fois tout l'acétal de départ consommé, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (10 ml) est ajoutée, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (2 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 84 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 82 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 415.57 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₅H₃₇NO₄
---	---

RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14/15/16	7.29-7.17	m		5
10	5.73	m		1
4	5.22	d	6.0	1
11a	5.02	d	17.5	1
11b	4.98	d	17.5	1
6a	4.88	s		1
6b	4.82	s		1
12a	4.53	d	11.5	1
12b	4.39	d	11.5	1
18a	3.99	sl		1
8	3.86	m		1
18b	3.73	sl		1
2	3.66	s		1
3	3.59	t	6.0	1
7a	2.36	dd	4.3/13.5	1
9a	2.32	m		1
7b	2.20	dd	6.0/13.5	1
9b	2.15	m		1
1/19	1.18-1.12	m		15

R.M.N. C¹³ (125 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)
17	154.54
5	141.35
10	138.70
13	134.83
14	128.42
15	128.37
16	127.68
6	117.16
11	111.19
4	78.53
3	72.37
8	72.14
2	71.87
12	71.48
18	46.69-45.63
7	37.64
9	37.13
19	21.85-20.74
1	16.35

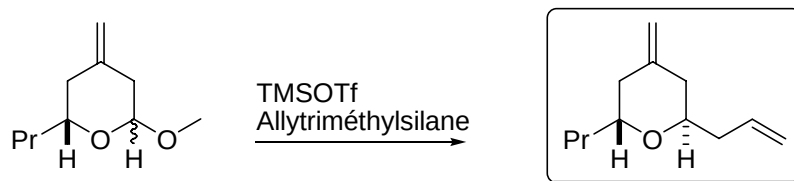
I.R. (cm⁻¹) : 2970 (f), 2933 (f), 1691 (f), 1435, 1295, 1132, 1077, 1048, 911.

S.M. (APCI) *m/z* : 416.0 (M+H⁺, 65), 374.1 (40), 282.2 (100), 271 (60), 102 (55), 91 (87).

HRMS (ESI, M+Na⁺) pour C₂₅H₃₇NO₄Na calculé 438.2620 trouvé 438.2617.

Synthèse de : 5-096

5-096



Dans un monocol de 100 ml, un mélange d'acétals **5-073** (150 mg, 0.88 mmol, 1 équ.) est dissous dans 4 ml d'acétonitrile sec puis le mélange réactionnel est refroidi à -40°C . L'allyltriméthylsilane (545 mg, 768 μl , 4.40 mmol, 5 équ.) est ajouté goutte à goutte ainsi que le TMSOTf (205 mg, 170 μl , 0.92 mmol, 1.05 équ., fraîchement distillé). La réaction est portée à 0°C et suivie par CCM. Une fois tout l'acétal de départ consommé, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (10 ml) est ajoutée, les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite avec du DCM (2 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 40/1) pour fournir 109 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 69 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $180.29 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
11	5.86-5.72	m		1
12	5.09-5.00	m		2
7	4.74	s		2
4/9	3.85-3.72	m		2
11a	2.38	m		1
5a/8a	2.31	dd	4.5/13.5	2
11b	2.17	qu	7.2	1
5b/8b	2.00	dt	6/13.5	2
2/3	1.57-1.25	m		4
1	0.86	t	6.6	3

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
6	142.33	2	18.84
11	134.88	1	14.13
12	116.62		
7	109.92		
4	71.64		
9	71.43		
8	39.76		
10	39.07		
5	37.98		
3	35.65		

I.R. (cm^{-1}) : 3074, 2968 (f), 2935 (f), 2872, 2241, 1642, 1445, 1066 (f), 912 (f), 734.

S.M. (APCI) m/z : 181 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 163.0 (65), 149.1 (80), 139.0 (50), 100.1 (60).

HRMS (ES^+ , $\text{M}+\text{Na}^+$) : pour $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ONa}$, calculé 203.1412 trouvé 203.1414.

Synthèse de : 5-097

5-097



Dans un monocol de 100 ml, un mélange d'acétals **5-074** (100 mg, 0.49 mmol, 1 équ.) est dissous dans 4 ml d'acétonitrile sec puis le mélange réactionnel est refroidi à -40°C . L'allyltriméthylsilane (302 mg, 428 μl , 2.44 mmol, 5 équ.) est ajouté goutte à goutte ainsi que le TMSOTf (106 mg, 90 μl , 0.49 mmol, 1 équ., fraîchement distillé). La réaction est portée à 0°C et suivie par CCM. Une fois tout l'acétal de départ consommé, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (10 ml) est ajoutée, les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite avec du DCM (2 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 20/1) pour fournir 82 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 78 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $214.30 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$
--	---

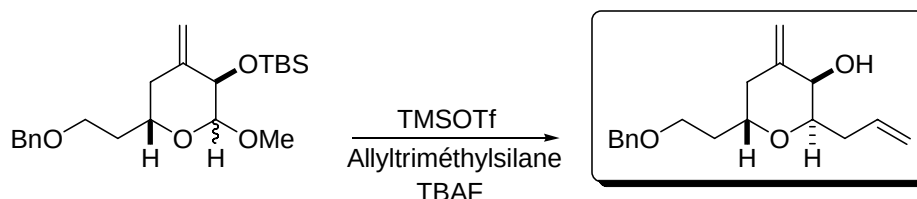
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
1/2/3	7.40-7.22	m		1
12	5.84-5.73	m		1
13	5.12-5.04	m		2
8a	4.90	s		1
8b	4.80	s		1
5	4.78	dd	4.8/7.5	1
10	3.97	m		2
6/9a/11a	2.58-2.41	m		4
11b	2.30	qu	6.6	1
9b	2.16	dd	4.8/13.5	1

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
7	141.79	6	40.27
4	141.69	9	38.20
12	134.74	11	36.96
1	128.22		
2	127.28		
3	126.52		
13	116.89		
8	110.75		
5	72.97		
10	72.46		

I.R. (cm^{-1}) : 3072, 2939 (f), 2900 (f), 2362, 1654 (f), 1449, 1064 (f), 912, 697S.M. (APCI) m/z : 215.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 45), 197.1 (45), 145.1 (55), 131.1 (100).HRMS (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) : pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}$, calculé 215.1435 trouvé 215.1426

Synthèse de : 5-098**5-098**

Dans un monocol de 100 ml, un mélange d'acétals **5-077** (160 mg, 0.42 mmol, 1 équ.) est dissous dans 4 ml d'acétonitrile sec puis le milieu réactionnel est refroidi à -40°C . L'allyltriméthylsilane (260 mg, 367 μl , 2.10 mmol, 5 équ.) est ajouté goutte à goutte ainsi que le TMSOTf (102 mg, 84 μl , 0.46 mmol, 1.1 équ., fraîchement distillé). La réaction est portée à 0°C et est suivie par CCM. Une fois tout l'acétal de départ consommé, une solution de TBAF 1 M dans le THF (2.1 ml, 2.10 mmol, 5 équ.) est ajoutée et la solution est agitée 1 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 20ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 4/1) pour fournir 97 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 81 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $288.38 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

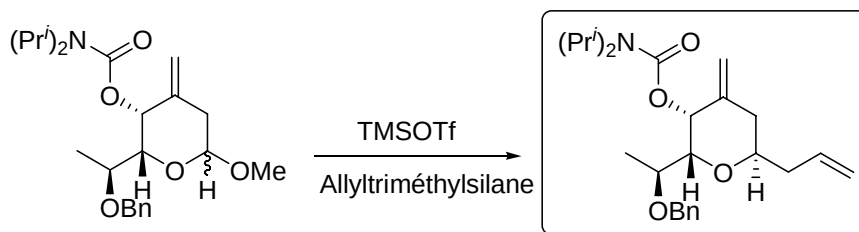
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14/15/16	7.27-7.18	m		5
2	5.71	m		1
1a	5.03	dd	1.2/16.5	1
1b	4.96	d	0.9/9.9	1
7a	4.93	s		1
7b	4.81	s		1
12a	4.43	d	12.0	1
12b	4.38	d	12.0	1
5	4.09	sl		1
9	3.89	m		1
4	3.77	qu	5.1	1
11	3.45	t	6.6	2
8a	2.52	dd	4.5/13.5	1
10	2.23	m		2
17	2.00	sl		1
8b	1.92	dd	7.2/13.5	1
3a	1.79	m		1
3b	1.62	m		1

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)
6	143.86
2	138.19
13	134.58
14	128.23
15	127.58
16	127.45
1	116.87
7	109.28
5	74.64
11	73.04
4	72.19
9	68.65
12	66.83
8	37.43
10	33.27
3	32.00

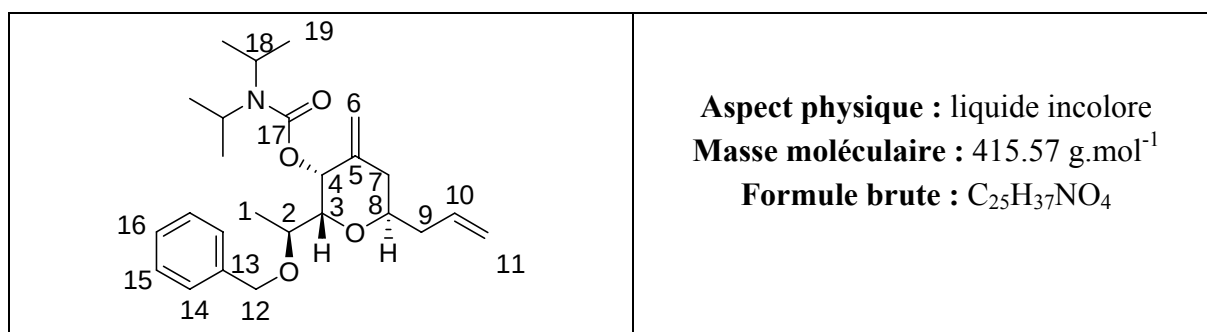
I.R. (cm^{-1}) : 3428 (f), 3070, 2942 (f), 2918 (f), 2857 (f), 2362, 1656, 1641, 1453, 1093 (f), 907.S.M. (APCI) m/z : 288.9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 25), 271 (100), 181 (10), 91 (60).HRMS (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) : pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_3$, calculé 289.1803 trouvé 289.1799.**Synthèse de : 5-095**

5-095



Dans un monocol de 100 ml, l'acétal **5-066** (50 mg, 0.12 mmol, 1 équ.) est dissous dans 4 ml d'acétonitrile sec puis le milieu réactionnel est refroidi à -40°C . L'allyltriméthylsilane (76 mg, 0.61 mmol, 5 équ.) est ajouté goutte à goutte ainsi que le TMSOTf (24 mg, 22 μl , 0.12 mmol, 1 équ., fraîchement distillé). La réaction est portée à 0°C et est suivie par CCM. Une fois tout l'acétal de départ consommé, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée, les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite avec du DCM (2 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 15/1) pour fournir 40 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 80 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14/15/16	7.38-7.21	m		5
10	5.88	m		1
11	5.23	d	8.1	2
4	5.12	d	2.1	1
6a	5.06	s		1
6b	4.96	s		1
12a	4.72	d	11.7	1
12b	4.60	d	11.7	1
2	4.19	qd	1.8/8.1	1
18	3.91	sl		2
3	3.90	m		1
8	3.70	m		1
7a	2.72	dd	5.7/13.5	1
9a	2.49	qu	7.2	1
9b	2.19	qu	7.2	1
7b	2.07	dd	2.1/13.5	1
1/19	1.31-1.14	m		15

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
17	154.31	19	21.63
5	145.52	1	16.27
10	139.40		
13	134.80		
14	128.02		
15	127.69		
16	127.46		
6	116.88		
11	103.92		
4	82.40		
3	75.64		
8	73.01		
2	72.57		
12	72.27		
18	45.43		
7	35.09		
9	34.21		

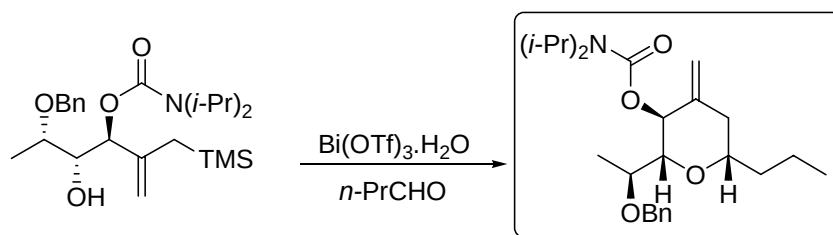
I.R. (cm⁻¹) : 2970 (f), 2933 (f), 1691 (f), 1435, 1295, 1132, 1077, 1048, 911.

S.M. (APCI) *m/z* : 416.0 (M+H⁺, 65), 374.1 (40), 282.2 (100), 271 (60), 102 (55), 91 (87).

HRMS (ESI, M+Na⁺) pour C₂₅H₃₇NO₄Na calculé 438.2620 trouvé 438.2622.

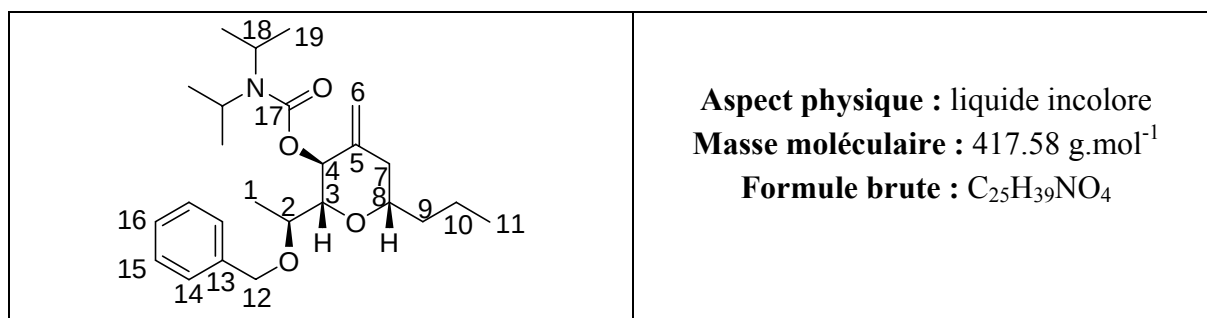
Synthèse de : 5-102

5-102



Dans un tricol de 25 ml, l'allylsilane **2-114** (50 mg, 0.11 mmol, 1 équ.) est dissous dans 3 ml de DCM sec et la solution est refroidie à -78°C . Le butyraldéhyde (9 mg, 11 μl , 1.1 équ.) est ajouté puis le triflate de bismuth monohydrate (81 mg, 0.12 mmol, 1.1 équ.) d'un coup. Le mélange est porté à 0°C et est agité 12 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 5 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 20/1) pour fournir 40 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 85 %



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14/15/16	7.37-7.20	m		5
4	5.46	d	10.2	1
6a	4.81	s		1
6b	4.70	s		1
12a	4.53	d	11.7	1
12b	4.49	d	11.7	1
18	3.92	ml		2
2	3.73	qd	1.8/6.6	1
8	3.26	m		1
3	3.20	dd	1.8/10.2	1
7a	2.34	dd	2.4/12.9	1
7b	2.20	t	12.9	1
1/9/10/19	1.68-1.12	m		19
11	0.88	t	6.9	3

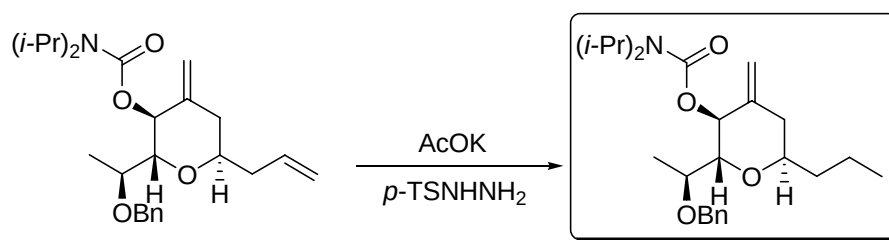
R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
17	153.58	9	37.53
5	144.82	19	21.75-20.82
13	138.39	10	19.16
14	128.25	1	16.08
15	128.10	11	14.18
16	127.36		
6	105.75		
4	83.13		
2	79.19		
3	72.57		
8	72.13		
12	71.23		
18	46.18-45.81		
7	41.22		

I.R. (cm^{-1}) : 2963 (f), 2933, 2871, 2360 (f), 1701 (f), 1432, 1305, 1079 (f).

S.M. (CI) m/z : 418.5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 20), 273.0 (45), 165.7 (50), 176.8 (100), 127.9 (30).

HRMS (CI $^+$, $\text{M}+\text{H}^+$) : pour $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_4$, calculé 418.2957 trouvé 418.2964.

Synthèse de : 5-103**5-103**

Dans un tricol de 25 ml muni d'une ampoule à addition et d'un condenseur, le pyranne **5-094** (18 mg, 0.043 mmol, 1 équ.) est dissous dans 2 ml de DMF. La *p*-toluènesulfonhydrazine (8 mg, 0.043 mmol, 1 équ.) est ajoutée et le mélange est porté au reflux. Une solution aqueuse d'acétate de potassium (8.5 mg, 0.086 mmol, 2 équ.) est ajoutée lentement en maintenant le reflux. Après 8 h la réaction est complète et le mélange est refroidi à température ambiante. 5 ml d'H₂O sont alors ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 5 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 12 mg d'une huile incolore.

✓ Rendement : 67 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 417.58 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₅H₃₉NO₄
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

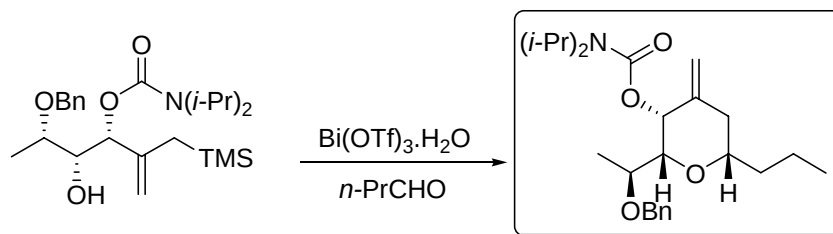
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14/15/16	7.37-7.24	m		5
4	5.31	d	6.3	1
6a	4.91	s		1
6b	4.87	s		1
12a	4.58	d	11.4	1
12b	4.46	d	11.4	1
18a	4.05	sl		1
8	3.91	m		1
18b	3.91-3.73	sl		1
2	3.73	m		1
3	3.60	dd	4.8/6.3	1
7a	2.48	dd	5.4/13.0	1
7b	2.21	dd	4.5/13.0	1
1/9/19	1.39-1.14	m		17
10/11	0.94-0.83	m		5

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
17	154.17	19	21.70-20.66
5	141.49	10	18.65
13	138.41	1	16.20
14	128.75	11	14.13
15	128.09		
16	127.35		
6	110.18		
4	77.84		
2	72.30		
3	72.20		
8	71.86		
12	71.39		
18	46.42-45.43		
7	37.73		
9	34.68		

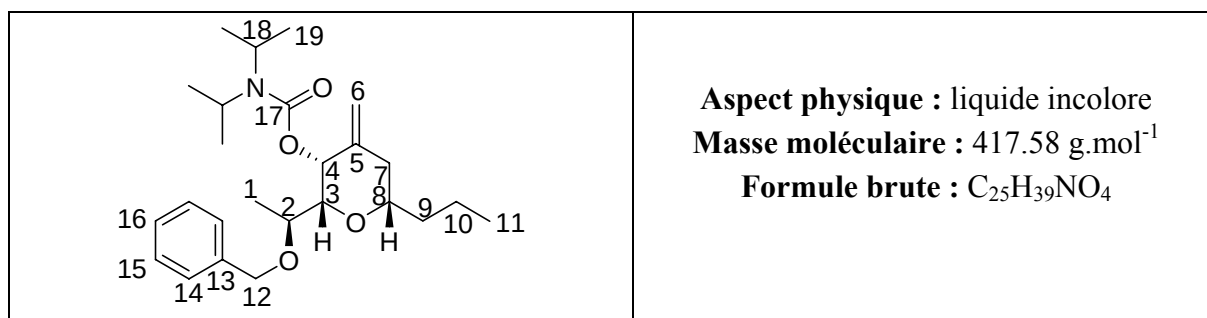
I.R. (cm^{-1}) : 2955 (f), 2933 (f), 2872, 1731, 1694 (f), 1434, 1292 (f), 1156, 1075 (f), 768, 742.S.M. (CI) m/z : 418.5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 20), 273.2 (50), 236.1 (25), 176.9 (100).HRMS (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) : pour $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_2$, calculé 418.2957 trouvé 418.2941.**Synthèse de : 5-108**

5-108



Dans un tricol de 25 ml, l'allylsilane **2-117** (150 mg, 0.34 mmol, 1 équ.) est dissous dans 3 ml de DCM sec et la solution est refroidie à -78°C . Le butyraldéhyde (27 mg, 34 μl , 1.1 équ.) est ajouté puis le triflate de bismuth monohydrate (247 mg, 0.378 mmol, 1.1 équ.) d'un coup. Le mélange est porté à 0°C et est agité 12 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 5 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 20/1) pour fournir 105 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 73 %

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

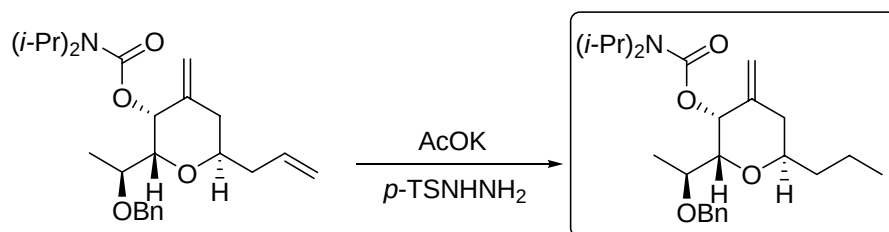
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14/15/16	7.39-7.21	m		5
4	5.16	d	1.4	1
6a	5.15	s		1
6b	4.95	t	1.5	1
12a	4.79	d	12.0	1
12b	4.65	d	12.0	1
18a	4.12	sl		1
2	3.71	m		1
18b	3.67	sl		1
3	3.40	dd	1.4/8.1	1
8	3.37	m		1
7a	2.21	t	13.5	1
7b	2.16	dd	3.0/13.5	1
1/9/10/19	1.68-1.16	m		19
11	0.95	t	7.2	3

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
17	154.72	19	21.79-20.69
5	142.21	10	18.78
13	139.15	1	16.52
14	128.08	11	14.24
15	127.65		
16	127.16		
6	114.09		
4	85.27		
2	78.14		
3	75.28		
8	72.66		
12	72.56		
18	44.97		
7	38.46		
9	37.28		

I.R. (cm⁻¹) : 2968 (f), 2929, 2871, 2365 (f), 1703 (f), 1438, 1300, 1091 (f).S.M. (CI) *m/z* : 418.5 (M+H⁺, 60), 273.2 (100), 165.7 (50), 127.9 (95).HRMS (CI⁺, M+H⁺) : pour C₂₅H₄₀NO₄, calculé 418.2957 trouvé 418.2964**Synthèse de : 5-109**

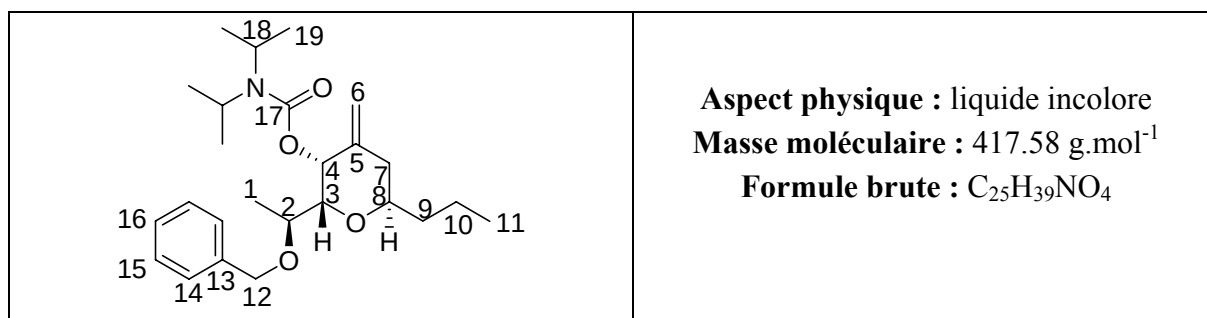
5-109



Dans un tricol de 25 ml muni d'une ampoule à addition et d'un condenseur, le pyranne **5-095** (18 mg, 0.043 mmol, 1 équ.) est dissous dans 2 ml de DMF. La *p*-toluènesulfonylhydrazine (8 mg, 0.043 mmol, 1 équ.) est ajoutée et le mélange porté au reflux. Une solution aqueuse d'acétate de potassium (8.5 mg, 0.086 mmol, 2 équ.) est ajoutée lentement en maintenant le

reflux. Après 8 h la réaction est complète et le mélange est refroidi à température ambiante. 5 ml d'H₂O sont alors ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 5 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 10/1) pour fournir 12 mg d'une huile incolore.

✓ Rendement : 67 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
14/15/16	7.37-7.24	m		5
4	5.22	d	2.1	1
6a	4.93	s		1
6b	4.85	s		1
12a	4.56	d	11.7	1
12b	4.49	d	11.7	1
18a	4.00	sl		1
8	3.82	m		1
18b	3.90-3.65	sl		1
2	3.71	m		1
3	3.60	m		1
7a	2.49	dd	2.1/13.0	1
7b	2.18	dd	5.7/13.0	1
1/9/19	1.39-1.14	m		17
10/11	0.94-0.83	m		5

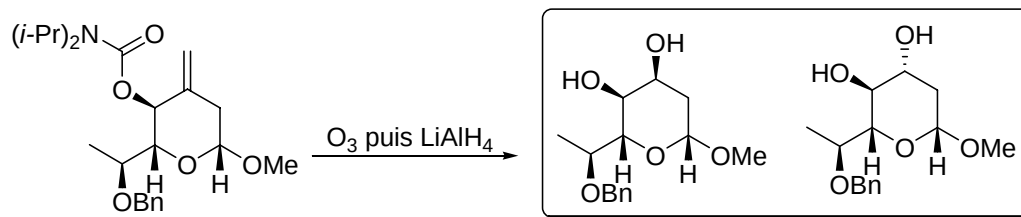
R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
17	154.17	19	21.70-20.66
5	141.49	10	18.65
13	138.41	1	16.20
14	128.75	11	14.13
15	128.09		
16	127.35		
6	110.18		
4	77.84		
2	72.30		
3	72.20		
8	71.86		
12	71.39		
18	46.42-45.43		
7	37.73		
9	34.68		

I.R. (cm⁻¹) : 2955 (f), 2933 (f), 2872, 1731, 1694 (f), 1434, 1292 (f), 1156, 1075 (f), 768, 742.

S.M. (CI) *m/z* : 418.5 (M+H⁺, 20), 273.2 (50), 236.1 (25), 176.9 (100).

HRMS (ES⁺, M+Na⁺) : pour C₂₅H₄₀NO₂Na, calculé 440.2777 trouvé 440.2792.

Synthèse de : 6-120 et 6-1216-120
6-121

Dans un tricol de 50 ml équipé pour l'ozonolyse, l'acétal **5-056a** (50 mg, 0.12 mmol, 1 équ.) est dissous dans 10 ml de DCM sec. La solution est refroidie à -78°C puis un courant d'ozone est appliqué ($10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, pos. 3) pendant 10 minutes. Le milieu est alors purgé avec de l'argon et 300 μl de Me_2S sont ajoutés. La solution est portée à température ambiante et agitée 2 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant et l'excès de Me_2S sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 10 ml de THF fraîchement distillé et la solution est refroidie à 0°C . Une solution de LiAlH_4 (0.61 ml, 0.61 mmol, 1 M dans THF, 5 équ.) est ajoutée goutte à goutte puis la solution est portée au reflux pendant 3 h. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 ml) est alors ajoutée ainsi que 10 ml de DCM et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/5) pour fournir 5 mg de l'isomère axial **6-121** et 25 mg de l'isomère équatorial **6-120**.

✓ Rendement : 88 %Isomère majoritaire (83 %) : alcool équatorial **6-120**

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $282.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$
--	--

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.36-7.26	m		5
10a	4.70	d	12.0	1
10b	4.47	d	12.0	1
8	3.97	dd	1.8/9.3	1
2	3.90	qd	3.0/6.3	1
4/5	3.67-3.51	m		2
9	3.46	s		3
3	3.20	dd	3.3/9.0	1
6/15	2.77	sl		2
7a	2.17	ddd	2.1/4.8/12.4	1
7b	1.57	td	9.3/12.4	1
1	1.33	d	6.3	3

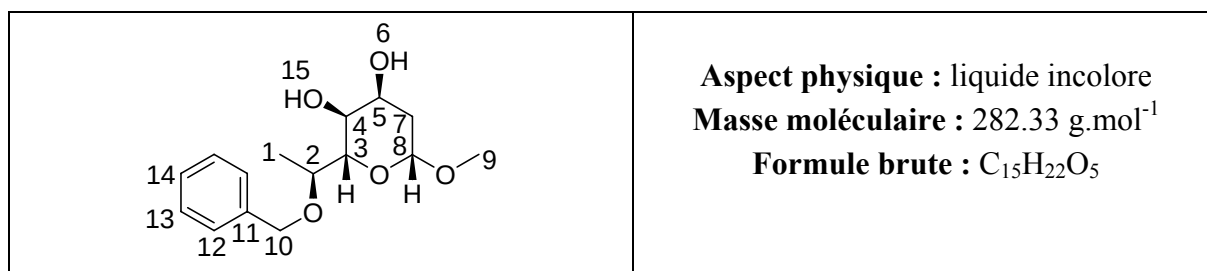
R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)
11	137.78
12	128.49
13/14	127.93
8	101.17
2	74.90
3	73.46
4	71.96
5	71.63
10	71.03
9	56.49
7	37.80
1	14.48

I.R. (cm^{-1}) : 3417 (f), 2964, 2931 (f), 2868, 1453, 1390, 1068 (f), 737, 700.

S.M. (CI) m/z : 251.1 ($\text{M}^+ - \text{MeO}$, 30), 233.0 (20), 142.9 (25), 90.9 (100).

Isomère minoritaire (17 %) : alcool axial **6-121**



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

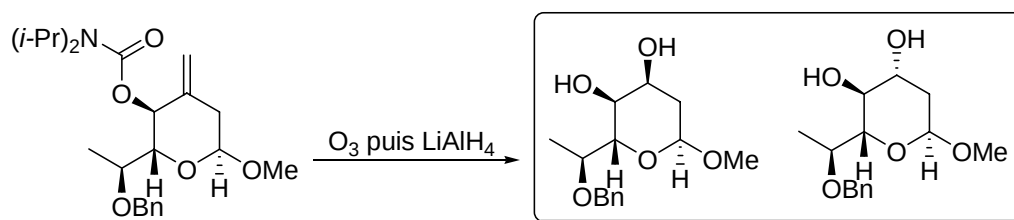
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.40-7.26	m		5
8	4.73	dd	2.1/9.6	1
10a	4.69	d	12.0	1
10b	4.51	d	12.0	1
5	4.12	q	2.7	1
2	3.91	qd	3.0/6.3	1
3/4	3.80	m		2
9	3.45	s		3
6/15	2.63	sl		1
7a	2.11	ddd	2.1/3.3/13.8	1
7b	1.61	ddd	2.7/9.6/13.8	1
1	1.33	d	6.3	3

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)
11	137.52
12	128.49
13	127.96
14	127.80
8	99.42
3	75.03
10	71.20
2	71.19
4/5	67.65(l)
9	56.57
7	36.19
1	14.00

I.R. (cm^{-1}) : 3418 (f), 2959, 2929 (f), 2872, 1452, 1395, 1054 (f), 739.

S.M. (CI) m/z : 251.1 ($\text{M} - \text{MeO}$, 30), 233.0 (20), 142.9 (25), 90.9 (100).

Synthèse de : 6-125 et 6-1266-125
6-126

Dans un tricol de 50 ml équipé pour l'ozonolyse, l'acétal **5-056b** (174 mg, 0.42 mmol, 1 équ.) est dissous dans 10 ml de DCM sec. La solution est refroidie à -78°C puis un courant d'ozone est appliqué ($10\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, pos. 3) pendant 10 minutes. Le milieu est alors purgé avec de l'argon et 300 μl de Me_2S sont ajoutés. La solution est portée à température ambiante et agitée 2 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant et l'excès de Me_2S sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 10 ml de THF fraîchement distillé et la solution est refroidie à 0°C . Une solution de LiAlH_4 (2.14 ml, 2.14 mmol, 1 M dans THF, 5 équ.) est ajoutée goutte à goutte puis la solution est portée au reflux pendant 3 h. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 ml) est alors ajoutée ainsi que 10 ml de DCM et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/5) pour fournir 30 mg de l'isomère axial **6-126** et 60 mg de l'isomère équatorial **6-125**.

✓ Rendement : 75 %Isomère majoritaire (65 %) : alcool équatorial **6-125**

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $282.33\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$
--	---

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.36-7.26	m		5
8	4.79	d	3.3	1
10a	4.69	d	11.7	1
10b	4.46	d	11.7	1
2/5	3.87	m		2
4	3.55	t	9.6	1
3	3.42	dd	2.4/9.6	1
9	3.28	s		3
6/15	2.8	sl		2
7a	2.07	dd	5.4/13.2	1
7b	1.66	td	3.9/13.2	1
1	1.29	d	6.3	3

R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

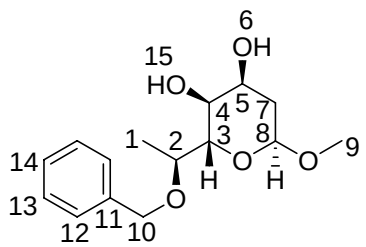
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
11	137.95	1	14.85
12	128.35		
13	127.96		
14	127.76		
8	98.55		
2	72.11		
3	72.08		
4	71.87		
5	71.13		
10	69.06		
9	54.56		
7	36.72		

I.R. (cm^{-1}) : 3415 (f), 2959, 2932 (f), 2861, 1449, 1391, 1065 (f).

S.M. (CI) m/z : 251.1 (M-MeO, 30), 233.0 (20), 142.9 (25), 90.9 (100).

HRMS (ES^+ , $M+Na^+$) : pour $C_{15}H_{22}O_5Na$, calculé 305.1365 trouvé 305.1371.

Isomère minoritaire (35 %) : alcool axial **6-126**

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 282.33 g.mol⁻¹ Formule brute : $C_{15}H_{22}O_5$
---	---

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.39-7.25	m		5
8	4.87	d	3.3	1
10a	4.69	d	12.0	1
10b	4.56	d	12.0	1
2/5	4.02	m		2
4	3.76	dd	3.3/10.2	1
3	3.51	dd	1.8/10.2	1
9	3.35	s		3
7a	2.14	dd	3.0/14.5	1
7b	1.94	dt	3.3/14.5	1
1	1.31	d	6.3	3

R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
11	138.28	7	34.64
12	128.19	1	15.70
13	127.96		
14	127.53		
8	98.53		
2	72.06		
3	71.90		
4	70.22		
5	67.62		
10	66.55		
9	55.12		

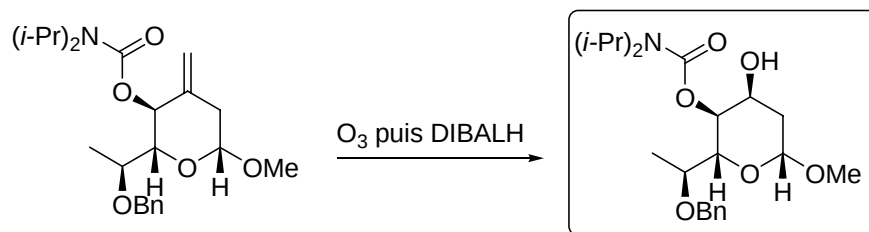
I.R. (cm^{-1}) : 3421 (f), 2959, 2941 (f), 2868, 1459, 1391, 1065 (f).

S.M. (CI) m/z : 251.1 (M-MeO, 30), 233.0 (20), 142.9 (25), 90.9 (100).

HRMS (ES⁺, M+Na⁺) : pour C₁₅H₂₂O₅Na, calculé 305.1365 trouvé 305.1371.

Synthèse de : 6-119a

6-119a



Dans un tricol de 50 ml équipé pour l'ozonolyse, l'acétal **5-056a** (235 mg, 0.58 mmol, 1 équ.) est dissous dans 20 ml de DCM sec. La solution est refroidie à -78°C puis un courant d'ozone est appliqué (10 L.min⁻¹, pos. 3) pendant 10 minutes. Le milieu est alors purgé avec de l'argon et 500 μl de Me₂S sont ajoutés. La solution est portée à température ambiante et agitée 2 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (5 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml) puis les phases organiques rassemblées, séchées sur MgSO₄ et le solvant et l'excès de Me₂S sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 10 ml de toluène fraîchement distillé et la solution est refroidie à -40°C . Une solution de DIBALH (464 μl , 0.69 mmol, 1.5 M dans le toluène, 1.2 équ.) est ajoutée goutte à goutte et la solution est agitée 2 h à -40°C . Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (10 ml) est alors ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/1) pour fournir 198 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 86 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 409.52 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₂H₃₅NO₆
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

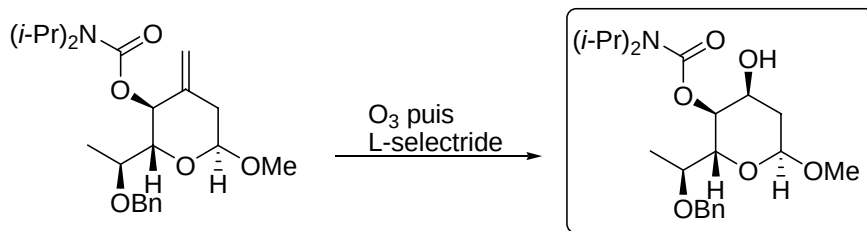
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.35-7.22	m		5
4	5.08	dd	2.7/9.6	1
8	4.76	dd	2.4/9.6	1
10a	4.58	d	12.0	1
10b	4.43	d	12.0	1
5	4.43	m		1
16	3.87	sl		2
3	3.85	dd	1.8/9.6	1
2	3.71	qd	1.8/6.3	1
9	3.49	s		3
7a	2.10	dm	9.6	1
7b	1.84	tm	9.6	1
6	1.59	sl		1
1	1.31	t	6.3	3
17	1.30-1.10	m		12

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
15	153.51	1	15.80
11	138.01		
12	128.31		
13	128.22		
14	127.51		
8	102.98		
10	71.90		
4	71.52		
2	69.91		
3	68.28		
5	66.59		
9	57.01		
16	45.22(l)		
7	36.39		
17	21.86-22.51		

I.R. (cm^{-1}): 3447 (f), 2969, 2933, 1686 (f), 1439, 1301, 1139, 1069 (f), 738.S.M. (CI) m/z : 378.2 (M-MeO, 100), 360.2 (65), 254.3 (15), 91.1 (35).HRMS (ESI, $\text{M}+\text{Na}^+$) : pour $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$, calculé 432.2362 trouvé 432.2359.**Synthèse de : 6-119b**

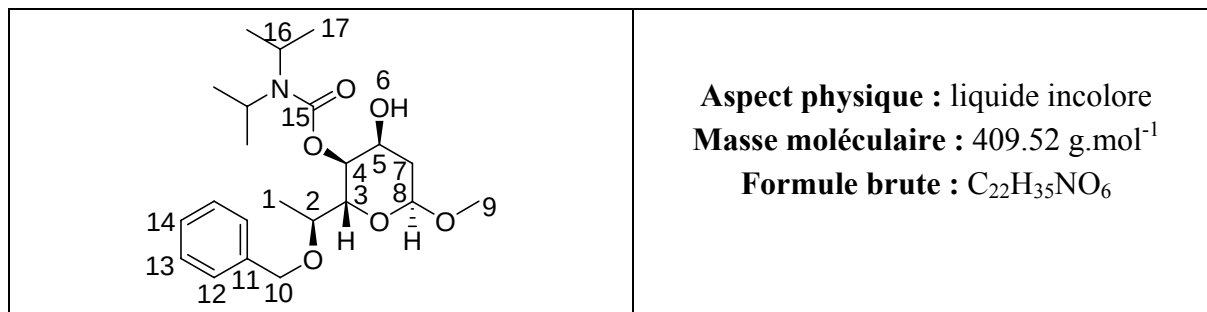
6-119b



Dans un tricol de 50 ml équipé pour l'ozonolyse, l'acétal **5-056b** (142 mg, 0.35 mmol, 1 équ.) est dissous dans 15 ml de DCM sec. La solution est refroidie à -78°C puis un courant d'ozone est appliqué (10 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, pos. 3) pendant 10 minutes. Le milieu est alors purgé avec de l'argon et 300 μl de Me_2S sont ajoutés. La solution est portée à température ambiante et agitée 2 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml) puis les phases organiques rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant et l'excès de Me_2S sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 10 ml de THF fraîchement distillé et la solution est refroidie à -78°C . Une solution de L-Selectride (420 μl , 0.42 mmol, 1 M dans THF, 1.2 équ.) est ajoutée goutte à goutte et la solution est agitée 2 h à -78°C . Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 ml) est alors ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis évaporées sous

pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/1) pour fournir 120 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 84 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12/13/14	7.35-7.22	m		5
4	5.05	dd	2.7/10.5	1
8	4.90	sl		1
10a	4.58	d	11.4	1
10b	4.45	d	11.4	1
5	4.28	m		1
16	4.07	sl		2
3	3.90	d	10.5	1
2	3.79	qd	0.9/6.6	1
9	3.38	s		3
7	2.06	m		2
1/17	1.34-1.12	t	6.3	15

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
15	153.77	16	45.68
11	137.98	7	34.86
12	128.23	17	22.68-22.69
13	128.13	1	15.82
14	127.48		
8	98.90		
10	71.91		
4	71.50		
2	69.87		
3	68.32		
5	66.05		
9	55.20		

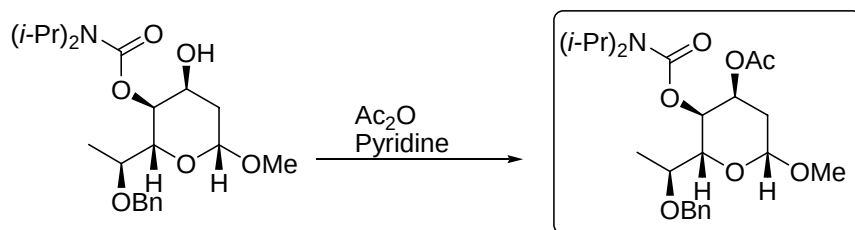
I.R. (cm⁻¹) : 3525 (f), 2968 (f), 2933 (f), 1693 (f), 1437, 1343, 1294, 1069 (f), 1027, 768.

S.M. (CI) *m/z* : 378.2 (M-MeO, 100), 360.2 (65), 254.3 (15), 91.1 (35).

HRMS (ESI, M+Na⁺) : pour C₂₂H₃₅NO₆Na, calculé 432.2362 trouvé 432.2359.

Synthèse de : 6-127

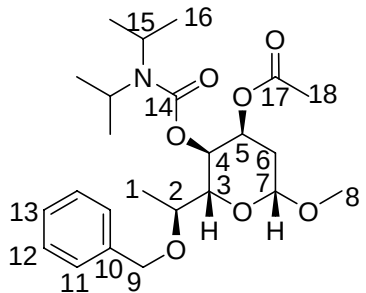
6-127



Dans un monocol de 50 ml, l'alcool **6-119a** (190 mg, 0.46 mmol, 1 équ.) est dissous dans 5 ml de pyridine. Le mélange est refroidi à 0°C puis l'anhydride acétique (94 mg,

0.92 mmol, 87 μ l, 2 équ.) est ajouté goutte à goutte ainsi que la DMAP (cat.). La solution est ramenée à température ambiante et est agitée 12 h jusqu'à disparition du produit de départ en CCM. Une solution aqueuse de NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée ainsi que 10 ml de DCM. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavés avec une solution aqueuse saturée en CuSO_4 , séchées sur MgSO_4 et enfin concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/0.5) pour fournir 178 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 86 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 451.55 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₄H₃₇NO₇
---	---

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

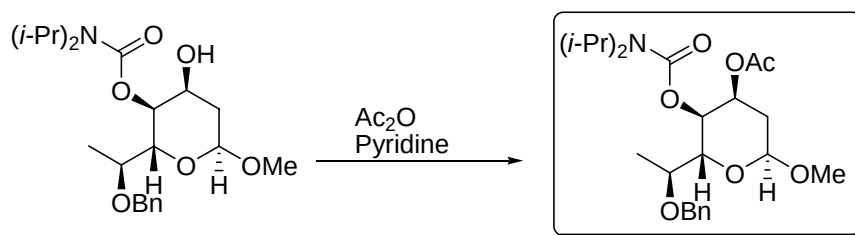
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
11/12/13	7.33-7.20	m		5
5	5.61	q	3.3	1
4	5.09	dd	3.0/9.6	1
7	4.65	dd	2.4/9.3	1
9a	4.54	d	12.0	1
9b	4.42	d	12.0	1
15	3.88	sl		2
2/3	3.77-3.68	m		2
8	3.47	s		3
18	2.03	s		3
6a	2.01	m		1
6b	1.88	m		1
1	1.29	d	6.3	3
16	1.26-1.03	m		12

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
17	169.31	6	35.43
14	153.07	18	21.16
10	138.14	16	21.16-20.36
11	128.09	1	15.58
12	127.99		
13	127.35		
7	99.60		
4	74.91		
5	71.84		
9	71.53		
3	68.40		
2	67.93		
8	56.34		
15	46.27-45.47		

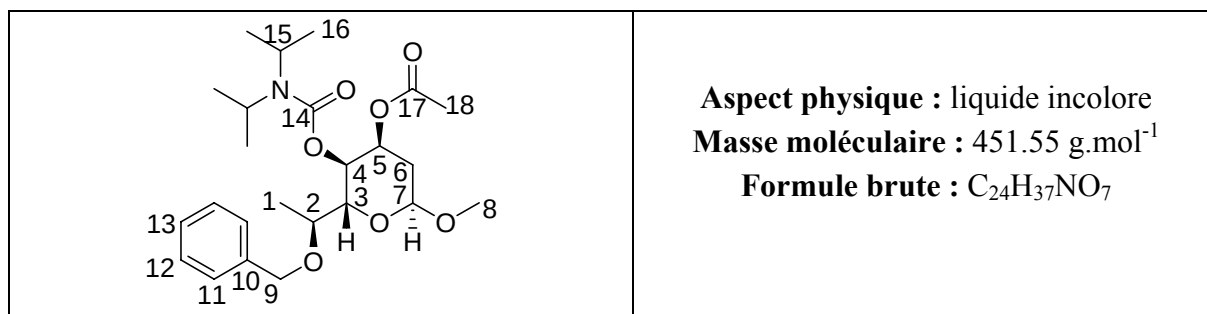
I.R. (cm⁻¹) : 2970 (f), 2934, 2875, 1748 (f), 1694 (f), 1435, 1370, 1146, 1025 (f), 735, 699.

S.M. (CI) m/z : 421.5 (M⁺-MeO, 100).

Synthèse de : 6-128

Dans un monocol de 50 ml, l'alcool **6-119b** (110 mg, 0.268 mmol, 1 équ.) est dissous dans 5 ml de pyridine. Le mélange est refroidi à 0°C puis l'anhydride acétique (55 mg, 0.536 mmol, 50 µl, 2 équ.) est ajouté goutte à goutte ainsi que la DMAP (cat.). La solution est ramenée à température ambiante et est agitée 12 h jusqu'à disparition du produit de départ en CCM. Une solution aqueuse de NaHCO₃ (5 ml) est ajoutée ainsi que 10 ml de DCM. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée en CuSO₄, séchées sur MgSO₄ et enfin concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/0.5) pour fournir 104 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 86 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
11/12/13	7.33-7.20	m		5
5	5.59	q	3.1	1
4	5.02	dd	3.0/9.6	1
7	4.91	dd	2.4/9.3	1
9a	4.51	d	11.7	1
9b	4.425	d	11.7	1
15	3.88	sl		2
2/3	3.77-3.68	m		2
8	3.31	s		3
18	2.04	s		3
6a	2.01	m	3.0/14.5	1
6b	1.88	m	3.3/14.5	1
1	1.28	d	6.3	3
16	1.26-1.03	m		12

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

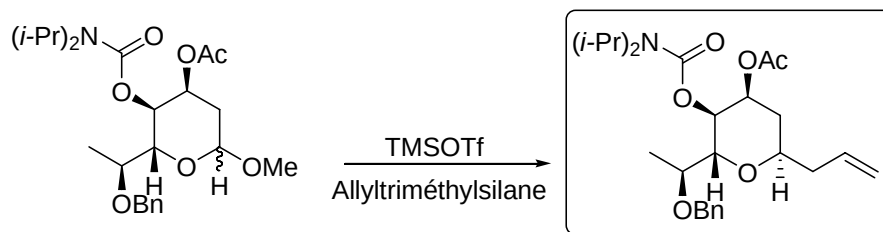
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
17	169.11	6	35.28
14	153.12	18	21.10
10	138.10	16	21.21-20.36
11	128.11	1	16.01
12	127.85		
13	127.29		
7	98.85		
4	74.82		
5	71.80		
9	71.49		
3	68.11		
2	67.99		
8	55.09		
15	46.32-45.51		

I.R. (cm^{-1}) : 2970 (f), 2936, 2875, 1749 (f), 1692 (f), 1435, 1385, 1142, 1025 (f), 735, 699.

S.M. (CI) m/z : 421.5 ($\text{M}^+ - \text{MeO}$, 100).

Synthèse de : 6-129

6-129



Dans un monocol de 100 ml, un mélange d'acétals **6-127** et **6-128** (924 mg, 2.04 mmol, 1 équ.) est dissous dans 10 ml d'acétonitrile sec puis la solution est refroidie à -40°C . L'allyltriméthylsilane (1.16 g, 10 mmol, 5 équ.) est ajouté goutte à goutte ainsi que le TMSOTf (531 mg, 450 μl , 2.24 mmol, 1.1 équ., fraîchement distillé). La réaction est portée à 0°C et est suivie par CCM. Une fois tout l'acétal de départ consommé, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (10 ml) est ajoutée, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (2 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/1) pour fournir 867 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 94 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : $461.59 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_6$
--	--

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
13/14/15	7.36-7.22	m		5
9	5.84	m		1
5	5.44	m		1
4/10	5.12-5.03	m		3
11a	4.63	d	11.4	1
11b	4.48	d	11.4	1
17a	4.10	sl		1
2	3.95	m		1
3	3.90	dd	2.4/4.8	1
7	3.79	m		1
17b	3.75	sl		1
8a	2.37	m		1
8b	2.23	m		1
6a	2.02	m		1
20	2.00	s		3
6b	1.77	dd	6.0/11.7	1
1	1.32	d	6.3	3

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
19	169.85	18	21.15-20.52
16	154.84	20	21.12
12	138.00	1	15.75
9	134.31		
13	128.22		
14	128.03		
15	127.53		
10	116.99		
5	79.52		
4	73.98		
11	71.13		
2	70.87		
3	69.39		
7	68.18		
17	46.58-45.25		
8	40.30		
6	31.91		

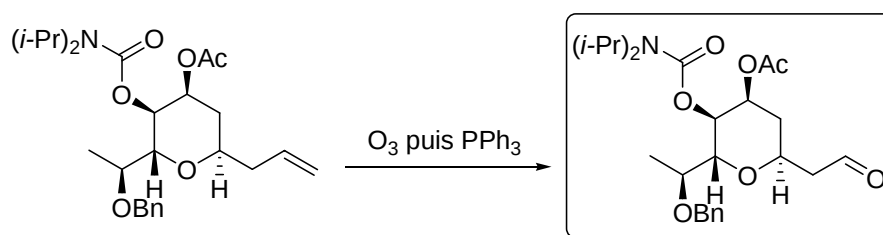
I.R. (cm^{-1}) : 2971 (f), 2932, 2873, 1744 (f), 1689 (f), 1440, 1368, 1295, 1237 (f), 1051 (f), 767, 738.

S.M. (APCI) m/z : 461.8 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 401.7 (25), 359.6 (40), 338.5 (75).

HRMS (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$) : pour $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_6$, calculé 462.2855 trouvé 462.2861.

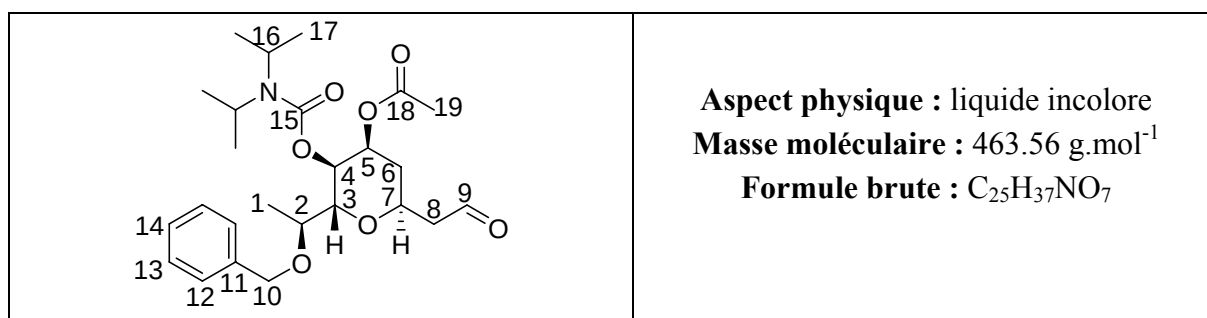
Synthèse de : 6-136

6-136



Dans un tricol de 100 ml équipé pour l'ozonolyse, le pyranne **6-129** (700 mg, 1.5 mmol, 1 équ.) est dissous dans 20 ml de DCM sec. La solution est refroidie à -78°C puis un courant d'ozone est appliqué ($10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, pos. 3) pendant 10 minutes. Le milieu est alors purgé avec de l'argon et la triphénylphosphine (795 mg, 3.0 mmol, 2 équ.) est ajoutée. La solution est portée à température ambiante et 20 ml de THF sec sont ajoutés. Le DCM est évaporé sous pression réduite et la solution est portée au reflux pendant 1 h 30. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/1) pour fournir 573 mg d'une huile incolore.

✓ Rendement : 82 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

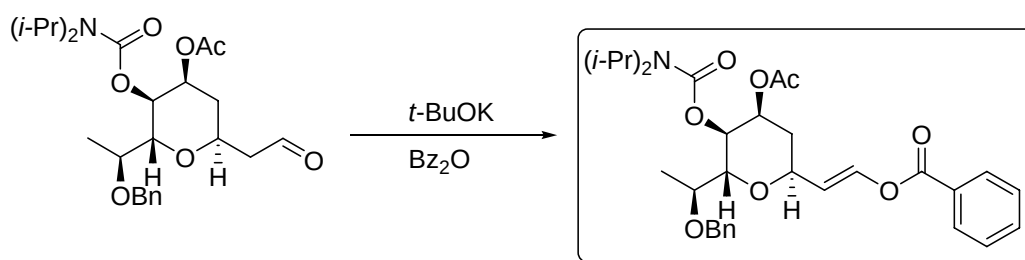
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
9	9.79	t	1.5	1
12/13/14	7.45-7.25	m		5
5	5.57	m		1
4	5.12	t	3.0	1
10a	4.63	d	11.4	1
7	4.56	m		1
10b	4.46	d	11.4	1
16a	4.13	sl		1
3	3.87	m		1
2	3.83	q	6.3	1
16b	3.73	sl		1
6a	2.66	ddd	3.0/8.7/16.2	1
6b	2.47	ddd	1.2/3.6/16.2	1
8a	2.03	m		1
19	2.01	s		3
8b	1.87	m		1
1/17	1.29-1.15	m		15

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
9	200.55	19	21.08
18	169.72	1	15.64
15	154.68		
11	137.72		
12	128.29		
13	128.12		
14	127.62		
5	79.28		
4	74.50		
10	71.26		
3	69.23		
2	67.63		
7	67.23		
16	46.68-45.24		
6	32.17		
8	29.68		
17	21.20-20.49		

Synthèse de : 6-141

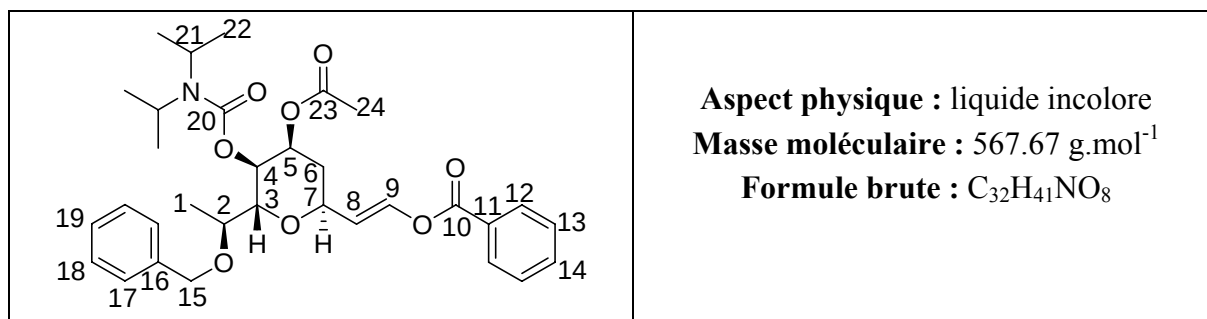
6-141



Dans un tricol de 100 ml, l'aldéhyde **6-136** (483 mg, 1.04 mmol, 1 équ.) est dissous dans 20 ml de THF sec. La solution est refroidie à -78°C puis le *t*-BuOK (187 mg, 4.668 mmol, 1.6 équ.) est ajouté. La solution est agitée 30 minutes puis la DMAP (cat.) et l'anhydride benzoïque (471 mg, 2.08 mmol, 2 équ.) sont ajoutés. Le mélange est agité 1 h à -78°C puis une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 ml) est ajoutée, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (2 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées

sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O 2/1) pour fournir 380 mg d'une huile visqueuse.

✓ Rendement : 66 %



RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
9/12/13/14	8.11	d	7.1	2
17/18/19	7.52-7.20	m		9
8	5.73	dd	7.1/12.45	1
5	5.59	ddd	3.45/5.45/9.8	1
4	5.18	t	3.15	1
15a	4.69	d	11.7	1
7	4.61	m		1
15b	4.51	d	11.7	1
21a	4.14	sl		1
3	3.96	t	3.2	1
2	3.86	m		1
21b	3.75	sl		1
19	2.05	s		3
6	2.0-1.96	m		2
1	1.33	d	6.4	3
22	1.29-1.10	m		12

R.M.N. C¹³ (125 MHz, CDCl₃) :

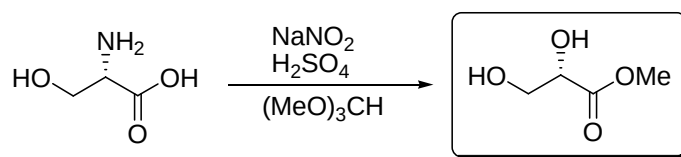
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
23	169.99	4	74.25
10	163.53	2	71.48
20	154.88	3	69.29
9	137.96	7	69.04
16	133.72	15	67.87
11	133.61	21	47.25-46.51
12	130.12	6	32.99
13	129.98	24	21.10
14	128.59	22	21.05-20.48
17	128.23	1	15.72
18	127.73		
19	127.62		
8	115.26		
5	79.05		

I.R. (cm⁻¹) : 2968 (f), 2933 (f), 2873, 1735 (f), 1685 (f), 1440, 1369, 1294, 1263 (f), 1236 (f), 1176, 1134 (f), 1116 (f), 1068 (f), 1049 (f), 1026.

S.M. (APCI) *m/z* : 568.1 (M+H⁺, 100), 508.1 (75), 446.3 (40).

Synthèse de : 6-150

6-150



Dans un tricol de 1 l muni d'une ampoule à addition, la L-serine (10 g, 95.1 mmol, 1 équ.) est dissous dans 25 ml d'eau. A 0°C, 50 ml d'une solution aqueuse d'H₂SO₄ (3 M) puis 15 ml d'une solution aqueuse de NaNO₂ (6 M) sont ajoutés goutte à goutte. Une forte réaction exothermique se produit et la solution est agitée 2 h à température ambiante. A 0°C, 15 ml d'une solution aqueuse de NaNO₂ (6 M) est ajoutée goutte à goutte puis la solution est agitée 60 h à température ambiante. A 0°C, 25 ml d'une solution aqueuse d'H₂SO₄ (3 M) puis 15 ml d'une solution aqueuse de NaNO₂ (6 M) sont ajoutés goutte à goutte et la solution est agitée encore 5 h à température ambiante. L'eau est ensuite évaporée aux $\frac{3}{4}$ sous pression réduite et le résidu blanc obtenu est refroidi à 0°C puis est dilué avec 20 ml d'une solution aqueuse de NaOH (3 M). 30 ml de méthanol et 10 ml d'acétone sont ensuite ajoutés, le solide blanc est trituré et filtré. Le filtrat est concentré sous vide puis repris avec un mélange méthanol/acétone comme précédemment. Cette opération est répétée jusqu'à obtenir un sirop visqueux. Un séchage par co-évaporation avec du benzène est ensuite effectué plusieurs fois. Le sirop orangeâtre obtenu est dilué avec 50 ml de méthanol, acidifié avec de l'H₂SO₄ et le triméthylorthoformate (10 ml) est ajouté. La solution est chauffée à 60 °C pendant une demi-heure puis refroidie et neutralisée avec du MeONa. La solution est filtrée puis concentrée sous vide. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/5) pour fournir 7.8 g d'un sirop très visqueux orangeâtre.

✓ Rendement : 69 %

	Aspect physique : huile orange Masse moléculaire : 120.1 g.mol ⁻¹ Formule brute : C ₄ H ₈ O ₄ R.N. : 10303-88-5
--	--

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
2	4.18	sl		1
1	3.83-3.69	m		2
4	3.72	s		3
5/6	3.41	sl		1
5/6	2.59	sl		1

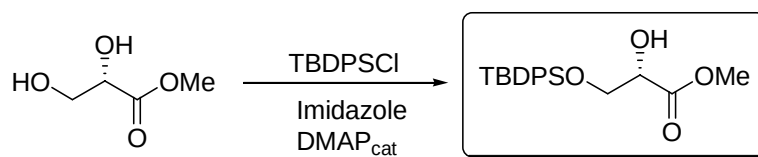
R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)
3	173.7
2	71.9
1	64.2
4	53.1

S.M. (CI) *m/z* : 121 (M+H⁺, 100).

Synthèse de : 6-153

6-153



Dans un tricol de 50 ml muni d'une ampoule à addition, le diol **6-150** (1 g, 8.30 mmol, 1 équ.), l'imidazole (1.12 g, 16.6 mmol, 2 équ.) et la DMAP (25 mg, cat.) sont dissous dans 25 ml de DCM sec. Une solution de TBDPSCI (2.50 g, 9.13 mmol, 1.1 équ.) dans 10 ml de DCM sec est ajoutée via l'ampoule à addition et le mélange agité pendant 5 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (25 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 25 ml) et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 7/1) pour fournir 2.8 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 94 %

	Aspect physique : huile incolore Masse moléculaire : 358.50 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₀H₂₆O₄Si R.N. : 189635-63-0
--	---

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
6	7.66-7.61	m		4
7/8	7.41-7.38	m		6
2	4.24	t	3.0	1
1a	3.97	dd	2.7/10.5	1
1b	3.91	dd	3.0/10.5	1
4	3.78	s		3
10	1.02	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

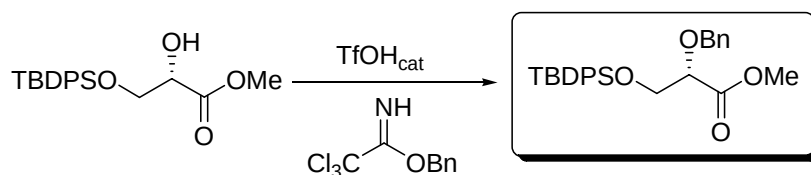
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
3	173.10	4	52.42
6	135.43	10	26.67
5	132.73	9	19.32
7	129.72		
8	127.63		
2	71.89		
1	65.78		

I.R. (cm⁻¹) : 3508 (l), 3029, 2952 (f), 2856 (f), 1743 (f), 1471, 1427, 1244, 1213, 1112 (f), 1022.

[α]_D²⁰ : +16.4 (C = 0.94, DCM)

Synthèse de : 6-156

6-156



Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à addition, l'alcool **6-153** (2.8 g, 7.81 mmol, 1 équ.) est dissous dans le DCM (5 ml). A 0°C, une solution de benzyltrichloroacétamide (3.93 g, 2.91 ml, 15.6 mmol, 2 équ.) dans l'hexane (20 ml) est additionnée *via* l'ampoule à addition et l'acide triflique (85 µl, 144 mg, 0.781 mmol, 0.1 équ.) est ensuite ajouté. La solution est agitée 18 h à température ambiante. Le précipité blanc formé est éliminé par filtration et rincé à l'hexane (10 ml). La solution est traitée par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite à l'hexane (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 20/1) pour fournir 3.50 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 83 %

	Aspect physique : huile incolore Masse moléculaire : 448.63 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₇H₃₂O₄Si
--	--

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
6	7.67-7.65	m		4
7/8/13/14/15	7.41-7.30	m		11
11a	4.74	d	12.0	1
11b	4.52	d	12.0	1
2	4.13	t	5.1	1
1	3.94	d	5.1	2
4	3.74	s		3
10	1.03	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
3	171.31	2	79.42
12	137.12	11	72.41
6	135.44	1	64.51
5	132.22	4	51.76
7	128.31	8	26.72
8	128.26	9	19.31
13	127.88		
14	127.78		
15	127.59		

I.R. (cm⁻¹): 3070, 2929 (f), 2856 (f), 1753 (f), 1471, 1454, 1427 (f), 1259, 1203, 1130 (f), 1112 (f).

$[\alpha]_D^{20}$: -19.8 (C = 1.0, DCM)

Synthèse de : 6-156

6-156



Dans un tricol de 250 ml muni d'une ampoule à addition, l'ester **6-156** (3.50 g, 7.80 mmol, 1 équ.) est dissous dans 50 ml de DCM sec et est refroidi à -78°C . Une solution de DIBALH 1.5 M dans le toluène (11.70 mmol, 7.80 ml, 1.5 équ.) est ajoutée goutte à goutte et la solution est agitée 4 h à -78°C . La réaction est alors traitée par 5 ml d'une solution aqueuse 1N d'HCl et l'agitation est maintenue jusqu'à ce que la température ambiante soit atteinte. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO_4 puis concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 30/1) pour fournir 2.51 g d'aldéhyde **6-159**.

✓ Rendement : 77 %

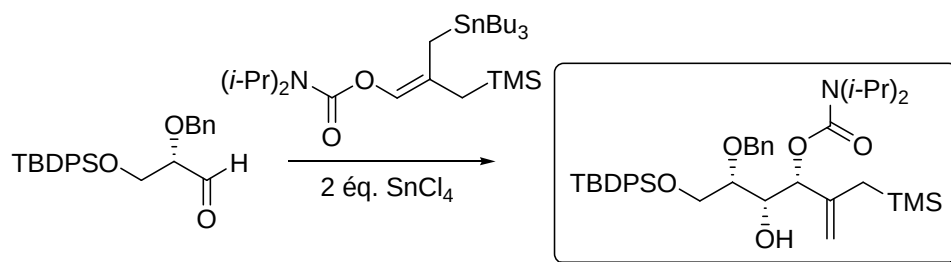
	Aspect physique : huile incolore Masse moléculaire : 418.60 g.mol⁻¹ Formule brute : C₂₆H₃₀O₃Si R.N. : 135840-22-1
--	---

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
3	9.75	d	1.3	1
5	7.68-7.40	m		4
6/7/12/13/14	7.39-7.32	m		11
10a	4.68	d	11.9	1
10b	4.63	d	11.9	1
1	3.97	d	4.0	2
2	3.89	td	1.3/4.0	1
9	1.06	s		9

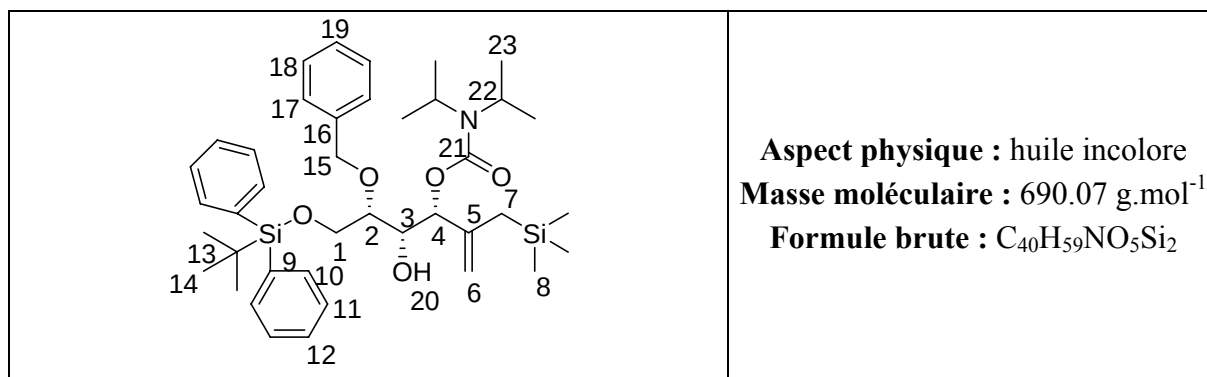
R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
3	202.53	2	83.97
11	137.27	10	72.61
5	135.40	1	63.35
4	132.68	8	26.72
6	128.33	9	19.31
7	128.23		
12	127.83		
13	127.78		
14	127.66		

Synthèse de : 6-169**6-169**

Dans un bicol de 500 ml muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'allylstannane **2-076** (1.33 g, 2.38 mmol, 1.0 équ.) est dissous dans du DCM (140 ml). A -78°C , une solution de chlorure d'étain 1 M dans le DCM (4.76 ml, 4.76 mmol, 2 équ.) est additionnée et le milieu réactionnel est agité 1h à -78°C . Une solution refroidie à -78°C d'aldéhyde **6-159** (1.0 g, 2.38 mmol, 1.0 équ.) dans le DCM (15 ml) est additionnée rapidement et le mélange réactionnel est agité 30 min. à -78°C . Le milieu est dilué avec du DCM (50 ml) et est traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (50 ml). La phase aqueuse est séparée et est extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 15/1) pour fournir 1.29 g d'alcool **6-169**.

✓ Rendement : 79 %



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
10	7.73-7.69	m		4
11/12/17/18/19	7.45-7.26	m		11
4	5.31	d	6.3	1
6a	5.00	s		1
6b	4.88	s		1
15a	4.62	d	11.4	1
15b	4.39	d	11.4	1
2	4.06	m		1
1/22	3.98-3.83	m		4
3	3.55	ql	5.4	1
20	2.54	sl		1
7a	1.58	d	14.7	1
7b	1.43	d	14.7	1
23	1.23	m		6
14	1.08	s		9
8	0.05	s		9

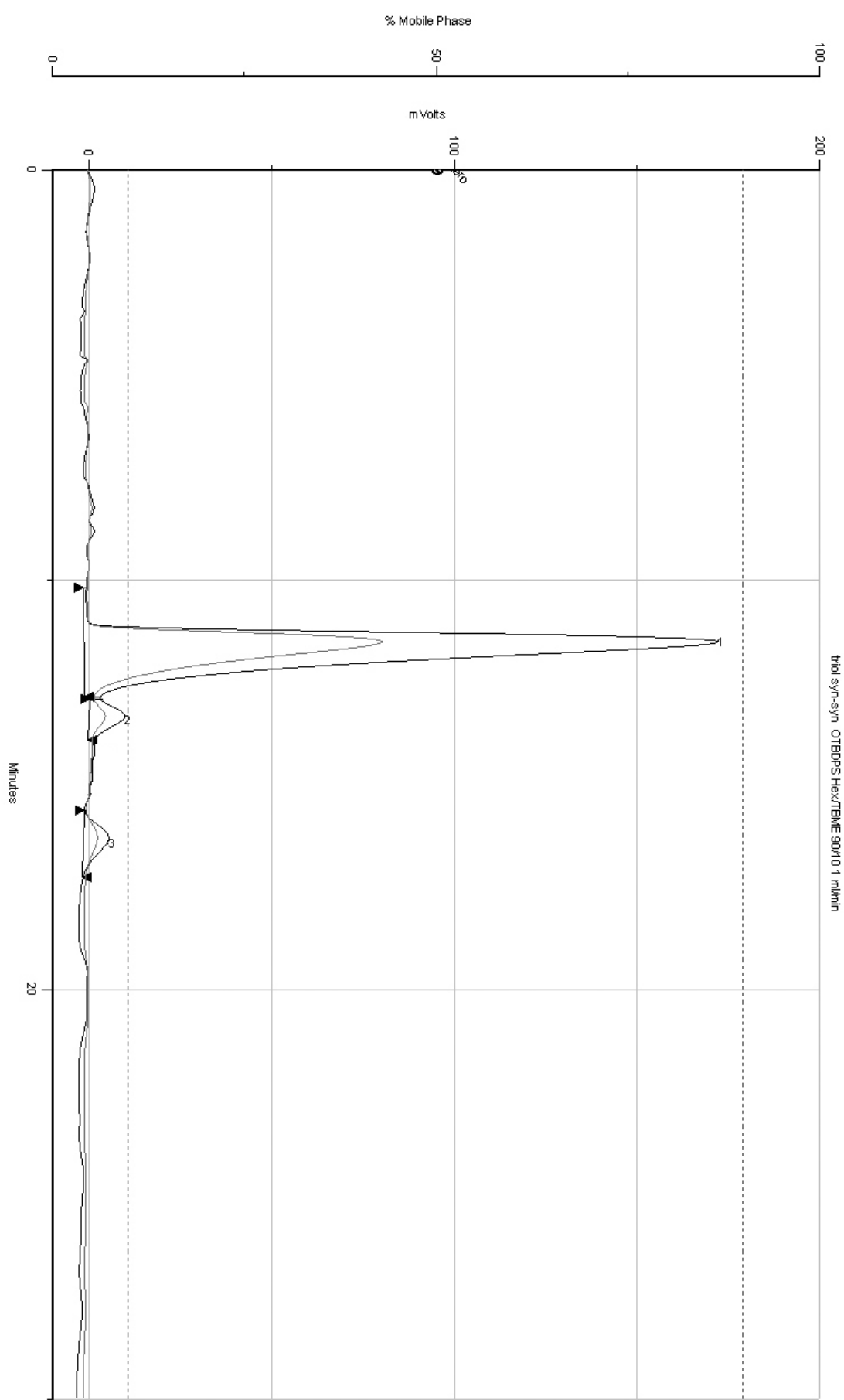
R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

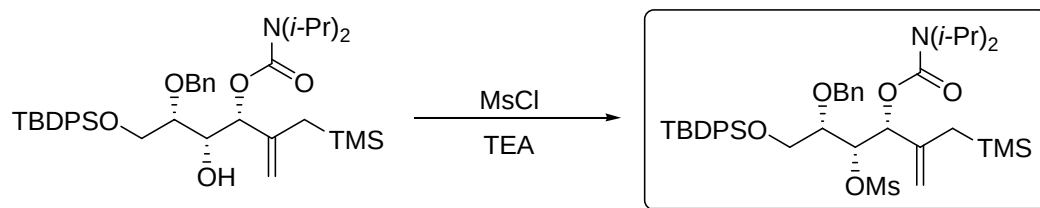
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
21	154.89	15	71.54
5	143.64	1	62.58
16	138.26	22	46.05-45.94
10	135.68	14	26.83
	135.60	7	22.79
9	133.38	23	21.41-20.53
	133.19	13	13.28
11	129.69	8	-1.27
12	128.29		
17	127.67		
18	127.59		
19	127.53		
6	111.67		
4	79.14		
3	78.16		
2	72.39		

S.M. (APCI) m/z : 691.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 30), 690.1 (50), 672.1 (90), 437.1 (40).

I.R. (cm^{-1}) : 3438 (l), 2958 (f), 2931, 1893, 1697 (f), 1471, 1429, 1317, 1112 (f).

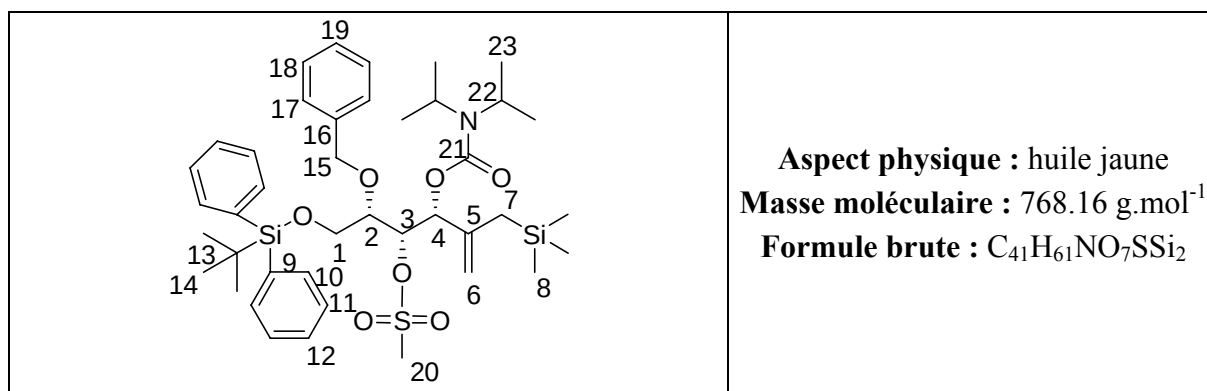
HPLC : OD-H, Hex/MTBE 92/8, 1 ml/min, 14.69 min 96.1 %, 17.18 min 3.9 %.



Synthèse de : 6-182**6-182**

Dans un monocol de 100 ml, l'alcool **6-169** (1 g, 1.44 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM sec (35 ml) puis la triéthylamine (584 mg, 0.805 ml, 5.79 mmol, 4 équ.) et la DMAP (25 mg, catalytique) sont ajoutées. A 0°C, le chlorure de mésyle (0.221 ml, 328 mg, 2.88 mmol, 2 équ.) est ajouté goutte à goutte puis la solution est agitée 6 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (25 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 25 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 5/1) pour fournir 1.05 g d'une huile légèrement jaune.

✓ Rendement : 95 %



RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
10	7.74-7.70	m		4
11/12/17/18/19	7.44-7.21	m		11
4	5.44	sl		1
3	5.37	dd	2.5/7.0	1
6a	5.05	s		1
6b	4.88	s		1
15a	4.46	d	12.0	1
15b	4.32	d	12.0	1
22a	4.03	sl		1
1a	3.92	dd	3.0/12.0	1
1b	3.86	dd	3.5/12.0	1
2	3.65	dd	3.0/3.5	1
20	2.92	s		3
7	1.43	m		2
23	1.25-1.10	m		12
14	1.10	s		9
8	0.07	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

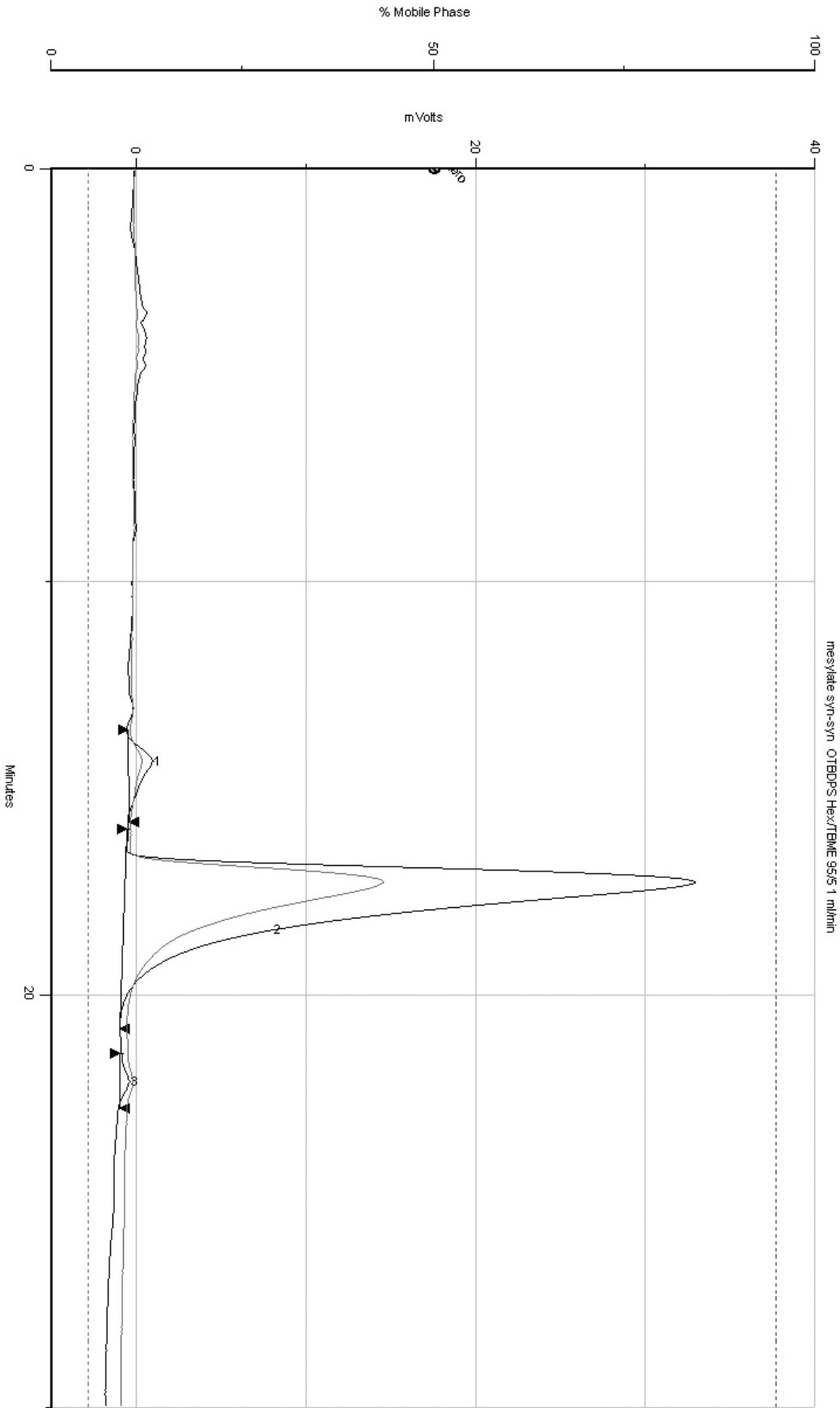
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
21	153.05	15	72.12
5	142.25	3	61.29
16	137.48	22	45.85-45.78
10	135.83	20	38.82
	135.55	14	26.81
9	132.99	7	22.73
	132.61	23	21.39-20.47
11	129.72	13	14.96
12	129.69	8	-1.46
17	128.20		
18	127.72		
19	127.56		
	127.50		
6	110.85		
4	81.05		
3	78.67		
2	74.51		

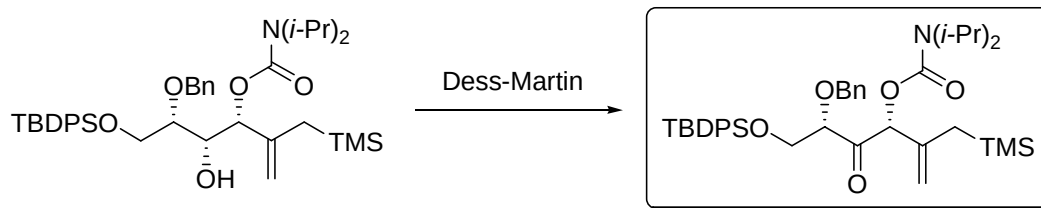
S.M. (APCI) m/z : 768.1 ($M+H^+$, 100), 672.3 (95).

I.R. (cm^{-1}) : 3070, 2858 (f), 2931 (f), 2856, 2893 (f), 1701 (f), 1643, 1471, 1429 (f), 1361 (f), 1321 (f), 1247, 1174 (f), 1112 (f), 1087, 1045.

HPLC : OD-H, Hex/MTBE 95/5, 1 ml/min, 14.34 min 3.3%, 17.28 min 95.7 %, 22.12 min 1.0 %.

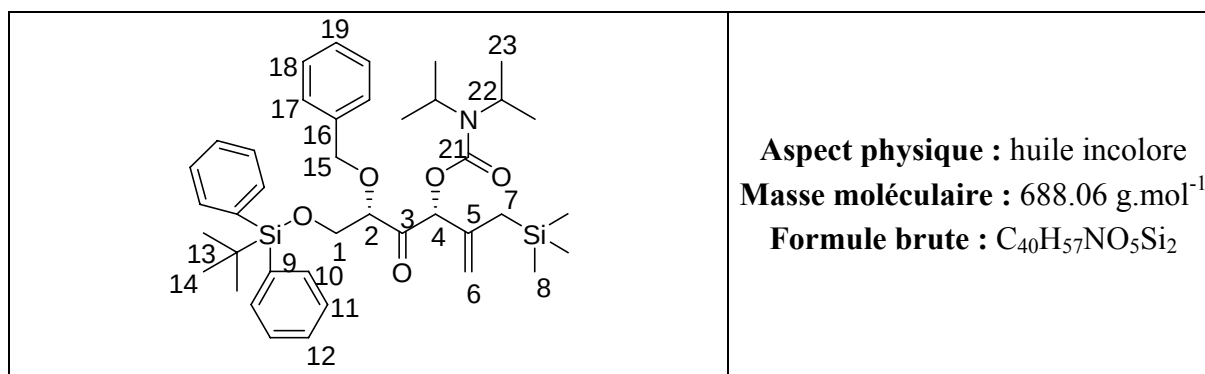
n _i Number	Peak Name	R. Time	Area	Area %	Sample Descrip.													
1	*1	14.34	142070.78	3.3	OTBDPS Hex.													
2	*2	17.28	4147592.25	95.7	OTBDPS Hex.													
3	*3	22.10	42037.80	1.0	OTBDPS Hex.													



Synthèse de : 6-189**6-189**

Dans un monocol de 100 ml, l'alcool **6-169** (800 mg, 1.16 mmol, 1 équ.) est dissous dans du DCM sec (50 ml). Sous une agitation vigoureuse, le réactif de Dess-Martin (1.47 g, 3.47 mmol, 3 équ.) est ajouté par portions et la suspension est agitée 2 h. Une solution aqueuse de NaOH 1 M (10 ml) est ajoutée et l'agitation est maintenue 10 minutes. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 15/1) pour fournir 638 mg de cétone **6-189**.

✓ Rendement : 80 %



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
10	7.73	d	7.5	4
11/12/17/18/19	7.45-7.36	m		11
4	5.72	s		1
6a	5.03	s		1
6b	4.97	s		1
15a	4.79	d	12.0	1
15b	4.72	d	12.0	1
2	4.38	t	5.0	1
1	4.07	d	5.0	2
22	3.94	sl		2
7a	1.58	d	14.2	1
7b	1.57	d	14.2	1
23	1.28-1.23	m		12
14	1.10	s		9
8	0.04	s		9

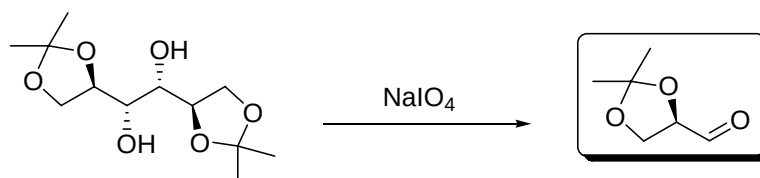
R.M.N. ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
3	203.36	15	72.59
21	153.88	1	64.68
5	140.15	22	47.17-46.08
16	138.00	14	26.72
9	135.64	7	23.92
10	135.59	23	21.10-20.46
11	133.15	13	19.13
12	129.59	8	-1.46
17	129.56		
18	128.12		
19	127.89		
	127.60		
6	114.76		
4	83.04		
2	80.03		

S.M. (APCI) m/z : 689.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 543.1 (40), 375.1 (25).

I.R. (cm^{-1}) : 2956 (f), 2931 (f), 2891 (f) ; 1730, 1693 (f), 1473, 1427 (f), 1369, 1303 (f), 1296 (f), 1247, 1110 (f), 1066, 1045.

Synthèse de : 6-193



6-193

Dans un monocol de 250 ml, le diacétone (17.0 g, 64 mmol, 1 équ) est dissous dans 190 ml de DCM et 7 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 sont additionnés. Sous une agitation vigoureuse, le NaIO_4 (27 g, 123 mmol, 2 équ.) est ajouté par portions et la suspension est agitée 3 h à température ambiante. La solution est alors filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par distillation (60 °C sous 30 mbars) pour fournir 16.8 g d'une huile fluide et incolore.

✓ Rendement : 98 %

	Aspect physique : liquide incolore Masse moléculaire : 130.14 g.mol^{-1} Formule brute : $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ R.N. : 15186-48-8
--	---

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

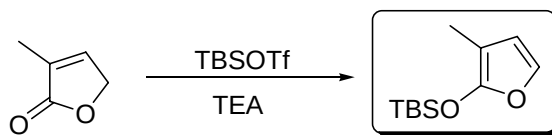
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
3	9.70	d	1.9	1
2	4.36	m		1
1	4.12	m		2
5a	1.47	s		3
5b	1.40	s		3

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

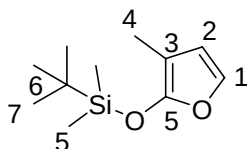
N°	δ (ppm)
3	201.38
4	110.79
2	79.49
4	65.11
5a	25.84
5b	24.73

I.R. (cm^{-1}) : 2990, 2940 (f), 2890, 2820, 1730 (f), 1375, 1250, 1215, 1150, 1070.Pureté par G.C.M.S. : MeCN/ H_2O (95/5), C18 Phenomex Gemini (50x4.6mm), 2.47 min, 100% par DAD, ELSD et MSAP-.**Synthèse de : 6-192**

6-192



Dans un tricol de 100 ml muni d'une ampoule à addition, la furanone **6-191** (1 g, 10.1 mmol, 1 équ.) est dissous dans 15 ml de DCM sec. La solution est refroidie à 0°C et la triéthylamine (1.94 ml, 1.41 g, 14 mmol, 1.4 équ.) est ajoutée suivie du TBSOTf (2.75 ml, 3.17 g, 12.0 mmol, 1.1 équ.) goutte à goutte via l'ampoule à addition. Le mélange est agité 15 minutes à 0°C puis 5 h à température ambiante. 50 ml d'un mélange Et_2O / pentane (1/1) est ajouté ainsi que 25 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 . Les phases sont séparées, la phase organique est lavée avec 25 ml d'une solution saturée en CuSO_4 puis séchée sur MgSO_4 et enfin concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par distillation (80°C sous 2 mbars) pour fournir 2.3 g d'une huile incolore.

✓ Rendement : 92 %

Aspect physique : liquide incolore
Masse moléculaire : $212.36 \text{ g.mol}^{-1}$
Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$
R.N. : 131497-06-8

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) :

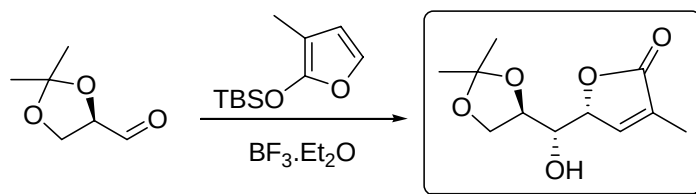
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
1	6.76	d	2.0	1
2	6.11	d	2.0	1
4	1.83	s		3
7	0.98	s		9
5	0.22	s		6

R.M.N. C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
5	152.83	6	17.95
1	131.11	4	8.43
2	113.51	5	-4.54
3	92.08		
7	25.45		

I.R. (cm^{-1}) : 2825, 1660, 1530, 1260, 1110.**Synthèse de : 6-194**

6-194



Dans un tricol de 250 ml équipé d'une ampoule à addition réfrigérée, l'aldéhyde **6-193** (4.26 g, 32.8 mmol, 1 équ.) et le TBSOF **6-192** (10 g, 39.3 mmol, 1.2 équ.) sont dissous dans 100 ml de DCM sec. Le $BF_3.Et_2O$ (5.54 g, 4.90 ml, 39.3 mmol, 1.2 équ.) est placé dans l'ampoule à addition et la solution est refroidie à $-78^\circ C$. Le $BF_3.Et_2O$ est alors ajouté goutte à goutte et la solution est agitée 6 h à $-78^\circ C$. Une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ (25 ml) est ajoutée et la réaction est portée à température ambiante. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 100 ml), les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur $MgSO_4$ avant d'être concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Hex/AE 6/4) pour fournir 5.41 g d'un solide blanc.

✓ Rendement : 73 %

	Aspect physique : solide blanc Masse moléculaire : $228.24 \text{ g.mol}^{-1}$ Formule brute : $C_{11}H_{16}O_5$
--	--

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

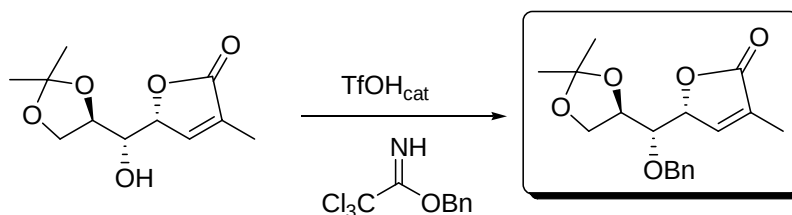
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
5	7.13	dd	1.56/1.65	1
4	5.09	m		1
1	4.18-4.10	m		2
2	4.03-4.00	m		1
3	3.60	ddl	3.84/7.86	1
11	3.2-2.8	sl		1
7	1.92	t	1.56	3
10a	1.40	s		3
10b	1.35	s		3

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
8	174.28	2	72.80
5	146.57	1	67.11
6	130.76	10	26.72
9	109.73		25.08
4	81.75	7	10.67
3	75.60		

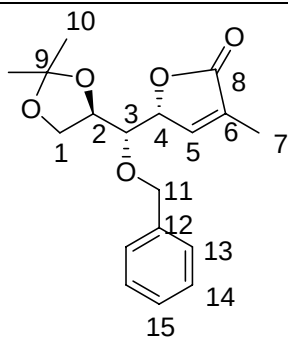
S.M. (APCI) m/z : 228.8 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 170.9 (90), 111.0 (70).I.R. (cm^{-1}) : 3429 (l), 2987 (f), 2931, 2889, 1731 (f), 1658, 1454, 1438, 1371 (f), 1245, 1207, 1054 (f).**Synthèse de : 6-195**

6-195



Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à addition, l'alcool **6-194** (2.18 g, 9.63 mmol, 1 équ.) est dissous dans le DCM (3 ml). A 0°C , une solution de benzyltrichloroacétimide (3.64 g, 2.7 ml, 14.4 mmol, 2 équ.) dans l'hexane (20 ml) est additionnée *via* l'ampoule à addition et l'acide triflique (85 μl , 144 mg, 0.963 mmol, 0.1 équ.) est ensuite ajouté. La solution est agitée 18 h à température ambiante. Le précipité blanc formé est éliminé par filtration et est rincé avec de l'hexane (10 ml). La solution est traitée par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec de l'hexane (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 2/1) pour fournir 930 mg d'un solide blanc

✓ Rendement : 30 %



Aspect physique : solide blanc
Masse moléculaire : 318.36 g.mol⁻¹
Formule brute : C₁₈H₂₂O₅

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
13/14/15	7.30-7.20	m		5
5	6.95	d		1
4	5.04	m		1
11a	4.61	d	12.0	1
11b	4.60	d	12.0	1
1a	4.22	m		1
1b	4.05	m		1
2	3.85	m		1
3	3.60	m		1
7	1.90	s		3
10a	1.19	s		3
10b	1.16	s		3

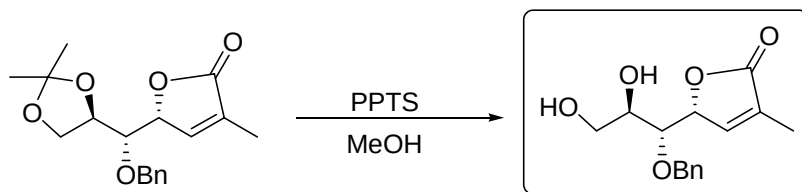
S.M. (APCI) *m/z* : 319.0 (M+H⁺, 25), 91.1 (100).

I.R. (cm⁻¹) : 2925, 2879, 1739 (f), 1658, 1454, 1380, 1352, 1244, 1089 (f), 1076 (f), 1056 (f), 1027.

Pureté par G.C.M.S. : gradient MeCN/H₂O (95/5), C18 Phenomex Gemini (50x4.6mm), 3.51 min, 79 % par DAD, 75 % par ELSD, 88 % par MSAP+.

Synthèse de : 6-196

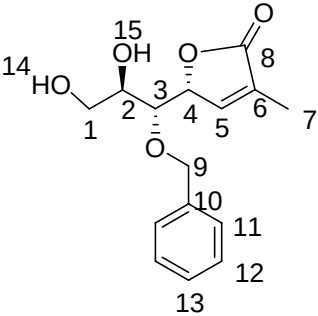
6-196



Dans un monocol de 100 ml, l'acétonide **6-195** (2.48 g, 7.79 mmol, 1 équ.) est dissous dans 25 ml de méthanol p.a. puis le PPTS (195 mg, 0.779 mmol, 0.1 équ.) est ajouté et le mélange est agité 6 h à 50°C. Du NaHCO₃ solide (1 g) est ajouté et le solvant est évaporé aux 4/5 puis du diéthyléther 50 ml et de l'H₂O (25 ml) sont ajoutés. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 25 ml) et les phases organiques sont

rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AE pur) pour fournir 1.50 g d'un solide blanc.

✓ Rendement : 69 %

	Aspect physique : solide blanc Masse moléculaire : 278.30 g.mol⁻¹ Formule brute : C₁₅H₁₈O₅
---	--

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
11/12/13	7.28-7.24	m		5
5	6.87	dd	1.44/1.65	1
4	5.21	ddd	1.44/1.65/3.39	1
9	4.56	s		2
2	3.89	m		1
1a	3.82	dd	2.88/11.46	1
1b	3.75	dd	3.84/11.46	1
3	3.62	dd	3.39/7.74	1
14/15	2.05	sl		2
7	1.89	t	1.44	3

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
8	174.13	4	81.23
5	145.75	3	78.29
6	137.15	2	74.19
10	130.96	9	71.19
11	128.57	1	63.21
12	128.29	7	10.80
13	127.99		

S.M. (APCI) *m/z* : 279.0 (M+H⁺, 100), 189.0 (40), 91.0 (55).

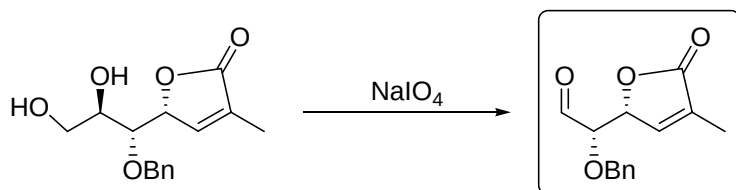
I.R. (cm⁻¹) : 3423 (l), 2925, 2879, 1735 (f), 1454, 1352, 1209, 1091, 1049, 1027.

A.E. pour C₁₅H₁₈O₅ : Calculé C, 64.74 %; H, 6.52 %. Trouvé C, 64.85 %; H, 6.9 %.

Pureté par G.C.M.S. : gradient MeCN/H₂O (95/5), C18 Phenomex Gemini (50x4.6mm), 2.47 min, 100% par DAD, ELSD, MSAP+ et MSAP-.

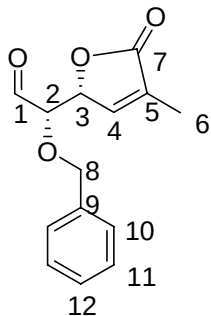
Synthèse de : 6-197

6-197



Dans un monocol de 250 ml, le diol **6-196** (1.50 g, 5.30 mmol, 1 équ) est dissous dans 50 ml de DCM et 2 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 est additionnée. Sous une agitation vigoureuse, le NaIO_4 (4.59 g, 21.5 mmol, 4 équ.) est ajouté par portion et la suspension est agitée 15 minutes à température ambiante. 15 g de silice sont alors ajoutés et la solution est filtrée. Le solide est lavé avec du DCM (2 x 25 ml) et de l'acétate d'éthyle (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. Le résidu obtenu est purifié rapidement par chromatographie sur gel de silice (AE pur) pour fournir 991 mg d'un solide blanc.

✓ Rendement : 76 %

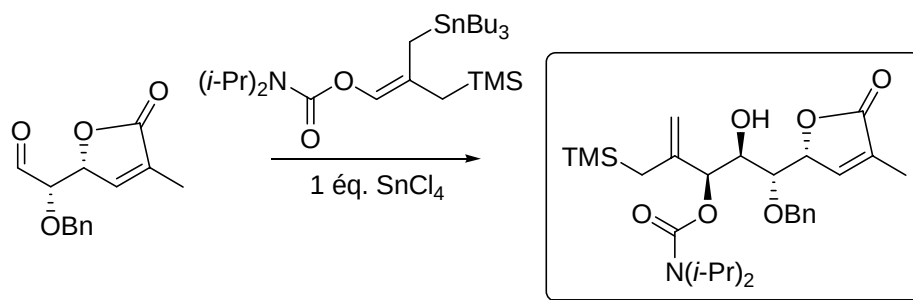
	Aspect physique : solide blanc Masse moléculaire : 246.26 g.mol⁻¹ Formule brute : C₁₄H₁₄O₄
---	--

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
1	9.65	s		1
10/11/12	7.30-7.20	m		5
4	6.95	s		1
3	5.19	m		1
8a	4.72	d		1
8b	4.70	d		1
2	3.92	d		1
6	1.95	s		3

S.M. (AP+) m/z : 247 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Pureté par G.C.M.S. : gradient MeCN/ H_2O (95/5), C18 Phenomex Gemini (50x4.6mm), 2.47 min, 100% par DAD, ELSD, MSAP+ et MSAP-.

Synthèse de : 6-198**6-198**

Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'allylstannane **2-076** (178 mg, 0.313 mmol, 1.05 équ.) est dissous dans du toluène (20 ml). A -78°C , une solution de chlorure d'étain 1 M dans du DCM (313 μl , 0.313 mmol, 1.05 équ.) est additionnée et le milieu réactionnel est agité 1 h à -78°C . Une solution refroidie à -78°C d'aldéhyde **6-197** (75 mg, 0.304 mmol, 1.0 équ.) dans du toluène (10 ml) est additionnée rapidement et le mélange réactionnel est agité 1 h à -78°C . Le milieu est dilué avec du DCM (20 ml) et est traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 1/1) pour fournir 140 mg d'alcool **6-198**.

✓ Rendement : 89 %

	Aspect physique : solide blanc Masse moléculaire : $517.73 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{Si}$
--	--

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

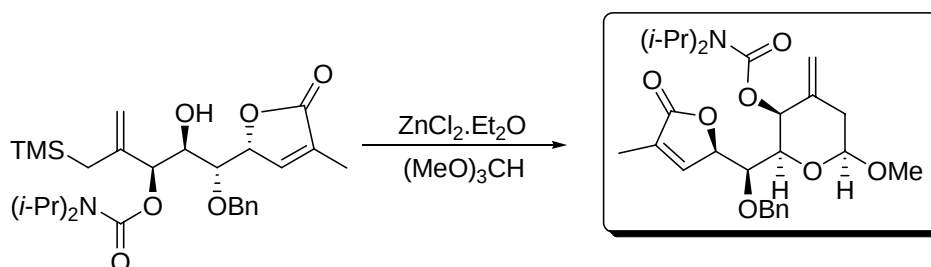
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
15/16/17	7.30-7.20	m		5
4	6.85	s		1
8	5.42	s		1
5	5.28	sl		1
10a	4.95	s		1
10b	4.85	s		1
13a	4.52	d	12.0	1
13b	4.38	d	12.0	1
20a	4.10	sl		1
20b	3.95	sl		1
7	3.95	d		1
6	3.55	dd		1
18	2.10	sl		1
3	1.85	s		3
11a	1.62	d		1
11b	1.43	d		1
21	1.60-1.10	m		12
12	0.05	s		9

S.M. (APCI) m/z : 518.4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Pureté par G.C.M.S. : gradient MeCN/ H_2O (95/5), C18 Phenomex Gemini (50x4.6mm), 2.47 min, 100% par DAD, ELSD, MSAP+ et MSAP-.

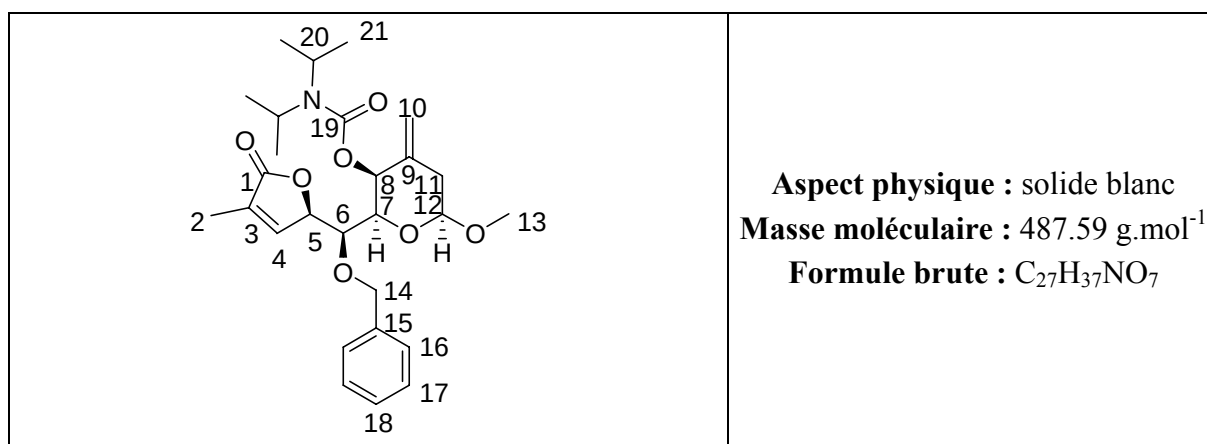
Synthèse de : 6-199

6-199



Dans un monocol de 25 ml, sont placés, à température ambiante, du triméthylorthoformate (120 μl , 116 mg, 1.1 mmol, 5 équ.) et une solution 1 M de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther (2.2 ml, 2.2 mmol, 10 équ.). La solution est agitée 15 minutes puis une solution d'allylsilane **6-198** (114 mg, 0.220 mmol, 1 équ.) dans 3 ml de DCM est ajoutée d'un coup. La réaction est portée au reflux et est suivie par CCM. Lorsque tout l'allylsilane **6-198** est consommé la réaction est refroidie à 0°C et une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée. Un fort dégagement gazeux se produit. La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 10 ml) Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 4/1) pour fournir 72 mg d'un solide blanc

✓ Rendement : 67 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
16/17/18	7.25-7.13	m		5
4	6.68	m		1
8	5.42	d	1.2	1
10a	5.24	s		1
5	5.18	m		1
10b	5.00	s		1
14a	4.45	d	10.32	1
12	4.32	t	5.61	1
14b	4.19	d	10.32	1
20a	3.99	sl		1
20b	3.83	sl		1
6	3.77	dd	1.98/9.42	1
7	3.69	dd	1.2/9.42	1
13	3.44	s		3
11	2.34	d	5.61	2
2	1.80	t	1.56/1.71	3
21	1.18	d	6.72	6

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
1	174.32	20	46.04(l)
19	153.73	11	37.29
4	145.29	21	20.80(l)
9	139.20	2	10.79
3	136.94		
15	131.14		
16	128.59		
17	128.42		
18	128.16		
10	117.49		
12	103.85		
5	80.28		
8	76.11		
6	75.72		
14	74.90		
7	70.26		
13	56.91		

S.M. (APCI) *m/z* : 488.1 (M+H⁺, 100), 456.6 (M+H⁺-MeO, 70), 311.2 (15).

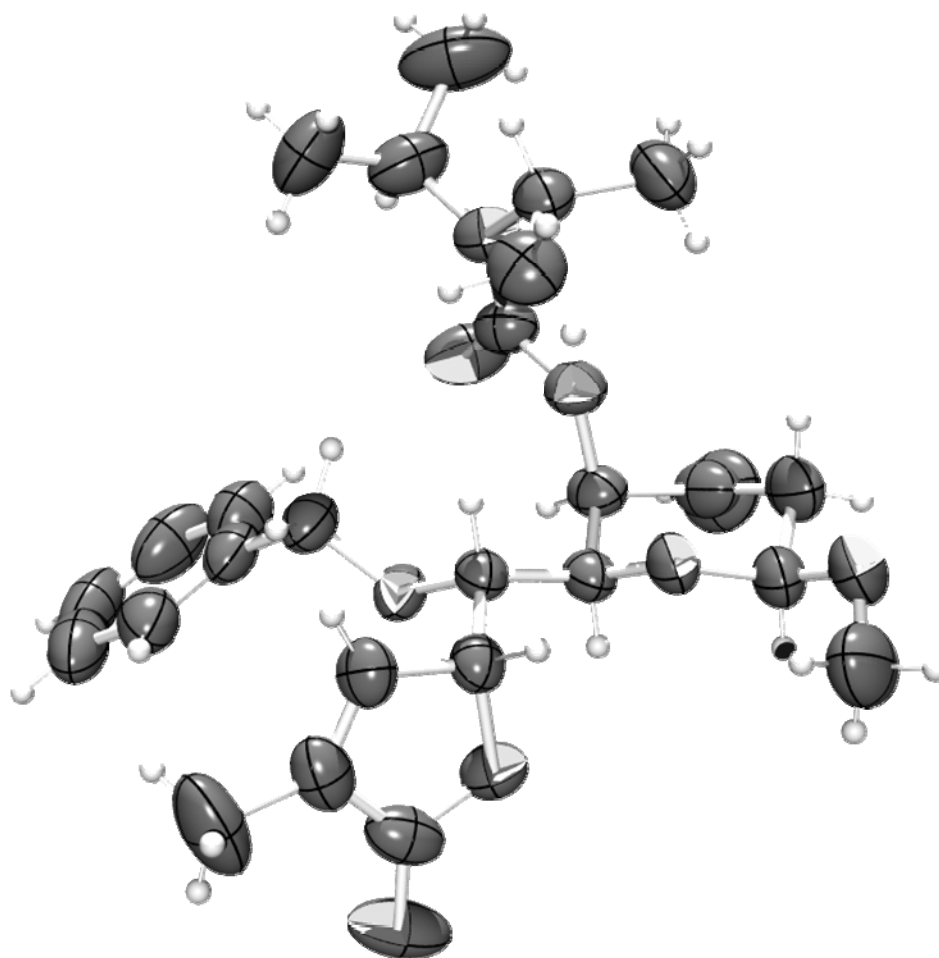
I.R. (cm⁻¹): 2966 (f), 2927 (f), 2873, 1758 (f), 1687 (f), 1433, 1369, 1342, 1299, 1217, 1130.

A.E. pour C₂₇H₃₇NO₇: Calculé C, 66.51 %; H, 7.65 %; N, 2.87 %. Trouvé C, 65.99 %; H, 7.73 %; N, 2.68 %.

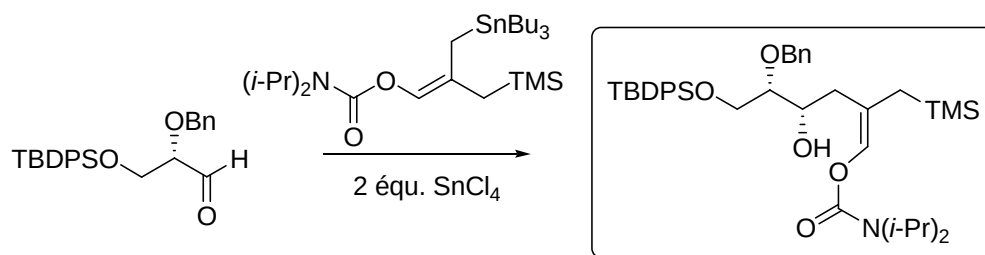
Pureté par G.C.M.S. gradient MeCN/H₂O (95/5), C18 Phenomex Gemini (50x4.6mm), 4.30 min, 100% par DAD, ELSD, MSAP+ et MSAP-.

[α]_D²⁰ : + 40.0 (C = 0.2, DCM)

R.X. : (Vue ORTEP)

**Synthèse de : 6-216**

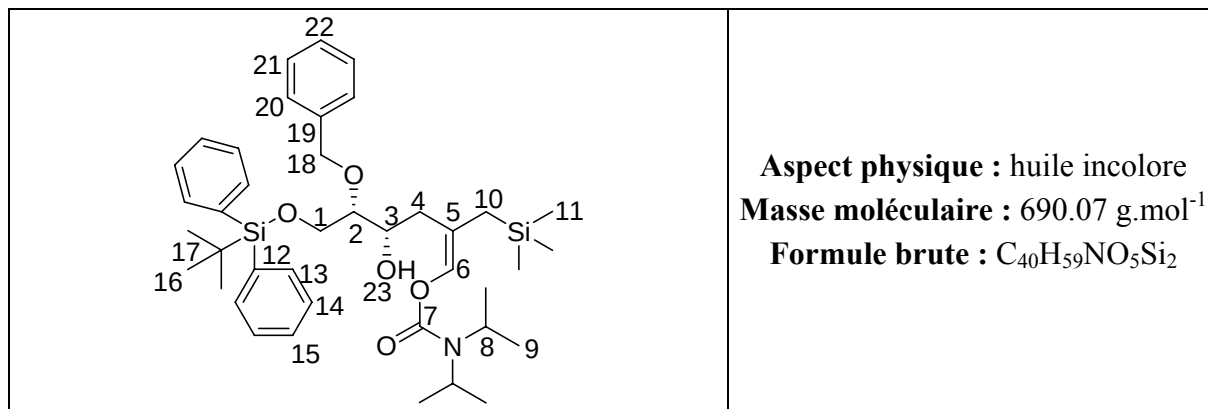
6-216



Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à addition réfrigérée, l'allylstannane **2-076** (178 mg, 0.313 mmol, 1.05 équ.) est dissous dans du DCM (20 ml). A -78 °C, une solution de chlorure d'étain 1 M dans le DCM (313 µl, 0.313 mmol, 1.05 équ.) est additionnée. Une solution d'aldéhyde **6-169** (75 mg, 0.304 mmol, 1.0 équ.) dans du DCM (10 ml) est additionnée rapidement et le mélange réactionnel est agité 30 min. à -78 °C. Le milieu est dilué avec du DCM (20 ml) et est traité par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (20 ml). La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile

résiduelle est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (EP/AE 1/1) pour fournir 54 mg d'alcool **6-216**.

✓ Rendement : 25 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

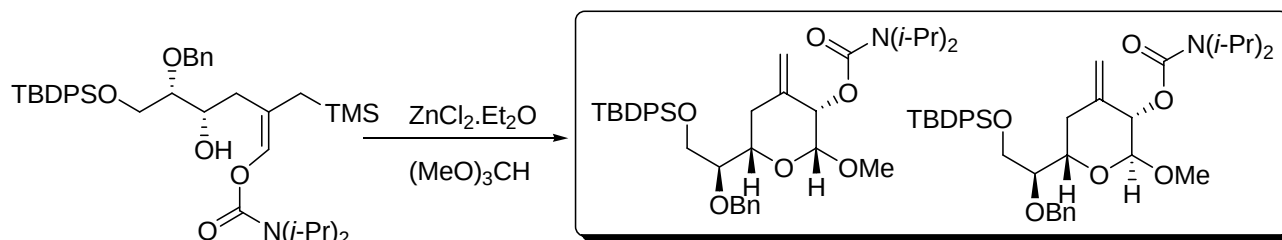
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
13/14/15/20 /21/22	7.41-7.25	m		15
6	6.77	s		1
18a	4.64	d	12.0	1
18b	4.50	d	12.0	1
8	3.91	sl		2
1	3.85	d	6.0	2
2	3.69	m		1
3	3.48	m		1
4	2.39	m		2
9/10	1.65-1.18	m		14
16	1.06	s		9
11	0.05	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
7	153.95	2	77.45
19	138.15	3	71.62
6	132.65	18	70.55
	135.69	1	62.56
12	135.61	8	46.08(l)
13	133.32	4	33.00
14	133.11	9	21.42-20.08
15	129.55	10	20.72
20	128.38	11	-1.02
21	127.71		
22	127.55		
	127.41		
5	119.01		

S.M. (APCI) *m/z* : 690.8 (M+H⁺, 100).

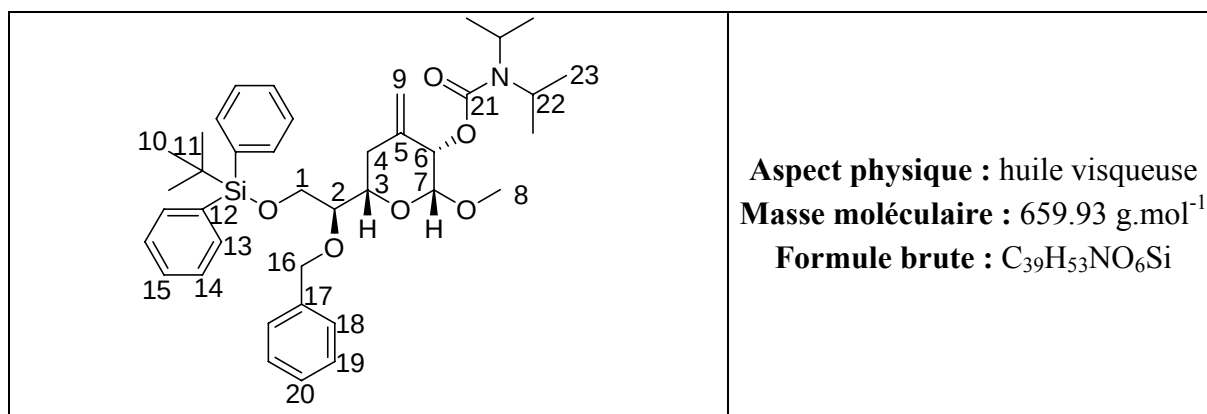
I.R. (cm⁻¹) : 3474 (l), 2969 (f), 2883, 1699 (f), 1431, 1307, 1248, 1140 (f), 1089, 1046.

Synthèse de : 6-218a et 6-218b6-218a
6-218b

Dans un monocol de 250 ml, sont placés, à température ambiante, du triméthylorthoformate (1.9 ml, 1.92 g, 18.1 mmol, 5 équ.) et une solution 1 M de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther (36.2 ml, 36.2 mmol, 10 équ.). La solution est agitée 15 minutes puis une solution d'allylsilane **6-216** (2.5 g, 3.62 mmol, 1 équ.) dans 40 ml de DCM est ajoutée d'un coup. La réaction est suivie par CCM. Lorsque tout l'allylsilane **6-216** est consommé la réaction est refroidie à 0°C et une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (50 ml) est ajoutée. Un fort dégagement gazeux se produit. La phase aqueuse est séparée et extraite avec du DCM (2 x 100 ml) Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AE 5/1) pour fournir 2.37 g d'un mélange de 2 isomères.

✓ Rendement : 99 %

Diastérisomère majoritaire : **6-218a** acétal « syn » (66 %)



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
13	7.69	d	7.5	4
14/15/18/19/20	7.35-7.32	m		11
6	5.26	s		1
9a	5.22	s		1
9b	5.04	s		1
16a	4.78	d	12.0	1
16b	4.66	d	12.0	1
7	4.29	s		1
22	4.25-4.10	sl		2
1	3.87	d	6.0	2
2/3	3.67-3.64	m		2
8	3.39	s		3
4	2.35	m		2
23	1.16-1.12	m		12
10	1.06	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

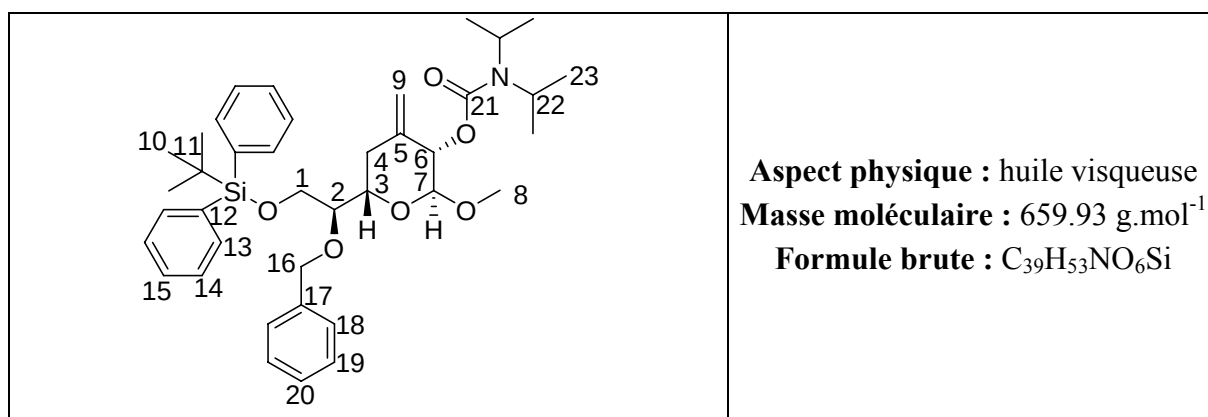
N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
21	155.20	1	74.97
5	140.95	2	72.89
17	138.54	3	72.75
13	135.59	16	63.29
	135.54	8	56.28
12	133.38	4	32.32
	133.30	22	46.25-43.12
14	129.63	10	26.79
15	128.19	23	20.16(l)
18	127.72	11	19.18
19	127.62		
20	127.42		
7	115.70		
9	102.67		
6	81.10		

S.M. (APCI) m/z : 659.87 ($\text{M}+\text{H}^+$, 5), 628.1 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{MeO}$, 100).

I.R. (cm^{-1}) : 3070, 2960 (f), 2929 (f), 2856 (f), 1689 (f), 1471, 1429 (f), 1367, 1332, 1286 (f), 1211, 1132, 1083 (f), 1054.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$: +31.1 ($\text{C} = 1.8$, DCM)

Diastérisomère minoritaire : **6-218b** acétal « anti » (33 %)



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

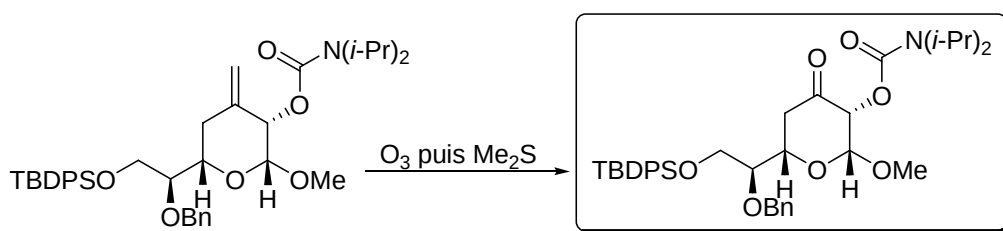
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
13	7.69	m		4
14/15/18/19/20	7.37-7.33	m		11
6	5.24	s		1
9a	5.22	s		1
9b	5.03	s		1
16a	4.73	d	11.5	1
16b	4.65	d	11.5	1
7	4.31	s		1
22	4.25-4.10	sl		2
1a	3.99	dd	4.5/11.0	1
1b	3.85	dd	5.5/11.0	1
3	3.74	ddd	2.5/5.0/12.0	1
2	3.61	dd	4.5/5.5	1
8	3.45	s		3
4a	2.38	t	13.0	1
4b	2.15	dd	2.5/13.0	1
23	1.16-1.12	m		12
10	1.06	s		9

R.M.N. C^{13} (125 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
21	155.27	8	56.29
5	141.17	22	46.76 (l)
17	138.66	4	32.28
13	135.55	10	26.77
12	133.37	23	20.98 (l)
	133.27	11	19.15
14	129.62		
15	128.14		
18	127.72		
19	127.61		
20	127.38		
7	81.29		
9	75.61		
6	74.96		
1	73.19		
2	72.91		
3	72.73		
16	63.19		

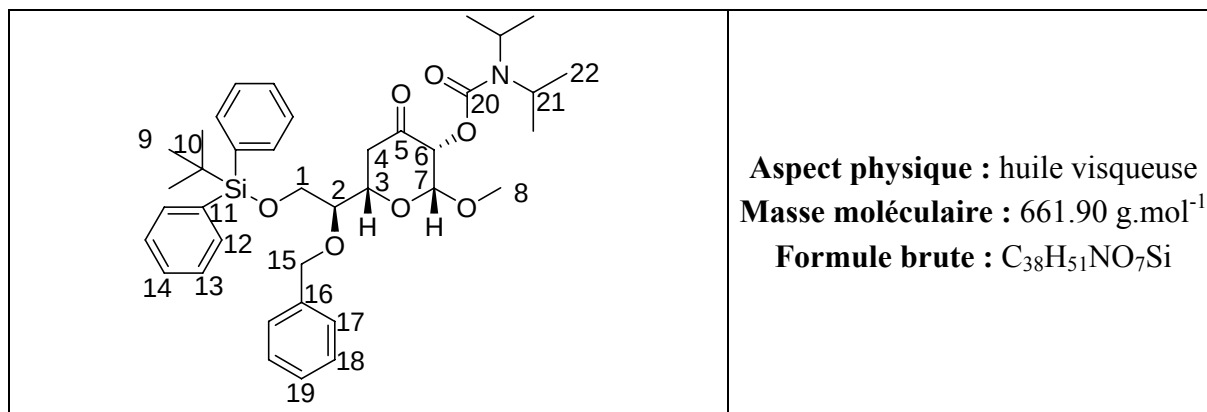
S.M. (APCI) m/z : 659.87 ($\text{M}+\text{H}^+$, 10), 628.1 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{MeO}$, 100).I.R. (cm^{-1}) : 3070, 2958 (f), 2929 (f), 2893, 1689 (f), 1463, 1429, 1367, 1334, 1286 (f), 1213, 1132, 1112 (f), 1081 (f), 1054 (f). $[\alpha]_{20}^D$: -17.6 ($C = 1.0$, DCM)**Synthèse de : 6-220**

6-220



Dans un tricol de 50 ml équipé pour l'ozonolyse, l'acétal **6-218a** (143 mg, 0.216 mmol, 1 équ.) est dissous dans 10 ml de DCM sec. La solution est refroidie à -78°C puis un courant d'ozone est appliqué ($10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, pos. 3) pendant 10 minutes. Le milieu est alors purgé avec de l'argon et 300 μl de Me_2S sont ajoutés. La solution est portée à température ambiante et agitée 2 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant et l'excès de Me_2S évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O 2/1) pour fournir 140 mg d'une huile très visqueuse.

✓ Rendement : 98 %



RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12	7.62	m		4
13/14/17/18/19	7.33-7.25	m		11
6	5.46	d	3.0	1
7	4.91	d	3.0	1
15a	4.66	d	11.5	1
15b	4.56	d	11.5	1
3	4.51	dt	4.5/11.5	1
21a	4.20	sl		1
1a	3.77	dd	5.3/11.1	1
1b	3.75	dd	4.5/11.1	1
21b	3.68	sl		1
2	3.63	q	4.5	1
8	3.29	s		3
4a	2.84	dd	11.0/17.5	1
4b	2.50	dd	3.75/17.5	1
22	1.60-1.24	m		12
9	1.02	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
5	200.80	21	47.02-47.00
20	154.25	4	39.44
16	138.21	9	26.82
12	135.56	22	21.28-20.35
11	133.11	10	19.15
13	129.79		
14	129.74		
17	128.29		
18	127.72		
19	127.54		
7	100.25		
6	81.16		
2	75.22		
1	73.03		
3	71.50		
15	62.88		
8	55.81		

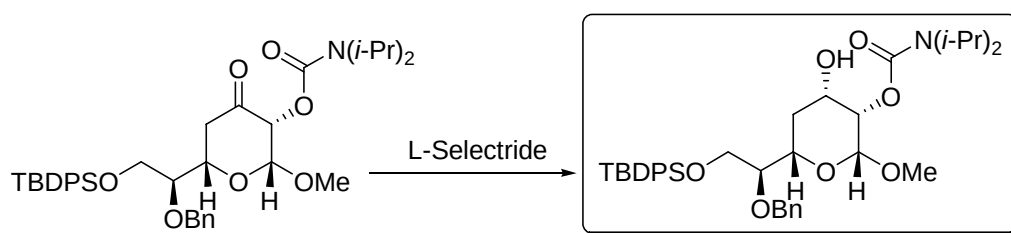
S.M. (APCI) *m/z* : 661.9 (M+H⁺, 45), 630.1 (M+H⁺-MeO, 100).

I.R. (cm⁻¹) : 2956, 2925 (f), 2854, 1747, 1693 (f), 1461, 1442, 1429, 1294, 1134, 1105 (f), 1068.

[α]_D²⁰ : +27.3 (C = 0.33, DCM)

Synthèse de : 6-221

6-221



Dans un monocol de 50 ml, la cétone **6-220** (173 mg, 0.261 mmol, 1 équ.) est dissous dans 10 ml de THF sec. La solution est refroidie à -78°C et une solution de L-Selectride 1 M dans le THF (287 μl , 0.287 mmol, 1.1 équ.) est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est maintenue 15 minutes à -78°C puis une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 ml) est ajoutée d'un coup. La solution est portée à température ambiante et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 25 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O 1/4) pour fournir 143 mg d'une mousse blanche.

✓ Rendement : 82 %

	Aspect physique : mousse blanche Masse moléculaire : 663.92 g.mol⁻¹ Formule brute : $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{NO}_7\text{Si}$
--	--

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12	7.68-7.66	m		4
13/14/17/18/19	7.35-7.26	m		11
6	5.05	d	2.0	1
16a	4.75	d	11.5	1
16b	4.63	d	11.5	1
7	4.29	s		1
22a	4.15	sl		1
1	3.85	d	4.0	2
22b	3.70	sl		1
2/3	3.62	m		2
8	3.39	s		3
4a	1.99	dd	4.5/11.93	1
4b	1.60	q	11.93	1
9	1.43	sl		1
23	1.25-1.19	m		12
10	1.06	s		9

R.M.N. ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
21	157.74	3	72.30
17	138.95	5	69.69
13	136.04	16	63.74
	135.99	8	56.86
12	133.89	22	47.51-46.10
	133.77	4	31.11
14	130.11	10	27.28
15	128.65	23	20.91-20.68
18	128.13	11	19.68
19	128.10		
20	127.87		
7	101.14		
6	81.56		
2	73.29		
1	72.84		

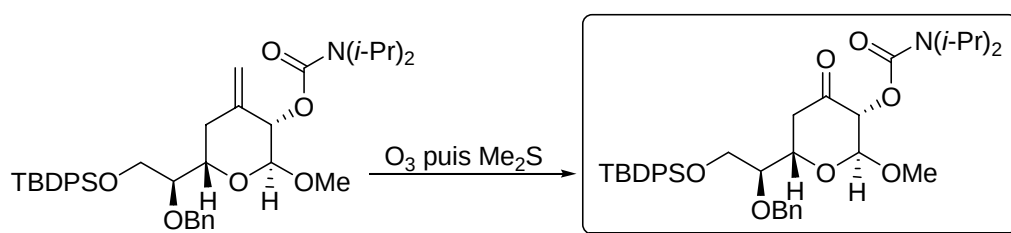
S.M. (APCI) m/z : 664.0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 25), 632.1 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{MeO}$, 100).

I.R. (cm^{-1}): 3429 (l), 2958, 2927 (f), 2856 (f), 1670 (f), 1463, 1442, 1301, 1112 (f), 1089, 1072.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$: +17.8 ($C = 0.79$, DCM)

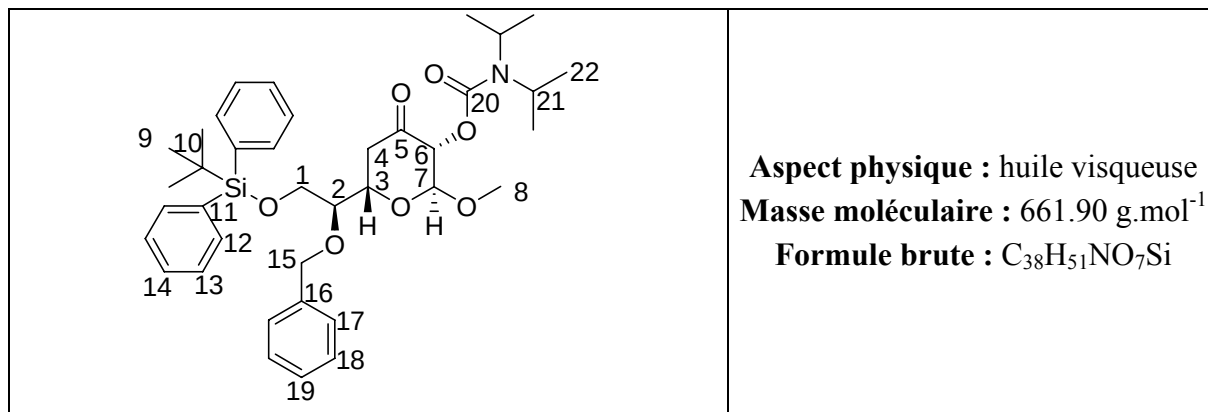
Synthèse de : 6-222

6-222



Dans un tricol de 50 ml équipé pour l'ozonolyse, l'acétal **6-218b** (140 mg, 0.212 mmol, 1 équ.) est dissous dans 10 ml de DCM sec. La solution est refroidie à -78°C puis un courant d'ozone est appliqué ($10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, pos. 3) pendant 10 minutes. Le milieu est alors purgé avec de l'argon et 300 μl de Me_2S sont ajoutés. La solution est portée à température ambiante et agitée 2 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 10 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant et l'excès de Me_2S évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O 2/1) pour fournir 138 mg d'une huile très visqueuse.

✓ Rendement : 98 %



RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12	7.67-7.65	m		4
13/14/17/18/19	7.35-7.26	m		11
6	5.48	d	2.5	1
7	4.88	d	2.5	1
15a	4.67	d	11.5	1
3	4.51	dt	3.0/12.0	1
15b	4.46	d	11.5	1
21a	4.11	sl		1
1a	3.92	dd	5.5/10.5	1
1b	3.84	dd	5.5/10.5	1
21b	3.71	sl		1
2	3.44	m		1
8	3.28	s		3
4a	2.96	dd	12.5/18.0	1
4b	2.39	dd	3.0/18.0	1
22	1.19-1.18	m		12
9	1.04	s		9

R.M.N. C¹³ (125 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
5	201.24	21	46.93-45.63
20	154.23	4	39.70
16	138.15	9	26.79
11	135.60	22	21.25-20.32
12	135.51	10	19.10
13	133.22		
14	129.71		
17	127.69		
18	127.67		
19	127.51		
7	99.22		
6	80.36		
2	75.17		
1	73.04		
3	70.04		
15	62.49		
8	55.17		

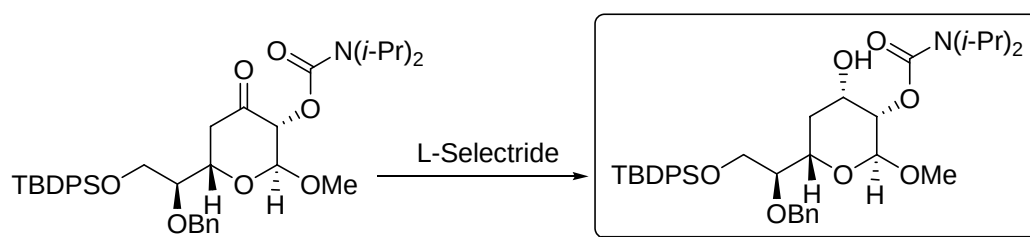
S.M. (APCI) *m/z* : 662.1 (M+H⁺, 45), 631.01 (M+H⁺-MeO, 100).

I.R. (cm⁻¹): 2958, 2927 (f), 2854 (f), 1749, 1695 (f), 1463, 1440, 1429, 1369, 1330, 1315, 1296, 1186, 1105 (f), 1047.

[α]₂₀^D : -25.2 (C = 0.59, DCM)

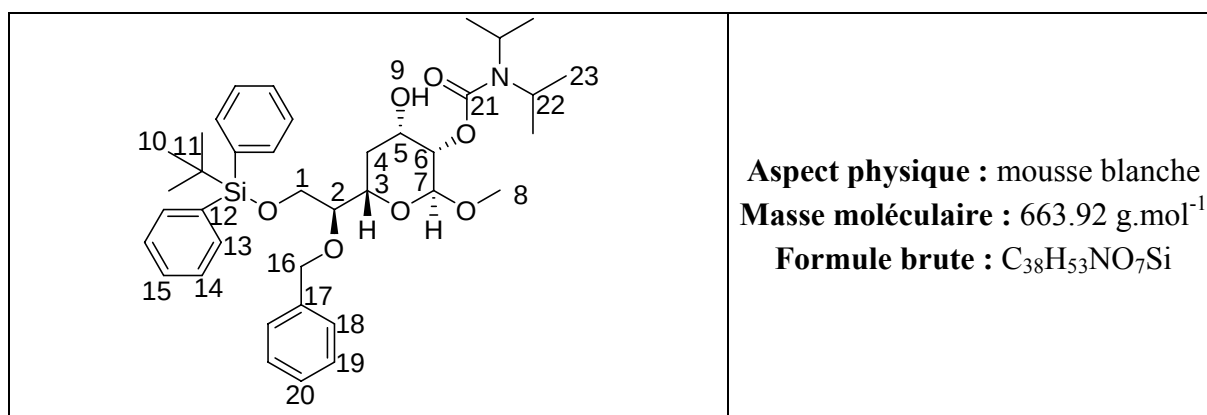
Synthèse de : 6-223

6-223



Dans un monocol de 50 ml, la cétone **6-222** (900 mg, 1.35 mmol, 1 équ.) est dissous dans 25 ml de THF sec. La solution est refroidie à -78°C et une solution de L-Selectride 1 M dans le THF (1.49 ml, 1.49 mmol, 1.1 équ.) est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est maintenue 15 minutes à -78°C puis une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (25 ml) est ajoutée d'un coup. La solution est portée à température ambiante et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 50 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O 1/4) pour fournir 761 mg d'une mousse blanche.

✓ Rendement : 85 %



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

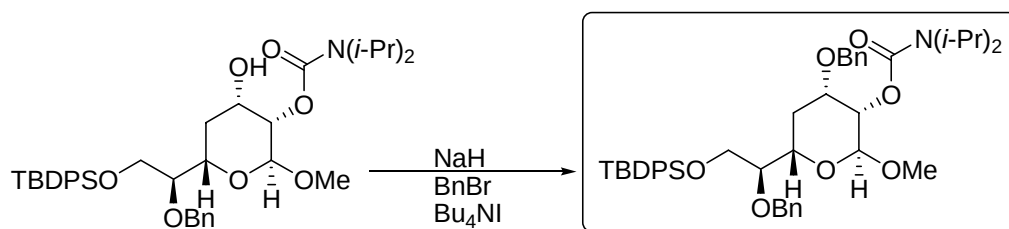
N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12	7.68-7.66	m		4
13/14/17/18/19	7.35-7.26	m		11
6	5.02	d	2.5	1
16a	4.71	d	11.79	1
16b	4.62	d	11.79	1
7	4.32	d	0.72	1
22a	4.15	sl		1
1a	3.94	dd	4.47/10.71	1
5	3.90	m		1
1b	3.80	dd	5.55/10.71	1
22b	3.97-3.74	sl		1
2/3	3.75-3.68	m		2
8	3.45	s		3
4a	1.80	dd	4.98/11.7	1
4b	1.65	q	11.7	1
23	1.25-1.19	m		12
10	1.04	s		9

R.M.N. C^{13} (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
21	157.74	3	73.01
17	138.95	5	69.70
13	136.04	16	63.71
	135.99	8	54.99
12	133.89	22	47.45-46.01
	133.77	4	31.18
14	130.11	10	27.25
15	128.65	23	21.02-20.51
18	128.13	11	18.98
19	128.10		
20	127.87		
7	98.15		
6	80.52		
2	73.31		
1	72.80		

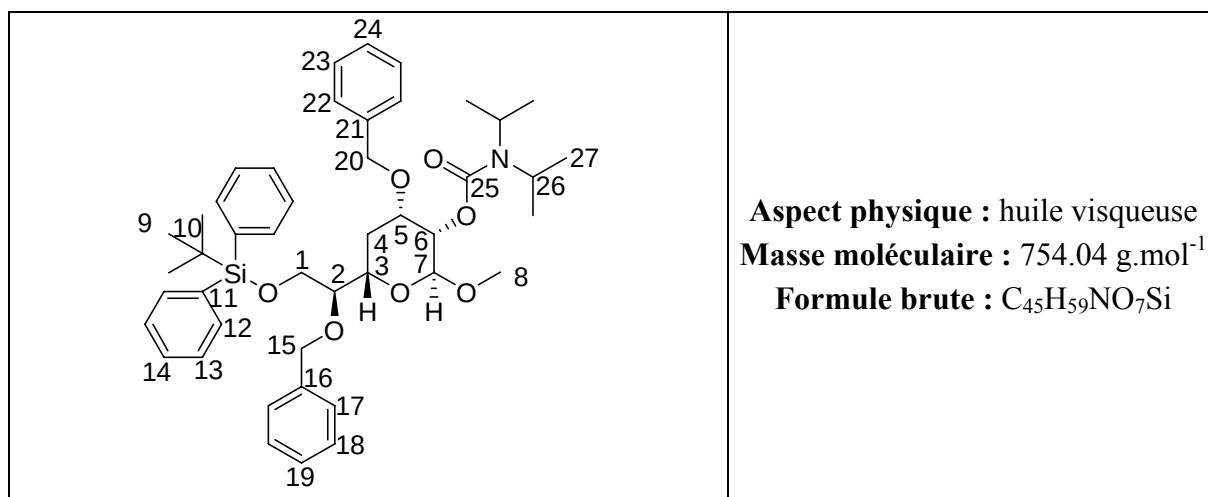
S.M. (APCI) m/z : 663.9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 25), 632.0 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{MeO}$, 100).I.R. (cm^{-1}): 3435 (l), 2956, 2920 (f), 2849 (f), 1671 (f), 1471, 1439, 1299, 1110 (f).**Synthèse de : 6-224**

6-224



Dans un monocol de 25 ml, une suspension de NaH 60 % dans l'huile minérale (1.7 mg, 0.0430 mmol, 1.1 équ.) dans 2 ml de THF sec est préparée. Une solution d'alcool **6-223** (26 mg, 0.0391 mmol, 1 équ.) dans du THF sec (2 ml) est ajoutée goutte à goutte et la solution est agitée 10 minutes à température ambiante. Le bromure de benzyle (13.4 mg, 10 μl , 0.0782 mmol, 2 équ.) est ajouté ainsi que l'iodure de tétrabutylammonium (catalytique). La solution est agitée 6 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (5 ml) et du diéthyléther (5 ml) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 10 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O 2/1) pour fournir 24 mg d'une mousse blanche.

✓ Rendement : 82 %



RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12	7.68-7.66	m		4
13/14/17/18/19/22/23/24	7.35-7.26	m		16
6	5.50	d	2.4	1
20a	4.77	d	11.82	1
15a	4.74	d	11.76	1
15b	4.64	d	11.76	1
20b	4.46	d	11.82	1
1a	3.96	dd	4.23/10.74	1
1b	3.82	dd	5.61/10.74	1
2/3/5	3.71-3.54	m		3
8	3.44	s		3
4	1.81	m		2
27	1.22-1.10	m		12
9	1.06	s		9

R.M.N. C¹³ (75 MHz, CDCl₃) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
25	155.57	6	81.44
16	138.80	2	74.12
21	138.24	3	72.31
12	135.56	5	66.74
	135.52	1	73.37
11	133.41	15	69.54
13	129.65	20	63.39
14	129.62	8	56.51
17	128.27	26	46.61-45.35
18	128.15	4	29.14
19	127.75	3	26.81
22	127.67	27	20.75-20.52
23	127.63	10	19.21
24	127.46		
7	101.08		

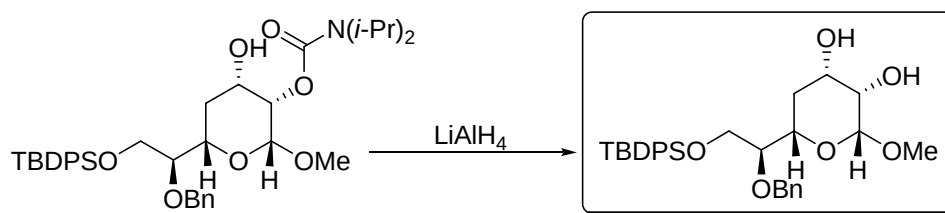
S.M. (APCI) *m/z* : 722.2 (M+H⁺-MeO, 100), 614.2 (55).

I.R. (cm⁻¹): 3068, 2958 (f), 2927 (f), 2854 (f), 1687 (f), 1469, 1438, 1429, 1359, 1305, 1290 (f), 1217, 1132, 1105 (f), 1070.

[α]₂₀^D : -24.9 (C = 0.47, DCM)

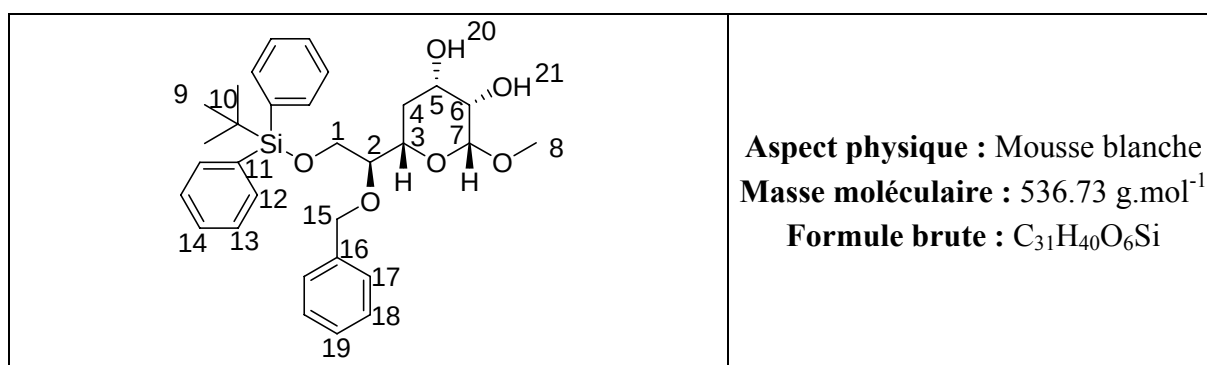
Synthèse de : 6-226

6-226



Dans un monocol de 50 ml, l'acétal **6-225** (137 mg, 0.206 mmol, 1 équ.) est dissous dans du THF sec (5 ml). Une solution de LiAlH_4 1 M dans le THF (1.00 ml, 1.00 mmol, 5 équ.) est ajoutée et la solution est portée à 55 °C pendant 4 h. La solution est refroidie à température ambiante puis est diluée avec du diéthyléther (25 ml) et une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 ml) est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther (3 x 10 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/3) pour fournir 92.8 mg d'une mousse blanche.

✓ Rendement : 84 %



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	Mult.	Couplages (Hz)	Int.
12	7.70-7.67	m		4
13/14/17/18/19	7.38-7.32	m		11
15a	4.76	d	11.49	1
15b	4.57	d	11.49	1
7	4.20	s		1
1/6	3.90-3.84	m		3
2/3/5	3.69-3.56	m		3
8	3.42	s		3
20/21	2.33	sl		2
4a	2.06	dd	3.39/12.0	1
4b	1.59	q	12.0	1
9	1.07	s		9

R.M.N. ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

N°	δ (ppm)	N°	δ (ppm)
16	138.27	2	70.93
12	135.61	3	69.46
	135.52	5	68.80
11	133.38	1	62.99
	133.19	8	56.50
13/14	129.28	4	30.62
17	128.28	9	26.79
18	127.86	10	19.19
19	127.63(l)		
7	101.25		
6	81.11		
15	72.90		

S.M. (APCI) m/z : 506.2 ($M+H^+-MeO$, 100)

I.R. (cm^{-1}) : 3417 (l), 3068, 2927 (f), 2856 (f), 1666, 1454, 1427, 1388, 1261, 1087 (f), 1070 (f), 1027.

