



HAL
open science

Approches synthétiques du (+)-discodermolide et du dolabélide A par hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes chiraux de ruthénium

Christophe Roche

► **To cite this version:**

Christophe Roche. Approches synthétiques du (+)-discodermolide et du dolabélide A par hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes chiraux de ruthénium. Chemical Sciences. Chimie ParisTech, 2008. English. NNT: . pastel-00004977

HAL Id: pastel-00004977

<https://pastel.hal.science/pastel-00004977>

Submitted on 6 Apr 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse de doctorat de l'Université Paris VI

Préparée à
l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris

Spécialité
Chimie Moléculaire

Présentée par
Christophe ROCHE

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Paris VI

**Approches synthétiques du (+)-discodermolide
et du dolabélide A par hydrogénation
asymétrique à l'aide de complexes chiraux
de ruthénium**

Soutenance prévue le 19 décembre 2008, devant le jury composé de :

Didier Desmaele	Directeur de recherches, CNRS, Paris XI	Rapporteur
Laurent Micouin	Directeur de recherches, CNRS, Paris V	Rapporteur
Catherine Guillou	Directeur de recherches, CNRS, ICSN	Examineur
Matthieu Sollogoub	Professeur à l'Université Paris VI	Examineur
Jean-Pierre Genêt	Professeur à l'E.N.S.C.P., Paris	Directeur de thèse
Phannarath Phansavath	Maître de conférences à l'E.N.S.C.P., Paris	

REMERCIEMENTS

Ma thèse a été effectuée au sein du laboratoire de Synthèse Sélective Organique et Produits Naturels de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris sous la direction du Professeur Jean-Pierre Genêt.

Je suis extrêmement reconnaissant au Dr. Didier Desmaele et au Dr. Laurent Micouin d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, et je remercie vivement le Dr. Catherine Guillou et le Pr. Matthieu Sollogoub d'avoir accepté d'évaluer cette thèse.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements au Pr. Jean-Pierre Genêt, qui m'a accueilli dans son laboratoire, pour m'avoir donné la chance de travailler dans son équipe. Je lui suis reconnaissant pour son accueil, son dynamisme, ses conseils et son tempérament qui ont motivé mon travail et m'ont beaucoup apporté sur le plan personnel.

Je remercie également le Dr. Virginie Ratovelomanana-Vidal, directrice de l'UMR 7573, pour m'avoir encouragé au cours de ma thèse.

Je remercie très chaleureusement le Dr. Phannarath Phansavath (alias « Pocki ») pour sa gentillesse, son encadrement, sa disponibilité et son soutien permanent tout au long de la thèse. Je lui suis extrêmement reconnaissant de la liberté et de la confiance qu'elle m'a accordées et des responsabilités qu'elle a su me confier pendant ces trois années.

Je voudrais ensuite remercier tous ceux avec qui j'ai travaillé au « labo rose », et en particulier mes prédécesseurs le Dr. Rémi Le Roux et Dr. Nicolas Desroy qui ont débuté la synthèse de ces deux macromolécules. Je tiens également à remercier Mansour Haddad pour sa bonne humeur, ses bons conseils (sauf pour la bourse et le foot) et toute l'aide qu'il m'a apporté. Merci encore à Peggy Marie, Anne Decristoforo, Sébastien Baudru, Olivier Back, Aurore Biondollilo, Victor Frontere pour l'aide qu'ils m'ont apporté au quotidien durant leur passage au laboratoire. Je souhaite maintenant un bon courage au nouveau thésard Sébastien Prévost pour les trois années à venir.

Je tiens également à associer à ces remerciements mes collègues thésards : Chung, Cyrielle, Damien, Lucie, Marc-Olivier, Mehdi, Nicolas, Thomas et les permanents du laboratoire : Franck, Maxime, Patrick, Sylvain, Tahar, Valérie et Véronique pour leur sympathie quotidienne et leur aide ponctuelle.

En dehors du laboratoire, je souhaite remercier Marie-Noëlle Rager et Lauriane Jugé du service RMN, Céline Fosse et Claudine Fleurant du service de spectrométrie de masse pour leur aide et leur disponibilité tout au long de ma thèse.

Merci enfin à tous ceux que je n'ai pas cités et que j'ai côtoyés soit au laboratoire, permanents, doctorants, post-doctorants et stagiaires, soit au cours de mes enseignements à Jussieu pour toute la sympathie qu'ils m'ont apportés.

Enfin, je ne peux pas clore cette page sans remercier mes parents et mon frère Sébastien qui m'ont apporté leur soutien moral et affectif. Mille mercis à celle qui partage ma vie, Sophie, pour m'avoir soutenu au quotidien dans les bons comme dans les mauvais moments.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	- 3 -
SOMMAIRE	- 5 -
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	- 9 -
INTRODUCTION GENERALE	- 13 -
CHAPITRE 1 : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE - HYDROGENATION ASYMETRIQUE	- 17 -
I. LA CHIRALITE	- 17 -
II. L'HYDROGENATION ASYMETRIQUE	- 18 -
II.A. RAPPEL HISTORIQUE	- 18 -
II.B. SYNTHÈSE DE COMPLEXES CHIRAUX DE RUTHENIUM	- 20 -
II.C. HYDROGENATION ASYMETRIQUE CATALYSEE PAR LES COMPLEXES CHIRAUX DE RUTHENIUM	- 23 -
II.D. HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES B-CETOESTERS	- 25 -
II.D.1. Mécanisme - cycle catalytique	- 25 -
II.D.2. Sens de l'énantiosélectivité – règle des quadrants	- 26 -
II.D.3. Dédoublément cinétique dynamique	- 28 -
II.D.4. Utilisation de l'hydrogénation asymétrique de β -cétosters en synthèse totale	- 31 -
CHAPITRE 2 : APPROCHE SYNTHETIQUE DU (+)-DISCODERMOLIDE	- 35 -
I. PRESENTATION DU (+)-DISCODERMOLIDE	- 35 -
I.A. GENERALITES SUR LE DISCODERMOLIDE	- 35 -
I.B. BIOLOGIE DU DISCODERMOLIDE	- 36 -
I.C. SYNTHÈSES TOTALES DU (+)-DISCODERMOLIDE	- 39 -
I.C.1. Synthèses académiques du (+)-discodermolide	- 39 -
I.C.1.a. Synthèse totale réalisée par Schreiber (1996)	- 40 -
I.C.1.b. Synthèse totale réalisée par Marshall (1998)	- 43 -
I.C.1.c. Synthèses totales réalisées par Smith (1999-2003-2005)	- 46 -
I.C.1.d. Synthèses totales réalisées par Paterson (2000-2003-2004)	- 50 -
I.C.1.e. Synthèse totale réalisée par Myles (2003)	- 55 -
I.C.1.f. Synthèse totale réalisée par Panek (2005)	- 58 -
I.C.1.g. Synthèse totale réalisée par Betzer/Ardisson (2007)	- 60 -
I.C.1.h. Bilan – comparaison des synthèses totales	- 62 -
I.C.2. Synthèse industrielle du (+)-discodermolide (Novartis)	- 64 -
I.C.3. Approches synthétiques du (+)-discodermolide	- 67 -
I.C.4. Les analogues du discodermolide	- 71 -
II. APPROCHE SYNTHETIQUE DU (+)-DISCODERMOLIDE	- 73 -
II.A. STRATEGIE ET OBJECTIFS	- 73 -
II.B. RETROSYNTHÈSE DU (+)-DISCODERMOLIDE	- 74 -
II.C. SYNTHÈSE DE L'INTERMÉDIAIRE COMMUN AUX FRAGMENTS A ET B	- 75 -
II.C.1. Schéma rétrosynthétique	- 75 -
II.C.2. Synthèse de l'intermédiaire commun 141	- 76 -
II.D. SYNTHÈSE DU FRAGMENT A	- 79 -
II.D.1. Rétrosynthèse du fragment C ¹ -C ⁷	- 79 -
II.D.2. Synthèse du fragment C ¹ -C ⁷	- 80 -

II.D.2.a.	Introduction du centre stéréogène en C ⁵	- 80 -
II.D.2.b.	Synthèse du fragment C ¹ -C ⁷	- 84 -
II.E.	SYNTHESE DU FRAGMENT B	- 87 -
II.E.1.	Schéma rétrosynthétique	- 87 -
II.E.2.	Synthèse du fragment C ⁹ -C ¹⁴	- 88 -
II.E.2.a.	Synthèse du fragment C ⁹ -C ¹⁴ par une réaction de Zhao-Wittig	- 88 -
II.E.2.b.	Nouvelles approches synthétiques du fragment C ⁹ -C ¹⁴	- 91 -
II.E.2.c.	Vers un nouveau fragment C ⁹ -C ¹⁴	- 97 -
II.E.3.	Synthèse du fragment C ⁹ -C ¹³	- 99 -
II.F.	SYNTHESE DU FRAGMENT C	- 101 -
II.F.1.	Schéma rétrosynthétique	- 101 -
II.F.2.	Synthèse du fragment C ¹⁵ -C ²⁴	- 102 -
II.F.2.a.	Préparation de la lactone 230	- 102 -
II.F.2.b.	Ouverture de la lactone 230	- 103 -
II.F.2.c.	Inversion de la stéréochimie de l'hydroxyle – réaction de Mitsunobu	- 108 -
II.F.2.d.	Aldolisation diastérosélective	- 111 -
II.F.2.e.	Synthèse du fragment C ¹⁴ -C ²¹	- 116 -
II.F.2.f.	Conclusion et perspectives	- 118 -
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	- 118 -

CHAPITRE 3 : APPROCHE SYNTHETIQUE DU DOLABELIDE A - 121 -

I.	PRESENTATION DES DOLABELIDES	- 121 -
I.A.	GENERALITES SUR LA FAMILLE DES DOLABELIDES	- 121 -
I.B.	APPROCHES SYNTHETIQUES DES DOLABELIDES	- 123 -
I.B.1.	Synthèse du dolabélide D par Leighton	- 123 -
I.B.1.a.	Rétrosynthèse	- 123 -
I.B.1.b.	Synthèse du fragment C ¹ -C ¹⁴	- 123 -
I.B.1.c.	Synthèse du fragment C ¹⁵ -C ³⁰	- 125 -
I.B.1.d.	Synthèse totale du dolabélide D	- 127 -
I.B.2.	Approche synthétique du dolabélide C par Prunet	- 128 -
I.B.2.a.	Rétrosynthèse	- 128 -
I.B.2.b.	Synthèse du fragment C ¹⁶ -C ²⁴	- 128 -
I.B.2.c.	Synthèse du fragment C ¹ -C ¹⁵	- 129 -
I.B.3.	Approche synthétique du dolabélide B par Keck	- 130 -
I.B.3.a.	Rétrosynthèse	- 130 -
I.B.3.b.	Synthèse du fragment C ¹ -C ¹³	- 131 -
I.B.4.	Approche synthétique des dolabélides A-D par Hanson	- 132 -
I.B.4.a.	Rétrosynthèse	- 132 -
I.B.4.b.	Synthèse du fragment C ¹ -C ¹⁴	- 133 -
I.B.4.c.	Synthèse du fragment C ¹⁵ -C ³⁰	- 134 -
II.	APPROCHE SYNTHETIQUE DU DOLABELIDE A	- 137 -
II.A.	STRATEGIE ET OBJECTIFS	- 137 -
II.B.	RETROSYNTHESE DU DOLABELIDE A	- 137 -
II.C.	SYNTHESE DU FRAGMENT C ¹⁵ -C ³⁰	- 140 -
II.C.1.	Rétrosynthèse du fragment C ¹⁵ -C ³⁰	- 140 -
II.C.2.	Synthèse du fragment C ¹⁵ -C ³⁰	- 140 -
II.C.2.a.	Formation de la double liaison C ²⁴ -C ²⁵ par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons	- 140 -
II.C.2.b.	Formation de la liaison C ²³ -C ²⁴ par addition d'un alcyne vrai sur un aldéhyde	- 141 -
II.C.2.c.	Synthèse de l'iodure vinylique C ²⁴ -C ³⁰	- 142 -
II.C.2.d.	Synthèse du fragment C ¹⁵ -C ²³	- 150 -
II.C.2.e.	Synthèse du fragment C ¹⁵ -C ³⁰	- 162 -
II.C.3.	Conclusion	- 168 -
II.D.	SYNTHESE DU FRAGMENT C ¹ -C ¹⁴	- 169 -

II.D.1. Rétrosynthèse du fragment C ¹ -C ¹⁴	- 169 -
II.D.2. Synthèse du fragment C ¹ -C ¹⁴	- 170 -
II.D.2.a. Rappel sur le travail réalisé au laboratoire	- 170 -
II.D.2.b. Perspectives	- 172 -
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	- 173 -

CONCLUSION GENERALE - 175 -

PARTIE EXPERIMENTALE - 177 -

I. GENERALITES	- 177 -
I.A. MATERIEL	- 177 -
I.B. CHROMATOGRAPHIES	- 178 -
I.C. ANALYSES	- 178 -
I.C.1. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire	- 178 -
I.C.2. Spectroscopie d'absorption infrarouge	- 179 -
I.C.3. Polarimètre	- 179 -
I.C.4. Spectrométrie de masse et Analyse élémentaire	- 179 -
I.C.5. Point de fusion	- 179 -
I.C.6. Dosage HPLC	- 180 -
I.D. MODES OPERATOIRES GENERAUX	- 180 -
I.D.1. Dosage d'une solution commerciale de <i>n</i> -butyllithium	- 180 -
I.D.2. Préparation d'une solution de diisopropylamidure de lithium (LDA)	- 180 -
I.D.3. Mode opératoire des réactions d'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters et de β-hydroxycétones à l'aide de complexes chiraux du ruthénium	- 180 -
I.D.3.a. Préparation d'une solution d'acide bromhydrique dans du méthanol	- 180 -
I.D.3.b. Préparation des catalyseurs	- 181 -
I.D.3.c. Réactions d'hydrogénation	- 181 -
II. DESCRIPTION DES PRODUITS	- 183 -
II.A. INDEX DES PRODUITS SYNTHETISES	- 183 -
II.B. (+)-DISCODERMOLIDE	- 193 -
II.C. DOLABÉLIDE A	- 270 -
II.D. CATALYSEURS D'IKARIYA MASHIMA	- 328 -

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES - 331 -

ANNEXES - 343 -

I. SYNTHÈSE TOTALE DE SCHREIBER – 1996	- 343 -
II. SYNTHÈSE TOTALE DE MARSHALL – 1998	- 344 -
III. SYNTHÈSE TOTALE DE SMITH – SECONDE GENERATION – 2000	- 345 -
IV. SYNTHÈSE TOTALE DE SMITH – TROISIEME GENERATION – 2003	- 346 -
V. SYNTHÈSE TOTALE DE SMITH – QUATRIEME GENERATION – 2005	- 347 -
VI. SYNTHÈSE TOTALE DE PATERSON – PREMIERE GENERATION – 2000	- 348 -
VII. SYNTHÈSE TOTALE DE PATERSON – SECONDE GENERATION – 2003	- 349 -
VIII. SYNTHÈSE TOTALE DE PATERSON – TROISIEME GENERATION – 2004	- 350 -
IX. SYNTHÈSE TOTALE DE MYLES – 2003	- 351 -
X. SYNTHÈSE TOTALE DE PANEK – 2005	- 352 -
XI. SYNTHÈSE TOTALE DE BETZER ET ARDISSON – 2007	- 353 -
XII. SYNTHÈSE TOTALE DE NOVARTIS – 2004	- 354 -

PUBLICATIONS - 355 -

Liste des abréviations et acronymes

A	Ac	acétate
	acac	acétylacétonate
	APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
	Ar	aryle
B	b	bar
	BAIB	[bis(acétoxyiodo)]benzène
	BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
	Bn	benzyle
	Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
	Bu	butyle
	Bz	benzoyle
C	cat.	catalytique
	Cb	<i>N,N</i> -diisopropylcarbamoyle, C(=O)N <i>i</i> Pr ₂
	CCM	chromatographie sur couche mince
	COBALT	thérapie par combinaison entre une molécule active et une bactérie
	COD	cycloocta-1,5-diène
	Conv.	conversion
	COT	cycloocta-1,3,5-triène
	COSY	spectroscopie de corrélation (Correlation Spectroscopy)
	Cp	cyclopentadiényle
	CSA	acide camphorsulfonique
	Cy	cyclohexyle
D	DCC	dicyclohexylcarbodiimide
	DDQ	dichlorodicyanobenzoquinone
	DIAD	diisopropylazodicarboxylate
	DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
	DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphinobutane)
	DIPA	diisopropylamine
	DIPAMP	bis[(2-méthoxyphényl)phénylphosphino]éthane
	DIPEA	diisopropyléthylamine
	DMAP	diméthylaminopyridine
	DMF	<i>N,N'</i> -diméthylformamide
	DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one
	DMS	diméthylsulfure
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	Dppf	1,2-bis(diphénylphosphino)ferrocène
	E	e.d.
e.e.		excès énantiomérique
éq		équivalent
Et		éthyle
F	Fmoc	9-fluorénylméthoxycarbonyle

G	g	gramme
H	h	heure
	HMBC	corrélation proton-carbone à plus d'une liaison
	HMDS	hexaméthylidisilylazane
	HMPT	hexaméthylphosphorotriamide
	HOBt	1-hydroxybenzotriazole
	HPLC	chromatographie liquide haute performance
	HRFABMS	spectrométrie de masse haute résolution
	HWE	réaction de Horner-Wadsworth-Emmons
I	IBX	1-hydroxy-1,2-benzodioxol-3-one
	IC	ionisation chimique
	IC ₅₀	concentration inhibitrice à 50%
	IE	impact électronique
	Im	imidazole
	Ipc	isopinocamphéyle
	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyle
	IR	infrarouge
J	j	jour
K	K_i	constante d'inhibition
L	λ	longueur d'onde
	L*	ligand chiral
	LDA	diisopropylamidure de lithium
	LiAlH ₄	tétrahydroaluminate de lithium
	LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
	Litt.	littérature
M	M	masse molaire
	M	mol.L ⁻¹
	<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
	Me	méthyle
	Me-DuPHOS	1,2-bis-2,5-diméthyl(phospholano)benzène
	MEM	2-méthoxyéthoxyméthyle
	Met	méthylallyle
	MeO-BIPHEP	6,6'-bis(méthoxy)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle
	min	minute
	MOM	méthoxyméthyle
	MS	spectrométrie de masse
	Ms	Mésyle
N	NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
	<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butyle
	n.d.	non déterminé
	NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide

	NOESY <i>n</i> Pr	Spectroscopie par effet nucléaire Overhauser <i>n</i> -propyle
P	<i>p</i> - PDC Pd/C Ph Piv PMB PMP P*P PPh ₃ ppm PPTS py	<i>para</i> - dichromate de pyridinium palladium sur charbon phényle pivaloyle <i>para</i> -méthoxybenzyle <i>para</i> -méthoxyphényle diphosphine chirale triphénylphosphine partie par million <i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium pyridine
R	r.d. Rdt Red-Al Rf RMN Ru [Ru*]	rapport diastéréoisomérique rendement bis(2-méthoxyéthoxy)hydruroaluminat de sodium rapport frontal résonance magnétique nucléaire ruthénium catalyseur chiral à base de ruthénium
S	SYNPHOS [®]	6,6'-bis(diphénylphosphino)-2,2',3,3'-tétrahydro-5,5'-bis-1,4-benzodioxane
T	t.a. TBAF TBDPS TBS <i>t</i> Bu TEMPO TES Tf TFA THF TIPS TMEDA TMS tof Tol ton <i>t</i> _R	température ambiante fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle <i>tert</i> -butyle radical 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy triéthylsilyle triflate acide trifluoroacétique tétrahydrofurane triisopropylsilyle tétraméthylènediamine triméthylsilyle fréquence de turn over toluène nombre de turn over temps de rétention
V	VEGF 1D 2D 18-Cr-6	facteur de croissance de l'endothélium vasculaire à une dimension à deux dimensions 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane

Introduction générale

L'organisme contient environ un million de milliards de cellules qui chacune, joue un rôle précis. Elles s'organisent et se regroupent pour former des tissus ou des organes et se renouvellent en permanence en se divisant en deux lors d'un processus appelé la division cellulaire. Ces cellules ne sont toutefois pas immortelles, au bout d'une certaine durée de vie, elles déclenchent leur auto-destruction, c'est le phénomène « d'apoptose ».

Le mot cancer est un terme générique qui désigne un groupe de maladies caractérisées par la croissance incontrôlée et la prolifération anarchique et incessante de cellules anormales.

Dans un premier temps, l'ADN, support de l'information génétique, est modifié au sein d'une cellule à la suite de l'exposition répétée à un carcinogène (tabac, alcool, alimentation, exposition au soleil, virus, radiations...).

La cellule « mutée », plus grosse et irrégulière, peut perdre ses caractéristiques et notamment ses capacités d'apoptose, elle devient alors immortelle. Elle se multiplie sans cesse, donnant naissance à de nouvelles cellules qui à leur tour, se multiplient... A partir d'une seule cellule maligne et après vingt doublements cellulaires, plus d'un million de cellules tumorales (2^{20}) sont obtenues, soit environ un milligramme de tissu malin. Si rien n'est fait, cette progression se poursuit. La masse de tissus tumoraux augmente, puis se vascularise en sécrétant des molécules qui provoquent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins apportant les nutriments et l'oxygène nécessaires à sa croissance, c'est l'angiogénèse (Image 1).^[1]

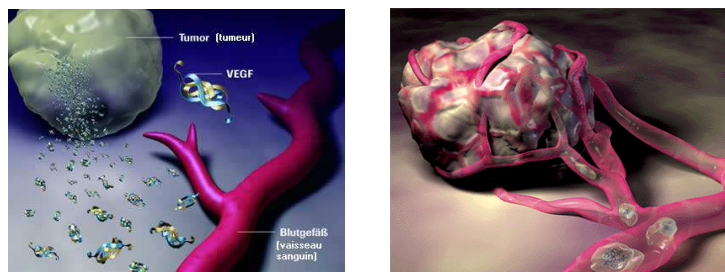


Image 1

Les cellules cancéreuses peuvent ensuite envahir progressivement les tissus voisins pour y former des métastases en se propageant par la circulation sanguine.

[1] Source : http://www.cancers-sarcomes.info/trt_canc.html

Il existe aujourd'hui plus d'une centaine de cancers, définis en fonction de la cellule initiale dont ils sont issus. L'American Cancer Society estime qu'en 2007 plus de 12 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dans le monde, et 7.6 millions de personnes en sont mortes, soit environ 20 000 par jour ce qui classe cette maladie au deuxième rang des causes de mortalité dans le monde derrière les maladies cardiovasculaires et au premier rang en France.

Les causes de la plupart des cancers restent encore aujourd'hui mal connues. De ce fait, la mise au point de traitements efficaces reste difficile. Aujourd'hui, différents traitements comme l'ablation chirurgicale de la tumeur, la chimiothérapie (prescription de médicaments s'attaquant au cancer et à ses métastases), la radiothérapie (irradiation de la tumeur), des traitements hormonaux, immunologiques, ou à base d'ultrasons peuvent être appliqués à un patient selon la nature de son cancer.

Le défi du chimiste va donc consister à synthétiser à moindre coût des substances chimiques destinées à ralentir, stabiliser ou éradiquer des foyers cancéreux en agissant essentiellement au niveau du cycle cellulaire en inhibant la croissance et la division des cellules. De nombreuses molécules ont déjà été mises sur le marché par de grands laboratoires pharmaceutiques (Tableau 1).

Tableau 1 : Exemples de médicaments commercialisés par des laboratoires pharmaceutiques pour le traitement contre le cancer

Médicament	Molécule active	Laboratoire	Cancers traités :
Taxotère®	Docétaxel	Sanofi-Aventis	sein, poumon
Taxol®	Paclitaxel	Sanofi-Aventis	sein, ovaire, poumon
Elotaxine®	Oxaliplatine	Sanofi-Aventis	colon
Hycamtin®	Topotécan	GlaxoSmithKline	poumon, ovaire
Navelbine®	Vinorelbine	Pierre Fabre	poumon, sein
Sutent®	Sunitinib	Pfizer	estomac, intestin
Iressa®	Géfitinib	AstraZeneca	Poumon

Outre pour le traitement du cancer, de nombreux médicaments ont été découverts lors de l'étude des propriétés biologiques des plantes (aspirine extraite de l'écorce de saule, morphine du pavot ou taxol de l'écorce d'if). En plus de l'intérêt porté à la flore, les scientifiques se sont lancés depuis plusieurs décennies dans la recherche de nouvelles substances antitumorales naturelles actives, lors d'un vaste programme d'évaluation des organismes marins. Le (+)-discodermolide isolé de l'éponge de mer *Discodermia dissoluta* et le dolabélide A du lièvre de mer *Dolabella*

auricularia se sont avérés être deux macromolécules chirales constituées de motifs polypropionates présentant une cytotoxicité envers des cellules cancéreuses (Schéma 1).

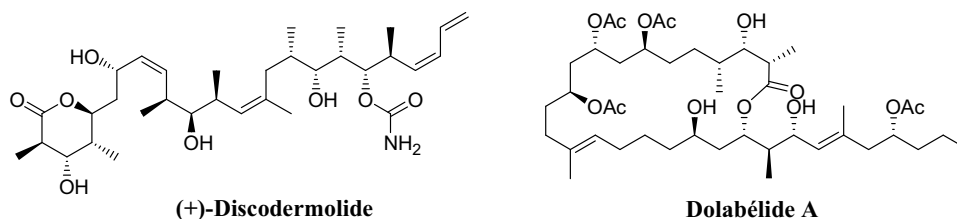


Schéma 1

Afin d'évaluer le potentiel thérapeutique de ces molécules, le développement de voies de synthèse chimique s'est petit à petit révélé nécessaire pour pallier le problème d'approvisionnement depuis le milieu naturel. La synthèse organique permet également d'accéder à un grand nombre d'analogues dont les propriétés peuvent se montrer meilleures que celles de la molécule originale.

Nous nous intéresserons, dans ce manuscrit, à la synthèse du (+)-discodermolide et du dolabélide A en utilisant comme étape clé, l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters à l'aide de complexes chiraux de ruthénium. Cette méthode simple et flexible, développée au laboratoire, permet d'introduire sélectivement les groupements hydroxyles nécessaires à la construction de motifs polypropionates.

Chapitre 1 : Partie bibliographique

- Hydrogénation asymétrique -

I. La chiralité

La chiralité moléculaire est une caractéristique élémentaire du monde vivant. Les molécules naturelles chirales comme les sucres ou les acides aminés existent à l'état naturel sous la forme d'un énantiomère unique. Cette propriété détermine les fonctions biologiques et physiologiques des protéines, des récepteurs et des différents acides nucléiques des organismes vivants, qui peuvent interagir de façon radicalement différente avec l'un ou l'autre des énantiomères d'un composé chiral.

Les deux énantiomères d'une molécule possèdent bien souvent des propriétés différentes. Par exemple, le limonène est un hydrocarbure terpénique qui existe sous deux formes : si le centre stéréogène est de configuration *R*, la molécule possède une odeur d'orange alors que s'il est de configuration *S*, il aura une odeur de térébenthine (Schéma 2).



Schéma 2 : structure du limonène

De la même façon, on peut citer le thalidomide qui lorsque le centre stéréogène est *R*, est un analgésique alors que son énantiomère *S* est tératogène (Schéma 3).

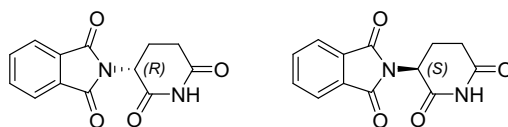


Schéma 3 : Structure du thalidomide

Actuellement, l'obtention de molécules chirales énantiopures est un enjeu crucial pour la synthèse de composés biologiquement actifs, particulièrement dans les domaines de la pharmacie, de l'agrochimie, des cosmétiques et de la parfumerie.

La mise au point de méthodes efficaces de synthèse énantiosélective est donc rapidement devenue une nécessité scientifique et économique. Il existe actuellement quatre méthodes générales d'obtention de composés énantiopurs :

❖ La séparation d'énantiomères par dédoublement chimique ou HPLC chirale. Le principal inconvénient de cette méthode est la limitation du rendement théorique à 50 % si l'énantiomère indésirable ne peut être recyclé.

❖ L'utilisation de fragments chiraux d'origine naturelle.

❖ La synthèse énantiosélective par voie biotechnologique (enzyme).

❖ La synthèse énantiosélective reposant sur l'action d'un agent chimique chiral sur un substrat prochiral. Cet agent chiral n'est pas incorporé dans le produit formé, il est éliminé ou recyclé en fin de réaction. Il peut être utilisé en quantité stoechiométrique ou catalytique. Le rendement théorique en composé énantipur est alors de 100 %.

L'hydrogénation asymétrique d'oléfines ou de cétones prochirales au moyen de complexes organométalliques optiquement actifs s'est ainsi révélée être une méthode de choix pour la création de centres stéréogènes tertiaires avec d'excellentes stéréosélectivités. Cette méthodologie a notamment été récompensée en 2001 par l'attribution du prix Nobel de chimie à Knowles et Noyori pour leurs contributions à ce travail.^[2,3]

II. L'hydrogénation asymétrique

II.A. Rappel historique

La réaction d'hydrogénation a été initiée par Sabatier à la fin du XIXe siècle, à l'aide de particules métalliques comme catalyseur hétérogène. Bien que Calvin ait montré que le dihydrogène pouvait être activé par un complexe de métal de transition dès la fin des années 1930, les premières hydrogénations catalytiques en milieu homogène ne furent réalisées que dans les années 1960. L'hydrogénation d'oléfines a ainsi été décrite en 1961 par Halpern, Harrod et James en utilisant le trichlorure de ruthénium^[4] comme catalyseur puis par Wilkinson en 1965 avec le complexe $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$.^[5]

En 1968, Knowles^[6] et Horner^[7] ont indépendamment décrit les premiers exemples d'hydrogénation asymétrique d'oléfines en utilisant un complexe de rhodium et une phosphine

[2] Knowles, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.

[3] Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.

[4] Halpern, J. ; Harrod, J. F. ; James, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753-754.

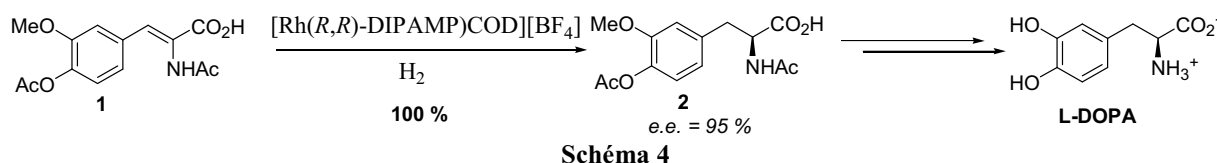
[5] Young, J. F. ; Osborn, J. A. ; Jardine, F. H. ; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131-132.

[6] Knowles, W. S. ; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.

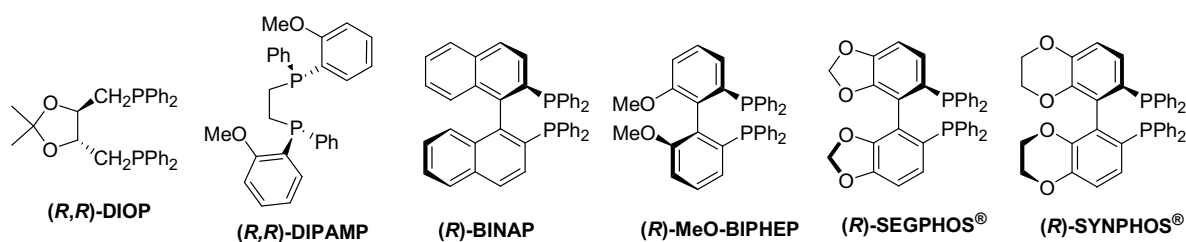
tertiaire chirale monodentate comme ligand. Les modestes excès énantiomériques obtenus, compris entre 3 % et 15 %, ont alors ouvert la porte au développement de catalyseurs chiraux du rhodium (I).

Une avancée majeure, consistant à utiliser un ligand bidentate chiral pour l'hydrogénation de déhydroaminoacides catalysée par les complexes de rhodium, a été apportée par Kagan^[8] en 1971. Le ligand DIOP de symétrie C_2 dérivé de l'acide tartrique a ainsi permis d'obtenir la phénylalanine avec un excès énantiomérique de 80 %.

En 1972, Knowles^[9] et la société Monsanto ont utilisé ce concept de ligand bidentate chiral lors de la synthèse de la L-DOPA, un médicament servant dans le traitement de la maladie de Parkinson. L'étape clé de cette synthèse est l'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe rhodium-DIPAMP de l'énamide **1** (Schéma 4).



À la fin des années 1970, Noyori a synthétisé le premier ligand possédant un motif biaryle chiral par atropoisomérisation, le BINAP.^[10] Ce ligand a d'abord été utilisé pour la synthèse d'acides aminés et a eu ensuite de multiples applications en catalyse asymétrique. Par la suite, des centaines de ligands chiraux dont la majeure partie possède un motif biaryle, ont été préparés.^[11] Le Schéma 5 présente quelques diphosphines qui seront évoquées dans le manuscrit.



[7] Horner, L. ; Siegel, H. ; Buthe, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942-948.

[8] a) Dang, T. P. ; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-482. b) Kagan, H. B. ; Dang T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429-6433.

[9] a) Knowles, W. S. ; Sabacky, M. J. ; Vineyard, B. D. Brevet Américain US 4005127, **1977**. b) Knowles, W. S. ; Sabacky, M. J. ; Vineyard, B. D. ; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567-2568.

[10] Miyashita, A. ; Yasuda, A. ; Takaya, H. ; Toriumi, K. ; Ito, T. ; Souchi, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932-7933.

[11] Tang, W. ; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029-3069.

Pendant une vingtaine d'années, les complexes chiraux du rhodium ont connu de nombreuses applications dans la catalyse homogène asymétrique. Plus récemment, l'emploi de monophosphines chirales a permis d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités, en particulier pour l'hydrogénation de dérivés de α -*N*-acétyl-déhydroaminoacides. Le Schéma 6 présente quelques exemples de monophosphines chirales.^[12]

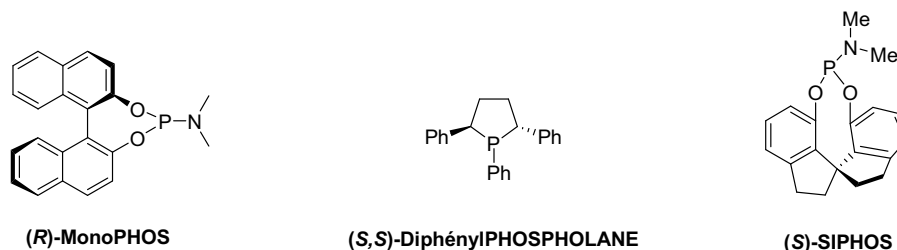


Schéma 6

II.B. Synthèse de complexes chiraux de ruthénium

En 1975, James^[13] est le premier à préparer un complexe chiral de ruthénium(II), le $[\text{Ru}_2(\text{DIOP})_3\text{Cl}_4]$. Sa préparation fait intervenir le précurseur $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ et un excès de la diphosphine chirale DIOP. Ce complexe a permis d'hydrogéner l'acide α -acétamidoacrylique pour donner la (*S*)-*N*-acétylalanine avec un excès énantiomérique de 60 %.

En 1985, Ikariya et Saburi ont décrit la synthèse du premier complexe binucléaire de ruthénium $[\{\text{RuCl}((R)\text{-BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Et}_2]$ obtenu à partir du polymère $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$, porté au reflux du toluène en présence de triéthylamine et de (*R*)-BINAP.^[14] Sa structure exacte a été élucidée par diffraction des rayons X en 1996 par Mashima et Takaya en utilisant comme ligand chiral le (*R*)-*p*-MeO-BINAP (Schéma 7).^[15]

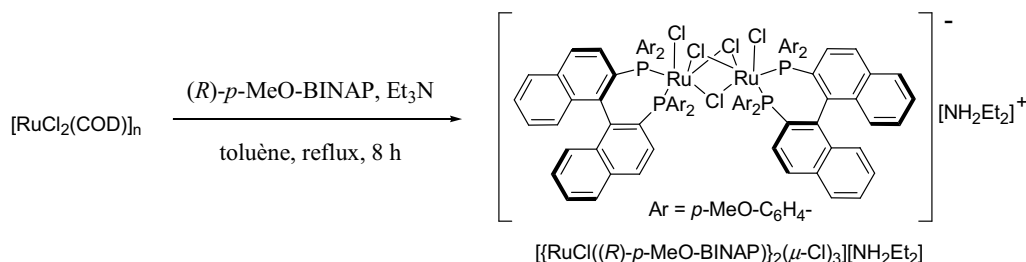


Schéma 7

[12] Revues : a) Lagasse, F. ; Kagan, H. B. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315-324. b) Jerphagnon, T. ; Renaud, J.-L. ; Bruneau, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2101-2111.

[13] James, B. R. ; Wang, D. K. W. ; Voigt, R. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 574-575.

[14] Ikariya, T. ; Ishii, Y. ; Kawano, H. ; Arai, T. ; Saburi, M. ; Yoshikawa, S. ; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922-924.

[15] Ohta, T. ; Tonomura, Y. ; Nozaki, K. ; Takaya, H. ; Mashima, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 1521-1523.

En 2000, Mashima a mis au point une nouvelle méthode de synthèse de ce type de complexe binucléaire à partir d'un dimère commercial $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arène})]_2$ (arène = benzène ou *p*-cymène), de deux équivalents de diphosphine chirale, et d'un excès de chlorhydrate de dialkylammonium.^[16] Le catalyseur obtenu est maintenant largement désigné sous le nom de complexe d'Ikariya-Mashima (Schéma 8).

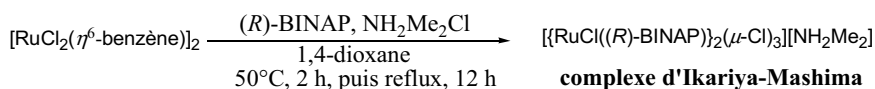
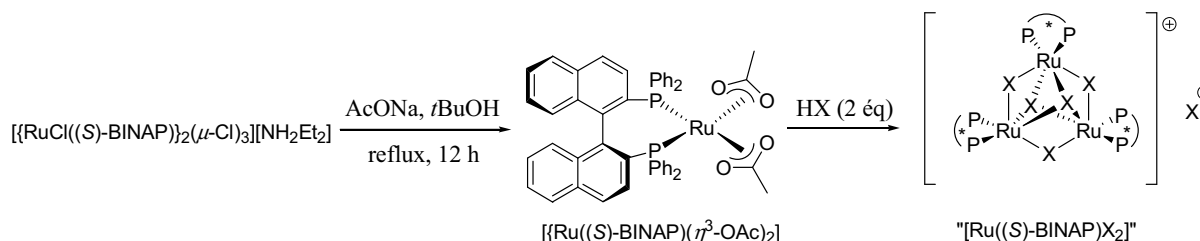


Schéma 8

Parallèlement au développement de ces complexes au ruthénium binucléaires, Noyori^[17] a préparé, en 1986, le premier complexe chiral mononucléaire de ruthénium $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{BINAP})]$ à partir du complexe d'Ikariya-Mashima. Après traitement par deux équivalents d'hydracide (HBr ou HCl), ce complexe conduit à un dihalogénure de ruthénium de formule empirique « $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{X}_2]$ » dont la structure trinucéaire cationique a été déterminée par rayons X et RMN ³¹P par Takaya en 1991 (Schéma 8).^[18]



Par la suite, Noyori a décrit une nouvelle préparation du diacétate de ruthénium précédent à partir d'un précurseur achiral, le dimère $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-arène})]_2$.^[19] La méthode est alors plus douce et beaucoup plus rapide. En effet, le complexe intermédiaire obtenu par réaction avec le (*S*)-BINAP à 100°C dans le DMF en 10 minutes n'est pas isolé mais est traité directement par l'acétate de sodium pour conduire au complexe $[\text{Ru}((S)\text{-BINAP})(\eta^3\text{-OAc})_2]$ (Schéma 10).



Schéma 10

[16] Mashima, K. ; Nakamura, T. ; Matsuo, Y. ; Tani, K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 607, 51-56.

[17] Noyori, R. ; Ohta, M. ; Hsiao, Y. ; Kitamura, M. ; Ohta, T. ; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7117-7119.

[18] Mashima, K. ; Hino, T. ; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3101-3104.

[19] a) Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Ohkuma, T. ; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4163-4166. b) Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4053-4054.

Outre la formation de ces catalyseurs, le complexe $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arène})]_2$, en présence d'une diphosphine chirale de type BINAP, conduit dans un mélange éthanol/benzène à des complexes cationiques $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-benzène})(\text{P}^*\text{P})]^+$ actifs en hydrogénation asymétrique (Schéma 11).^[20]

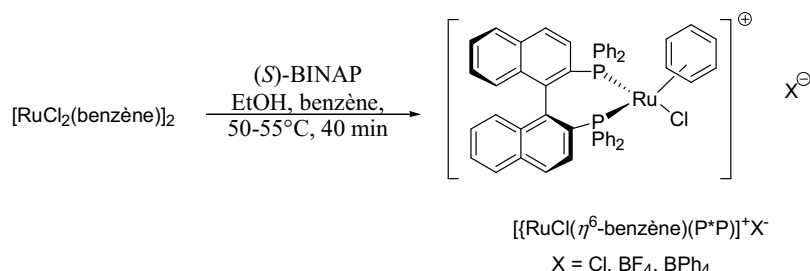


Schéma 11

Cette méthode douce, rapide et efficace a ainsi permis de commercialiser ce type de catalyseurs. Il est à noter que le contre-ion X^- peut être échangé par traitement avec le sel d'argent AgBF_4 ou le sel de sodium NaBPh_4 dans le méthanol.^[21]

En 1991, une nouvelle voie d'accès aux complexes de ruthénium chiraux du type $[\text{Ru}(\text{diphosphine})\text{X}_2]$ a été mise au point au laboratoire à partir du complexe commercial $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$. Celle-ci consiste à effectuer un échange de ligand entre le cyclooctadiène et une diphosphine chirale (P^*P) à reflux puis à former le dihalogénure de ruthénium par ajout de deux équivalents d'hydracide HX (voie a). Cette méthode est compatible avec un grand nombre de diphosphines chirales. En 1994, elle a été simplifiée et permet à présent de préparer des complexes chiraux de ruthénium efficaces en hydrogénation asymétrique en une seule étape et dans des conditions douces à partir du $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ (voie b) (Schéma 12).^[22]

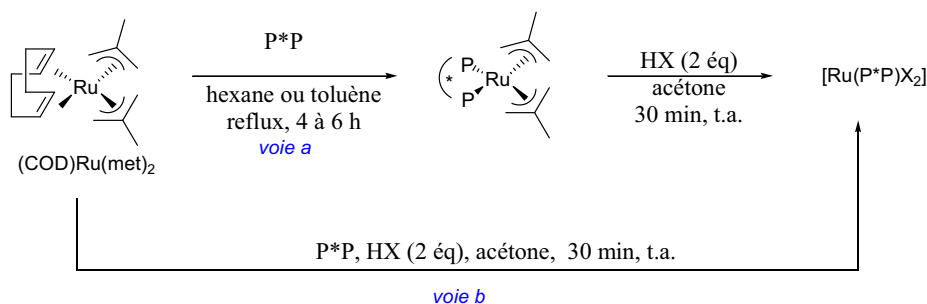


Schéma 12

[20] Mashima, K. ; Kusano, K. H. ; Ohta, T. ; Noyori, R. ; Takaya, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1208-1210.

[21] Mashima, K. ; Kusano, K. H. ; Sato, N. ; Matsumura, Y. ; Nozaki, K. ; Kumobayashi, H. ; Sayo, N. ; Hori, Y. ; Ishizaki, T. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064-3076.

[22] a) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Mallart, S. ; Pfister, X. ; Caño De Andrade, M. C. ; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665-674. b) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Mallart, S. ; Pfister, X. ; Bischoff, L. ; Caño De Andrade, M. C. ; Darses, S. ; Galopin, C. ; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675-690.

Le complexe $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ est également le précurseur de complexes de ruthénium cationiques $[\text{Ru}(\text{COT})(\text{P}^*\text{P})][\text{BF}_4]$, très actifs en hydrogénation asymétrique, et obtenus par réaction avec une diphosphine chirale en présence d'acide tétrafluoroborique (Schéma 13).^[23,24]

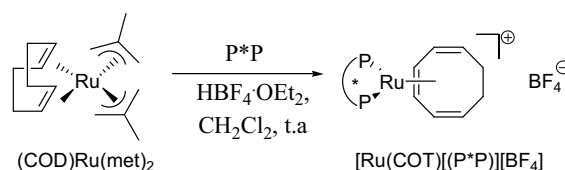


Schéma 13

Plus récemment, deux autres méthodes de préparation de catalyseurs chiraux de ruthénium pour l'hydrogénation de cétones fonctionnalisées ont également été mises au point au laboratoire. Elles utilisent comme source de ruthénium le polymère commercial $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ ^[25] ou le trichlorure de ruthénium RuCl_3 .^[26]

Étant donné le potentiel chimique et économique de cette réaction, d'autres groupes comme ceux de Hoke^[27], Stahly^[28] ou Bergens^[29] ont également décrit des méthodes de préparation de complexes de ruthénium (II) permettant l'utilisation de diverses diphosphines chirales.

II.C. Hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes chiraux de ruthénium

L'hydrogénation asymétrique catalysée par les complexes chiraux de ruthénium a connu de nombreuses applications académiques et industrielles.^[30,31] Ces complexes sont en effet capables de réduire stéréosélectivement les doubles liaisons carbone-carbone et carbone-oxygène d'une grande diversité de substrats.

Les catalyseurs de type $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2]$ obtenus par la méthode de synthèse *in situ* permettent par exemple de réduire efficacement et stéréosélectivement les cétones fonctionnalisées, tels les

[23] Dobbs, D. A. ; Vanhessche, K. P. M. ; Brazi, E. ; Rautenstrauch, V. ; Lenoir, J.-Y. ; Genêt, J.-P. ; Wiles, J. ; Bergens, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1992-1995.

[24] Wiles, J. A. ; Daley, C. J. A. ; Hamilton, R. J. ; Leong, C. G. ; Bergens, S. H. *Organometallics* **2004**, 23, 4564-4568.

[25] Guerreiro, P. ; Caño de Andrade, M.-C. ; Henry, J. C. ; Tranchier, J.-P. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Homri, T. ; Touati, A. R. ; Ben Hassine, B. *C. R. Acad. Sci. Paris, t.2. Série IIc* **1999**, 175-179.

[26] Madec, J. ; Pfister, X. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J. P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2563-2568.

[27] Hoke, J. B. ; Hollis, L. S. ; Stern, E. W. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 455, 193-196.

[28] Manimaran, T. ; Wu, T. ; Klobucar, W. D. ; Kolich, L. H. ; Stahly, L. P. ; Fronczek, F. R. ; Watkins, S. E. *Organometallics* **1993**, 12, 1467-1470.

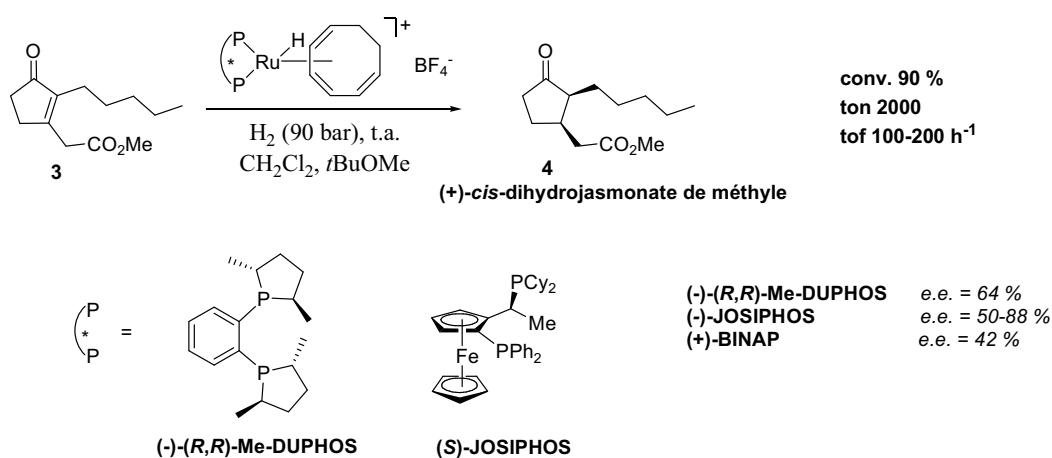
[29] Akotski, O. M. ; Metera, K. ; Reid, R. D. ; McDonald, R. ; Bergens, S. H. *Chirality* **2000**, 12, 514-522.

[30] Blaser, H. U. ; Spindler, F. ; Studer, M. *Applied Catalysis A: General* **2001**, 221, 119-143.

[31] Johnson, N. B. ; Lennon, I. C. ; Moran, P. H. ; Ramsden, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1291-1299.

α - et β -cétoesters,^[32] les β -cétophosphonates,^[33] les phénylthiocétones,^[34] les β -céto sulfones,^[35] les β -céto sulfoxydes,^[36] et les 1,3-dicétones.^[37]

A l'échelle industrielle, des catalyseurs cationiques mis au point au laboratoire ont été par exemple utilisés par la société Firmenich en collaboration avec le laboratoire, pour la synthèse du (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle **4** (Paradison[®]) à partir de l'ester β,γ -insaturé **3** (Schéma 14).^[23] Ce composé, utilisé en parfumerie, possède une odeur de jasmin, beaucoup plus intense que l'énantiomère (-)-*cis* ou les dérivés *trans* et entre dans la composition de divers parfums (*Romance* de Ralph Lauren et *Dolce Vita* de Christian Dior).



Pour la réaction d'hydrogénation, les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec les ligands (*R,R*)-Me-DuPHOS (e.e. = 64 %) ou (*S*)-JOSIPHOS (e.e. jusqu'à 88 %). Par contre, les diphosphines chirales atropoisomères comme le BINAP ont donné des sélectivités plus faibles que les ligands précédents (e.e. = 42 %). La diastéréosélectivité de la réaction est excellente puisque le rapport *syn/anti* est systématiquement supérieur à 99/1 quelque soit le type de ligand utilisé.

[32] a) Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 163-171. b) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Caño de Andrade, M.-C. ; Pfister, X. ; Guerreiro, P. ; Lenoir, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4801-4804.

[33] Gautier, I. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Savignac, P. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 43, 7721-7724.

[34] Tranchier, J.-P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Tong, S. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2951-2954.

[35] a) Bertus, P. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Touati, A. R. ; Homri, T. ; Ben Hassine, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3175-3178. b) Bertus, P. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Touati, A. R. ; Homri, T. ; Ben Hassine, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1369-1380.

[36] Duprat de Paule, S. ; Piombo, L. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Greck, C. ; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 8, 1535-1537.

[37] Blanc, D. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Marinetti, A. ; Genêt, J.-P. *Synlett* **1999**, 480-482.

Cette réaction constitue aujourd'hui l'une des plus importantes applications industrielles (en tonnage) de l'hydrogénation asymétrique par catalyse homogène et illustre bien les potentialités industrielles (économique, synthétique) de cette réaction.

La suite de cette partie bibliographique va être exclusivement consacrée à l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters catalysée par les complexes chiraux de ruthénium.

II.D. Hydrogénation asymétrique des β-cétoesters

II.D.1. Mécanisme - cycle catalytique

L'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters catalysée par les complexes chiraux de ruthénium a été initialement mise au point en 1987 par Noyori avec les catalyseurs de type [Ru(BINAP)X₂] et permet d'accéder sélectivement à des β-hydroxyesters en fonction de la configuration absolue du ligand (Schéma 15).^[38]

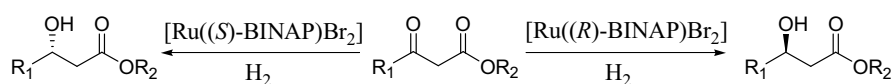


Schéma 15

Une proposition de cycle catalytique pour l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters catalysée par des complexes chiraux du ruthénium [Ru(P*P)X₂] a été donnée par Noyori^[39] (Schéma 16). Par analogie avec l'hydrogénation des oléfines, ce cycle fait intervenir un intermédiaire monohydrure de ruthénium(II) **A** obtenu à partir du dihalogénure de ruthénium [Ru(P*P)X₂] par coupure hétérolytique d'une molécule de dihydrogène. La réaction procède ensuite par l'intermédiaire d'une complexation bidentate du substrat au ruthénium pour donner l'intermédiaire [RuHX(P*P)(substrat)] **B**. La liaison carbonyle s'insère alors dans la liaison Ru-H via un état de transition cyclique à quatre centres pour donner l'intermédiaire alkoxyruthénium **C**. Cette étape de transfert d'hydrure est stéréodéterminante. Le β-hydroxyester obtenu est ensuite libéré dans le milieu, soit par hydrogénolyse du complexe alkoxyruthénium **C** (*voie a*), soit par protonolyse de **C** en présence d'un alcool (*voie b*) et le monohydrure de ruthénium(II) **A** est régénéré.

[38] Noyori, R. ; Okhuma, T. ; Kitamura, M. ; Takaya, H. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858.

[39] Noyori, R. ; Okhuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.

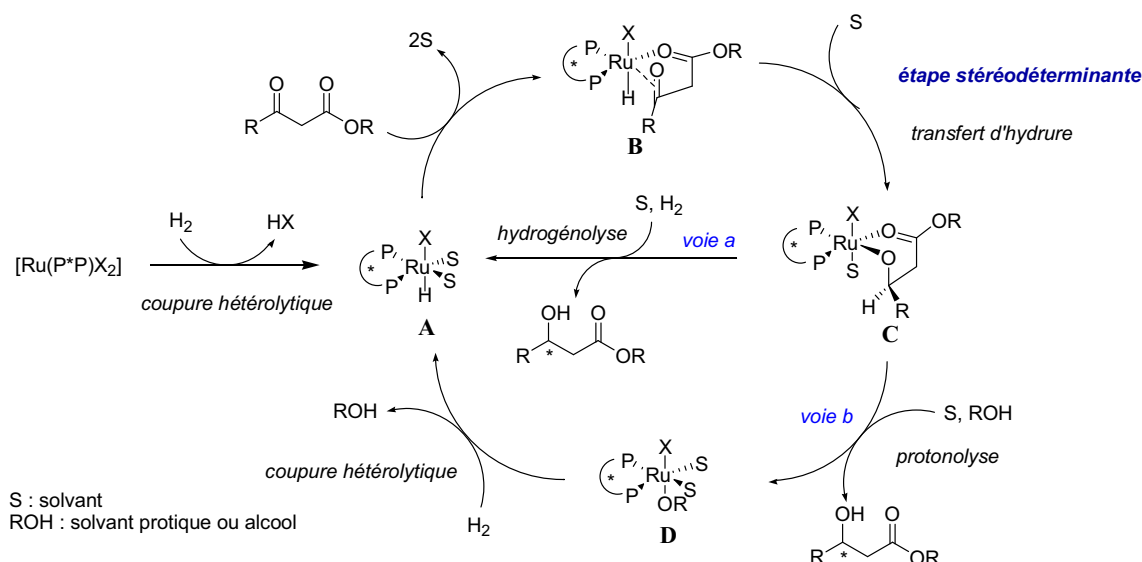


Schéma 16

En 2001, l'équipe de Noyori a proposé un mécanisme légèrement modifié pour lequel le transfert d'hydrure est accompagné d'une protonation pour former un intermédiaire alkoxyruthénium C protoné (Schéma 17).^[38,40]

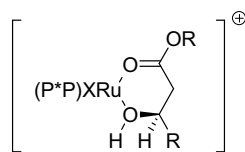


Schéma 17

En 2002, Bergens^[41] a pu identifier, pour la première fois, des espèces catalytiques de type alkoxyruthénium, comme l'intermédiaire C, grâce à des études RMN ¹H et des marquages isotopiques validant ainsi le mécanisme proposé.

II.D.2. Sens de l'énantiosélectivité – règle des quadrants

Pour prévoir l'énantiosélectivité de la réaction, il faut s'intéresser à l'étape stéréodéterminante du mécanisme, ici le transfert d'hydrure conduisant de l'intermédiaire B à l'alkoxyruthénium C. Deux états de transition diastéréoisomères sont alors envisageables, suivant la configuration absolue de la diphosphine chirale employée.

La diphosphine chirale, une fois complexée au métal, crée un environnement chiral. Les groupements aromatiques (généralement phényle) portés par les atomes de phosphore peuvent être positionnés soit en équatoriale, soit en axiale. Les groupements équatoriaux étant dirigés vers les

[40] Noyori, R. ; Kitamura, M. ; Ohkuma, T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5356-5362.

[41] Daley, C. J. A ; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3680-3691.

sites de coordination du substrat, ils créent une gêne stérique dans l'espace qu'ils occupent. L'espace encombré diffère en fonction de la configuration absolue du ligand.

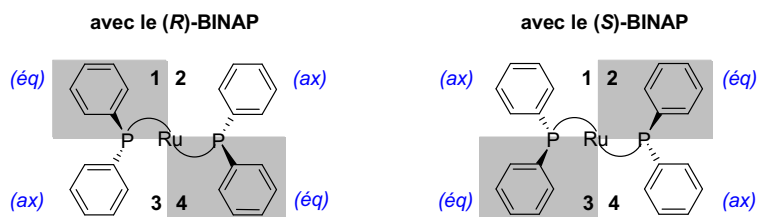


Schéma 18

Avec le (*R*)-BINAP et les ligands de configuration (*R*), les quadrants 1 et 4 sont encombrés par les groupes phényles équatoriaux ; dans le cas du (*S*)-BINAP, ce sont les quadrants 2 et 3 (Schéma 18).

La complexation du β -cétoster au ruthénium conduit à deux états de transition diastéréoisomères dans le cycle catalytique pour une même diphosphine chirale. L'état de transition où les interactions stériques ligand/substrat sont minimisées, conduira au β -hydroxyester majoritaire.

Par exemple, lors d'une hydrogénation avec le ligand (*R*)-BINAP, chacun des états de transition (**ET1** ou **ET2**) conduit à un énantiomère. L'état de transition **ET2** est défavorisé par une gêne stérique entre la chaîne latérale R et le groupement aromatique du quadrant (schématisé par le rectangle **4**). Aussi, l'état de transition **ET1** présentant une gêne stérique moindre entre l'ester et ce même groupement aromatique conduit au β -hydroxyester majoritaire (Schéma 19).

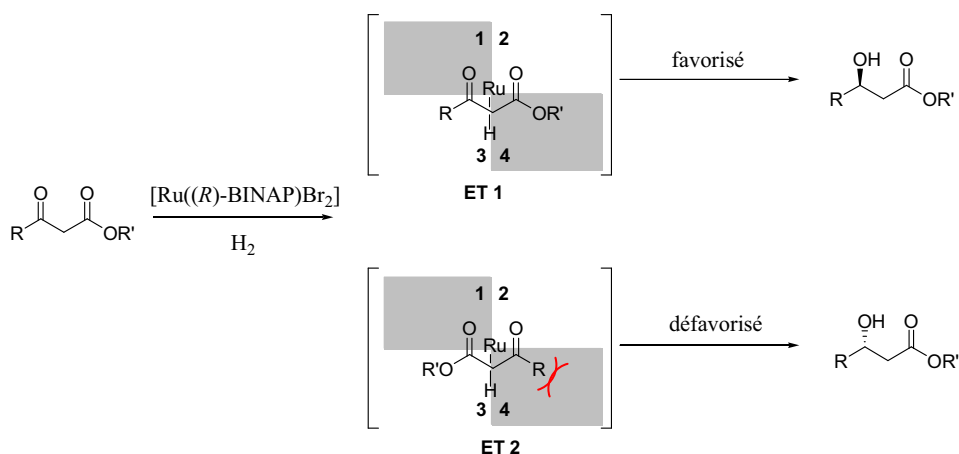


Schéma 19

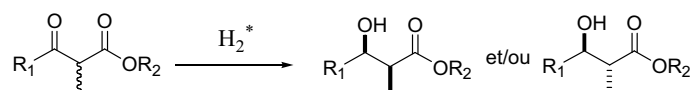
La stéréosélectivité de l'hydrogénation est donc induite par la configuration absolue de la diphosphine chirale et la règle des quadrants permet de prévoir la stéréochimie du produit formé. La

règle des quadrants^[42] est généralisable à tous les ligands bidentates chiraux utilisés en hydrogénation asymétrique ainsi qu'à d'autres diphosphines portant par exemple la chiralité sur l'atome de phosphore (DuPHOS) ou sur la chaîne carbonée (DIOP).^[43]

Tous les résultats bibliographiques et personnels d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de type Ru(II)-(diphosphine), présentés dans la suite de ce manuscrit, suivent cette règle des quadrants. Aucun contre-exemple n'est connu à ce jour.

II.D.3. Dédoublement cinétique dynamique

L'hydrogénation asymétrique d'un β -cétoester permet d'obtenir majoritairement un β -hydroxyester. Afin d'obtenir une séquence hydroxyle-méthyle en une seule étape, des essais de dédoublement cinétique dynamique sur des α -méthyl- β -cétoesters ont été réalisés par différents groupes (Schéma 20).



Pour rappel, l'hydrogénation asymétrique d'un β -cétoester α -substitué, possédant un centre stéréogène labile X en position α , peut conduire à l'obtention d'un mélange de quatre diastéréoisomères (Schéma 21).

Pour obtenir un dédoublement cinétique dynamique efficace et donc très majoritairement un seul isomère, il est nécessaire de réunir simultanément plusieurs conditions :

- * une racémisation plus rapide que la réaction d'hydrogénation asymétrique ($k_{rac} > k_S, k_R$).
- * une large préférence du réducteur chiral (catalyseur chiral de ruthénium) pour l'un des deux épimères (α_S) ou (α_R) du racémique de départ : $k_S \gg k_R$, afin de contrôler la stéréochimie du groupement en position α .
- * une haute reconnaissance énantiofaciale du réducteur chiral par rapport au substrat pour contrôler la stéréochimie du centre nouvellement créé en position β .

[42] Noyori, R. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 380-390.

[43] Genêt, J.-P. *Reductions in Organic Synthesis*, **1996**, 31-51, Abdel-Magid, A. F., Ed. ; ACS Symposium Series 641, American Chemical Society, Washington DC.

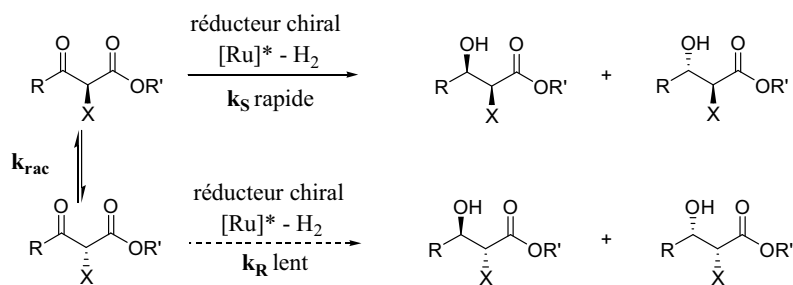


Schéma 21

Peu d'exemples de dédoublement cinétique dynamique *via* une réaction d'hydrogénation asymétrique d' α -méthyl- β -cétoesters sont rapportés dans la littérature. Bien que très courants pour des α -acétamido- β -cétoesters^[38,44] et de β -céto- α -chloroesters^[45], les résultats décrits sur les substrats α -méthylés ne permettent pas de définir une tendance générale en termes de diastéréosélectivité de la réaction.

En effet, Noyori^[46] a obtenu pour lors de l'hydrogénation du 2-méthyl-3-oxobutanoate d'éthyle **5**, dans le dichlorométhane, un mélange 2 : 1 en faveur du β -hydroxyester **7** de configuration *anti* mais aucune sélectivité n'est observée dans l'éthanol (Schéma 22).

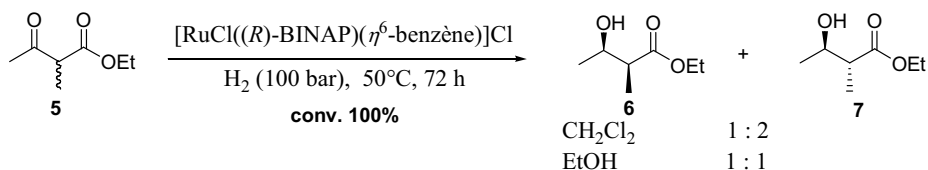


Schéma 22

Une faible diastéréosélectivité (e.d. = 16 %) en faveur du produit *syn* **9** a été obtenue par Burk^[47] dans des conditions douces d'hydrogénation utilisant une combinaison de solvants (MeOH/H₂O) et un complexe de ruthénium associé à un ligand de type 1,2-bis(*trans*-2,5-dialkylphospholano)éthane (BPE) (Schéma 23).

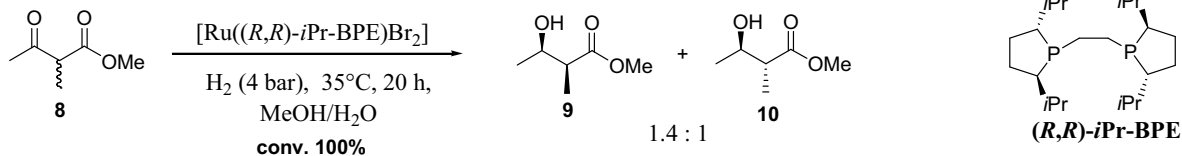


Schéma 23

[44] a) Noyori, R. ; Ikeda, T. ; Ohkuma, T. ; Widhalm, M. ; Kitamura, M. ; Takaya, H. ; Akutagawa, S. ; Sayo, N. ; Saito, T. ; Taketomi, T. ; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135. b) Genêt, J.-P. ; Mallart, S. ; Jugé, S. Brevet Français 8911159, **1989**. c) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Mallart, S. ; Jugé, S. ; Thorimbert, S. ; Laffitte, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555-567.

[45] Mordant, C. ; Caño de Andrade, C. ; Touati, R. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Ben Hassine, B. ; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2003**, *15*, 2405-2409.

[46] Kitamura, M. ; Ohkuma, T. ; Tokunaga, M. ; Noyori R. *Tetrahedron : Asymmetry* **1990**, *1*, 1-4.

[47] Burk, M.J. ; Harper, T.G.P. ; Kalberg, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4423-4424.

Dans le cadre de la synthèse de la (-)-roxaticine, un antibiotique de type macrolide polyénique, Rychnovsky a également fait appel à cette stratégie.^[48] L'hydrogénation dans le méthanol du 2,4-diméthyl-3-oxo-pentanoate de méthyle **11** a fourni un mélange 7 : 1 en faveur du diastéréoisomère **12** de configuration *syn*, avec une énantiosélectivité modeste (e.e. = 58 %). Cette meilleure diastéréosélectivité résulte a priori de l'encombrement plus important créé par le groupement isopropyle en position γ (Schéma 24).

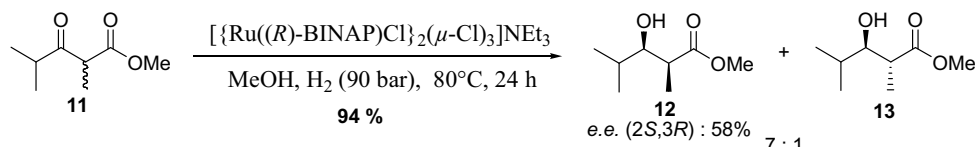


Schéma 24

Au laboratoire, lors de la synthèse de la dolastatine 10, l'hydrogénation dans l'éthanol du α -méthyl- β -cétoester **14**, issu de la (*S*)-Boc-proline a conduit avec un rendement de 55 % à un mélange 2 : 1 en faveur du diastéréoisomère **15** de configuration *syn* (Schéma 25).^[49]

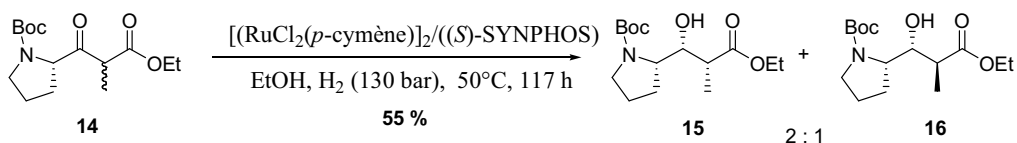


Schéma 25

À ce jour, les dédoublements cinétiques dynamiques des α -méthyl- β -cétoesters par catalyse avec des complexes Ru(II)-diphosphine ne se sont pas vraiment avérés être efficaces au contraire de leurs analogues cycliques telles les γ -lactones substituées en position α par un acétyle qui conduisent majoritairement à la formation des composés *syn* (Schéma 26).^[46]

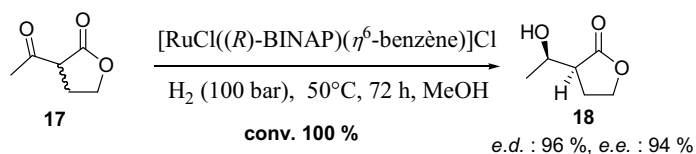


Schéma 26

Étant donné la difficulté à contrôler en une seule étape la stéréochimie d'un hydroxyle et d'un méthyle par un dédoublement cinétique dynamique, nous avons introduit successivement et sélectivement l'hydroxyle lors d'une hydrogénation asymétrique d'un β -cétoester puis le méthyle lors d'une méthylation diastéréosélective (Schéma 27).

[48] Rychnovsky, S.D. ; Hoye R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753-1765.

[49] Mordant, C. ; Reymond, S. ; Tone, H. ; Lavergne, D. ; Touati, R. ; Ben Hassine, B. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6115-6123.

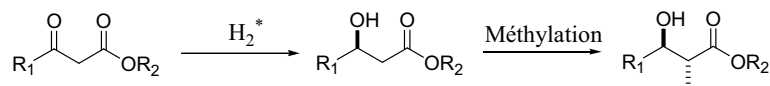


Schéma 27

II.D.4. Utilisation de l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters en synthèse totale

L'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters a été utilisée pour de nombreuses applications industrielles et académiques.^[30,42,50] Nous n'en présenterons qu'une partie illustrant son utilisation.

L'une des premières applications de cette méthodologie en synthèse totale a été la préparation de la gloeosporone **23** par Schreiber en 1988.^[51] La réduction simultanée du carbonyle et de la double liaison de **19** fournit le composé **20** avec un excellent excès énantiomérique. Après quelques transformations, une nouvelle hydrogénation du β-cétoester **21** conduit au diol **22**, précurseur de la molécule cible (Schéma 28).

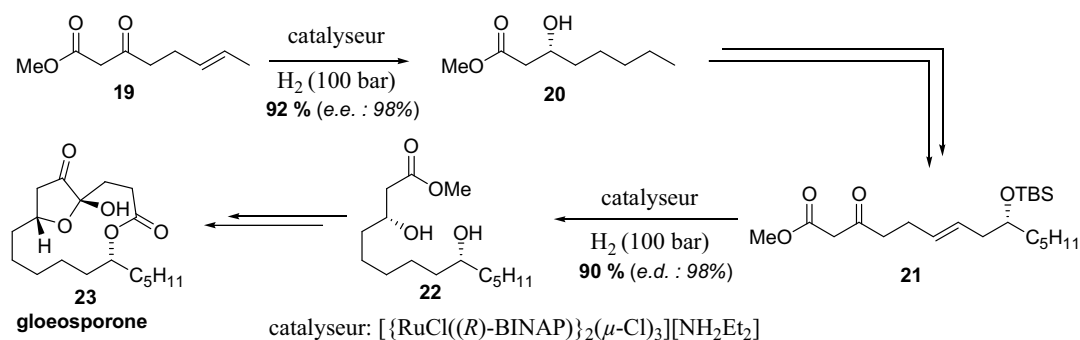


Schéma 28

Depuis cet exemple, de nombreuses synthèses académiques ont mis à profit l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters pour créer des centres stéréogènes hydroxyles, quelques exemples de molécules sont présentés dans le schéma 29.^[52]

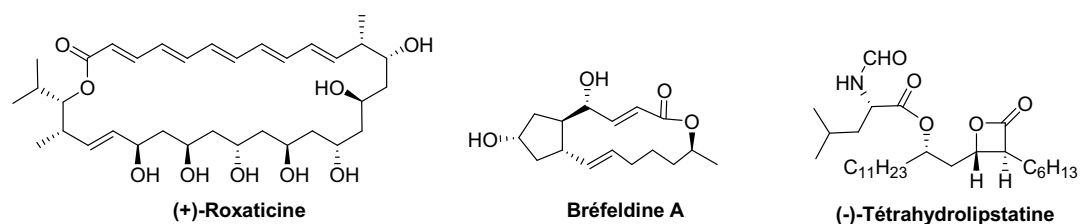


Schéma 29

[50] Ohkuma, T. ; Kitamura, M. ; Noyori, R. Asymmetric Hydrogenation. Dans *Catalytic Asymmetric Synthesis* 2nd edition ; Ojima, I. Ed.; Wiley; New York, **2000**, 1-110.

[51] Schreiber, S. L. ; Kelly, S. E. ; Porco Jr, J. A. ; Sammakia, T. ; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210-6218.

[52] a) (+)-Roxaticine: Rychnovsky, S. D. ; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753-1765. b) Bréfeldine A : Taber, D. F. ; Silverberg, L. J. ; Robinson, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6639-6645. c) (-)-Tétrahydrolipstatine: Pommier, A. ; Pons, J.-P. ; Kocienski, P. J. ; Wong, L. *Synthesis*, **1994**, 1294-1300.

En 1997, le laboratoire a décrit une synthèse de la (-)-swainsonine à partir du β -cétoester **24**.^[53] L'hydrogénation de la cétone s'effectue sans réduction de la double liaison et conduit à **25** avec un excellent excès énantiomérique de 97 %. Après coupure de l'hydrazine **26** provenant de l'amination électrophile de **25**, la lactonisation fournit la (-)-swainsonine **28** par l'intermédiaire de l'acide 3-hydroxypipécolique **27** (Schéma 30).

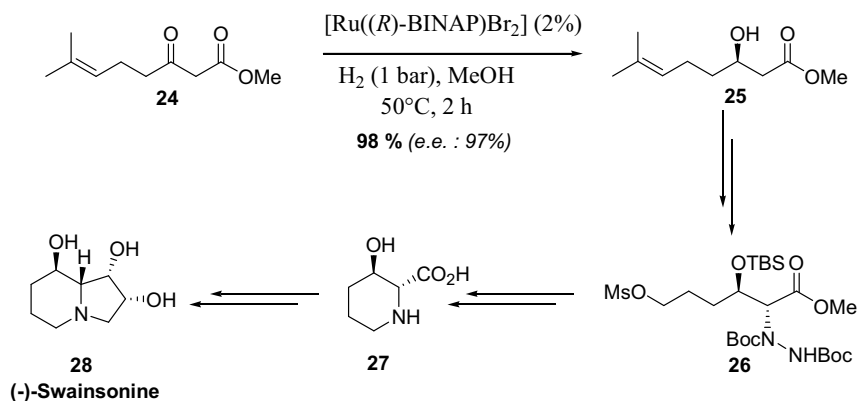


Schéma 30

En 2000, Fürstner^[54] a réalisé lors de la synthèse des salicylhalamides A et B, la création séquentielle du motif diol 1,3-*syn* du composé **32** par deux hydrogénations asymétriques effectuées sur les β -cétoesters **29** puis **31** après élongation de la chaîne carbonée par condensation de Claisen. Les deux centres stéréogènes ont ainsi pu être créés avec d'excellentes sélectivités (Schéma 31)

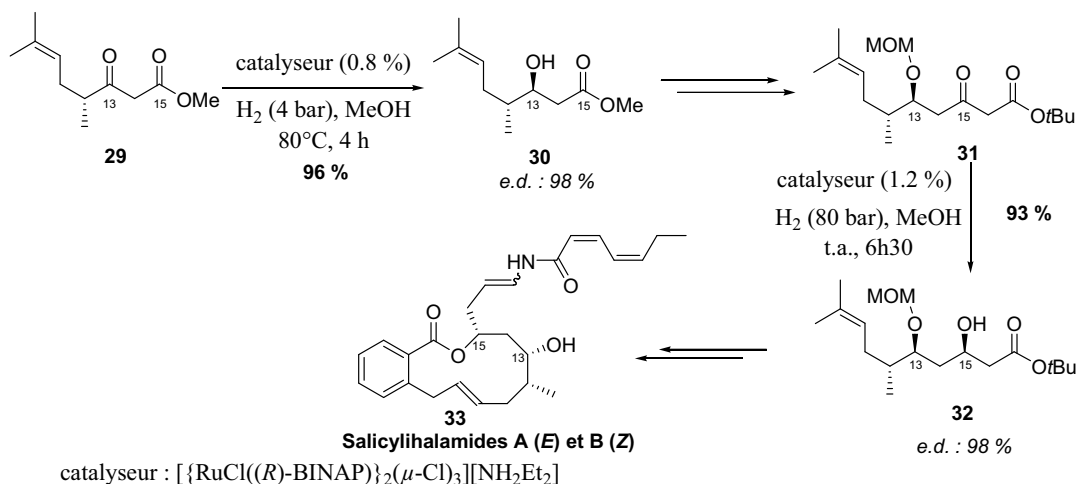


Schéma 31

Par ailleurs, depuis le début des années 2000, au laboratoire, l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters a été employée comme un outil clé pour réaliser les synthèses totales ou formelles de

[53] Ferreira, F.; Greck, C.; Genêt, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, 134, 615-621.

[54] a) Fürstner, A. ; Thiel, O. R. ; Blanda, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3731-3734. b) Fürstner, A. ; Dierkes, T. ; Thiel, O. R. ; Blanda, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5286-5298.

molécules naturelles comme le (-)-balanol, la sulfobacine A, la dolastatine 10, la (R)-massoialactone, le (-)-isoavénaciolide ou des butyrolactones (Schéma 32 et 33).^[55]

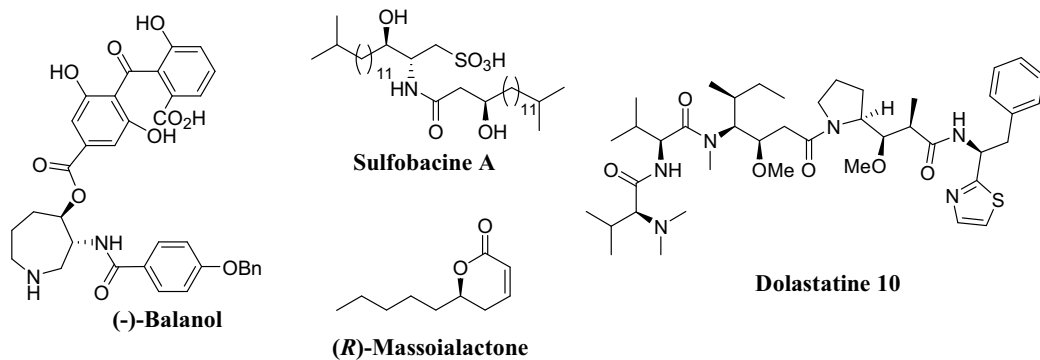


Schéma 32

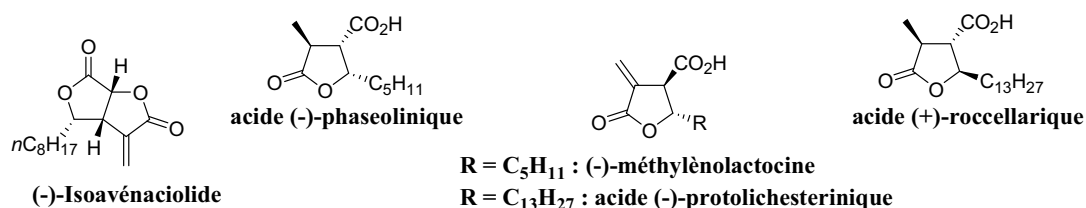


Schéma 33

Les exemples présentés ci-dessus illustrent le potentiel de l'hydrogénation asymétrique des β-cétoesters en synthèse académique et industrielle. Cette méthodologie est complémentaire voire plus performante que les méthodes enzymatiques car elle est moins dépendante de la structure du substrat et permet d'accéder proprement grâce aux ligands chiraux aux deux énantiomères ou diastéréoisomères. De plus, générant peu de sous-produits, la réaction d'hydrogénation asymétrique se révèle être intéressante en terme de développement durable.

Ce premier chapitre avait pour objectif de présenter succinctement notre outil de base, l'hydrogénation asymétrique. En fonction du substrat à hydrogéner, le choix du catalyseur au ruthénium pourra se révéler primordial. Les Chapitres 2 et 3 présenteront les approches synthétiques du (+)-discodermolide et du dolabélide A, les motifs polypropionates étant introduits à l'aide de trois réactions : condensation de Claisen pour introduire le motif β-cétoester, hydrogénation asymétrique du β-cétoester puis méthylation diastéréosélective du β-hydroxyester.

[55] a) (-)-Balanol : Phansavath, P. ; Duprat de Paule, S. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903-3907. b) Sulfobacine A : Labeeuw, O. ; Phansavath, P. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6383-6386. c) Labeeuw, O. ; Phansavath, P. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 1899-1908. d) (-)-Isoavénaciolide : Labeeuw, O. ; Blanc, D. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2352-2358. e) Dolastatine 10 : Mordant, C. ; Reymond, S. ; Tone, H. ; Lavergne, D. ; Touati, R. ; Ben Hassine, B. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6115-6123. f) (R)-massoialactone : Touati, R. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Ben Hassine, B. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, *17*, 3400-3405. g) Butyrolactones : Blanc, D. ; Madec, J. ; Popowyc, F. ; Ayad, T. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 943-950.

Chapitre 2 : Approche synthétique du (+)-discodermolide

I. Présentation du (+)-discodermolide

I.A. Généralités sur le discodermolide

Dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules antitumorales, en 1990, l'équipe de Gunasekera a rapporté la découverte, en Floride, d'un nouveau polycétide cytotoxique d'origine marine, le discodermolide. Ce composé a été isolé à partir de l'éponge de mer *Discodermia dissoluta*^[56] vivant dans les eaux profondes de la mer des caraïbes, avec un rendement en masse de 0.002 % (7 mg à partir de 434 g d'éponge congelée) (Image 2).^[57,58]



Image 2 : éponges de mer *Discodermia dissoluta*

L'équipe de S. Gunasekera a déterminé la structure du (+)-discodermolide grâce à des études RMN approfondies. Ce composé est constitué de trois séquences linéaires comprenant des motifs polypropionates reliés entre elles par deux doubles liaisons de stéréochimie *Z* (C^8-C^9 et $C^{13}-C^{14}$), d'un motif diénique *Z* terminal ($C^{21}-C^{24}$), de treize centres stéréogènes (dont six sont des hydroxyles secondaires ou des fonctions dérivées et sept sont des groupements méthyles), d'un carbamate (C^{19}) et d'une lactone tétrasubstituée. Alors que la configuration relative des centres stéréogènes a été déterminée par des études de diffraction des rayons X, la stéréochimie absolue n'a pu l'être que par la synthèse totale des deux énantiomères.^[59] L'énantiomère naturel possédant un pouvoir rotatoire spécifique positif a été appelé le (+)-discodermolide (Schéma 34).

[56] Gunasekera, S. P. ; Gunasekera, M. ; Longley, R. E. ; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912-4915 ; Correction : *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.

[57] a) Kalesse, M. *ChemBiochem.* **2000**, *1*, 171-175. b) Paterson, I. ; Florence, G. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2193-2208.

[58] Sources : a) <http://www.marinebiotech.org/discostory.html> b) http://www.pdic.com.br/pdic2005/letreiro/dn_283.asp

[59] (-)-discodermolide : a) Nerenberg, J. B. ; Hung, D. T. ; Somers, P. K. ; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621-12622. (+)-discodermolide b) Hung, D. T. ; Nerenberg, J. B. ; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.

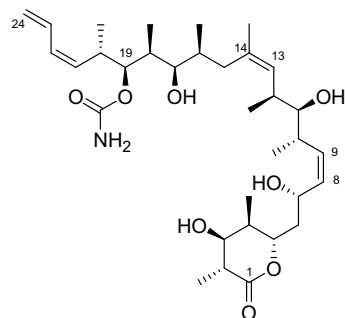


Schéma 34 : Structure du (+)-discodermolide

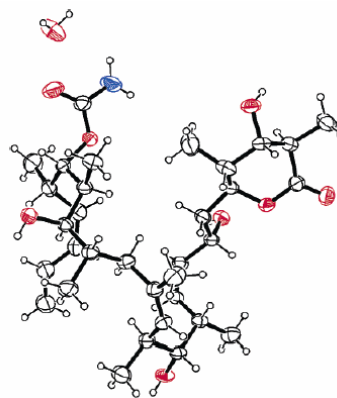


Schéma 35 : Structure tridimensionnelle du (+)-discodermolide hydraté obtenue par diffraction des rayons X

Le (+)-discodermolide adopte dans l'espace une conformation en forme de U, verrouillée par les deux fonctions alcènes internes et minimisant les interactions 1,3 allyliques ainsi que les interactions *syn*-pentane. La lactone adopte, quant à elle, une conformation de type bateau (Schéma 35).

I.B. Biologie du discodermolide

Après son isolation, l'équipe de Gunasekera a tout d'abord réalisé une évaluation biologique préliminaire du (+)-discodermolide. En plus de posséder une activité antifongique, le (+)-discodermolide s'est révélé être un agent ayant une puissante activité immunosuppressive comparable à celle de la cyclosporine A (Sandimmun[®]) et du FK506 (Prograf[®]) (Schéma 36). Il inhibe notamment la prolifération des cellules T avec une IC₅₀ de 9 nM, évitant ainsi le phénomène de rejet chez les souris transplantées.^[60]

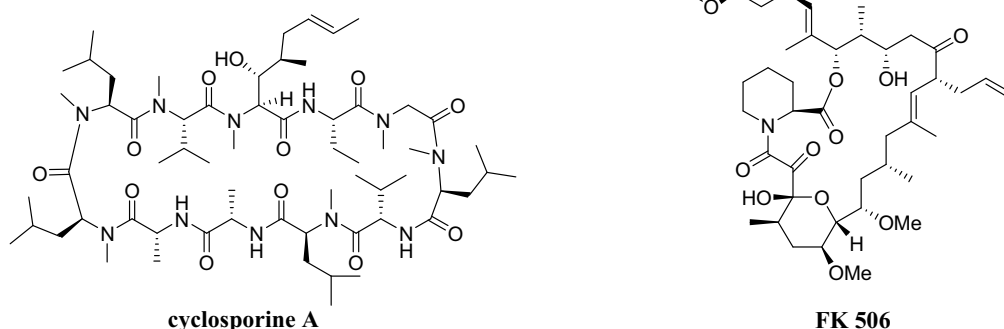


Schéma 36 : Structures de la cyclosporine A et du FK506

[60] a) Longley, R. E. ; Caddigan, D. ; Harmony, D. ; Gunasekera, M. ; Gunasekera, S. P. *Transplantation* **1991**, 52, 650-656. b) Longley, R. E. ; Caddigan, D. ; Harmony, D. ; Gunasekera, M. ; Gunasekera, S. P. *Transplantation* **1991**, 52, 656-661.

Le (+)-discodermolide appartient à une famille de molécules ayant pour propriété la stabilisation des microtubules, tout comme des macromolécules récemment découvertes telles que le paclitaxel (Taxol[®]),^[61] les épothilones A et B,^[62] la sarcodictyine A,^[63] l'éléuthérobine,^[64] le laulimalide,^[65] le FR182877,^[66] le péloruside A,^[67] un analogue semi-synthétique du taxol, le docétaxel (Taxotère[®])^[68] et la (-)-dictyostatine^[69] (Schéma 37).

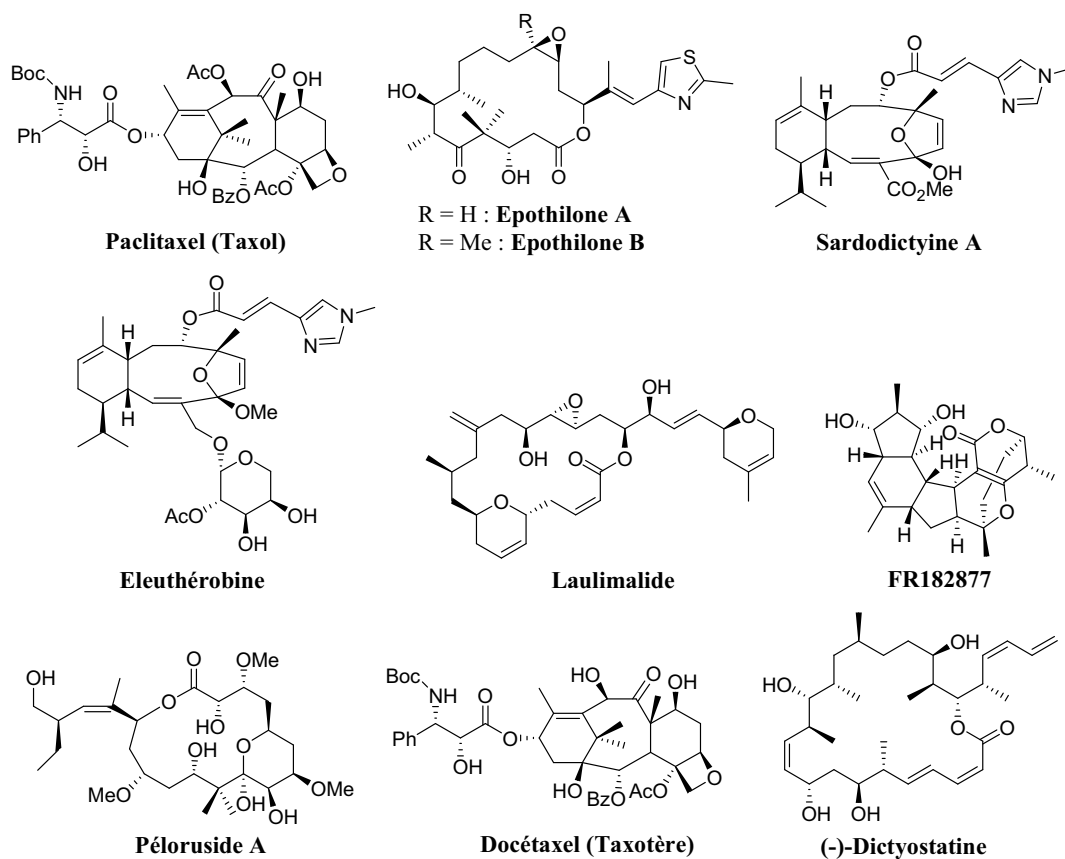


Schéma 37

Avec un mode d'action très proche du taxol[®], le (+)-discodermolide induit la polymérisation de la tubuline en microtubules et bloque la dépolymérisation du fuseau mitotique. Par conséquent,

-
- [61] Horwitz, S. B., Cohen, D. ; Rao, S. ; Shen, H. J. ; Yang, C. P. *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, *15*, 55-61.
 [62] Bollag, D. M. ; McQueney, P. A. ; Zhu, J. ; Hensens, O. ; Koupal, L. ; Liesch, J. ; Goetz, M. ; Lazarides, E. ; Woods, C. M. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325-2333.
 [63] Ambrosio, M. D. ; Guerriero, A. ; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019-2027.
 [64] Lindel, T. ; Jensen, P. R. ; Fenical, W. ; Long, B. H. ; Casazza, A. M. ; Carboni, J. ; Fairchild, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744-8745.
 [65] Mooberry, S. L. ; Tien, G. ; Hernandez, A. H. ; Plubrukarn, A. ; Davidson, B. S. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 653-660.
 [66] Sato, B. ; Nakajima, H. ; Hori, Y. ; Hino, M. ; Hashimoto, S. ; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 204-206.
 [67] Hood, K. A. ; West, L. M. ; Rouwe, B. ; Northcote, P. T. ; Berridge, M. V. ; Wakefield, J. ; Miller, J. H. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 3356-3360.
 [68] Boven, E. ; Venema-Gaberscek, E. ; Erkelens, C. A. ; Bissery, M. C. ; Pinedo, H. M. *Ann. Oncol.* **1997**, *52*, 613-622.
 [69] a) Pettit, G. R. ; Cichacz, Z. A. ; Gao, F. ; Boyd, M. R. ; Schmidt, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1111-1112. b) Yeung, K.-S. ; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237-4313.

le cycle cellulaire se trouve bloqué lors de la mitose et entraîne la mort assurée de la cellule par apoptose.^[70]

Bien que possédant une structure extrêmement différente de celle du taxol[®], des études biologiques^[71] ont montré que le (+)-discodermolide est un inhibiteur compétitif du taxol[®] ($K_i = 0.4 \mu\text{M}$) suggérant ainsi qu'il partage le même site de liaison avec la tubuline β ou bien que les deux sites de liaison se chevauchent partiellement. Cependant, l'utilisation synergique^[72] des deux composés prouve qu'il existe également au moins un second site de liaison pour le (+)-discodermolide probablement lié avec le premier.

Le (+)-discodermolide présente un avantage certain vis-à-vis du taxol[®], étant donné que les cancers des ovaires et du colon résistants au taxol[®] sont inhibés par le (+)-discodermolide à des concentrations nanomolaires. Il est important de noter que la présence d'une petite quantité de taxol[®] amplifie l'activité du (+)-discodermolide, offrant ainsi une très bonne synergie. En effet, récemment, des études menées par l'équipe de Smith^[73] sur des souris ayant des tumeurs ovariennes ont montré que la synergie du (+)-discodermolide avec le taxol[®] est visible *in vivo*, et induit une régression de la tumeur sans aucune toxicité pour la souris. (Schéma 38)

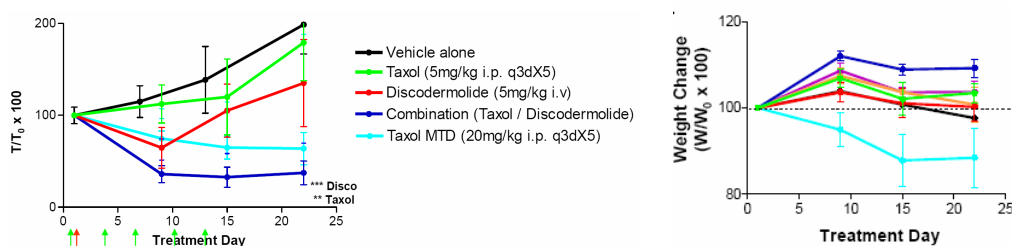


Schéma 38 : Etude comparative des variations tumorales et du changement de poids en fonction du temps lors de l'utilisation du taxol[®] et/ou du discodermolide sur des souris porteuses de tumeurs ovariennes

En définitive, le potentiel thérapeutique exceptionnel du (+)-discodermolide fait de cette molécule un candidat de choix pour un développement clinique en vue d'une utilisation en chimiothérapie anticancéreuse contre les cancers des ovaires, du colon ou du sein, dont le traitement avec le paclitaxel se révèle inefficace. Cependant, contrairement au paclitaxel qui peut être produit par hémisynthèse, ou aux épothilones qui peuvent être obtenues par fermentation, seule

[70] ter Haar, E. ; Kowalski, R. J. ; Hamel, E. ; Lin, C. M. ; Longley, R. E. ; Gunasekera, S. P. ; Rosenkranz, H. S. ; Day, B.W. *Biochemistry* **1996**, *35*, 243-250.

[71] Kowalski, R. J. ; Giannakakou, P. ; Gunasekera, S. P. ; Longley, R. E. ; Day, B. W. ; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **1997**, *52*, 613-622.

[72] Martello, L. A. ; McDaid, H. M. ; Regl, D. L. ; Yang, C. P. H. ; Meng, D. ; Pettus, T. R. R. ; Kaufman, M. D. ; Arimoto, H. ; Danishefsky, S. J. ; Smith III, A. B. ; Horwitz, S. B. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1978-1987.

[73] a) Huang, G. S. ; Lopez-Barcons, L. ; Freeze, B. S. ; Smith III, A. B. ; Goldberg, G. L. ; Horwitz, S. B. ; McDaid, H. M. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 298-304. b) Taxol MTD : dose maximum de taxol tolérée par une souris.

la synthèse totale du (+)-discodermolide permet actuellement de fournir une quantité suffisante de molécule pour son évaluation clinique.

I.C. Synthèses totales du (+)-discodermolide

Candidat extrêmement prometteur pour le développement d'un médicament anticancéreux, le (+)-discodermolide a logiquement fait l'objet, depuis une vingtaine d'années d'efforts intenses de la part d'un certain nombre de laboratoires pour mettre au point une synthèse totale de cette molécule.

Au cours de cette partie, nous présenterons dans un premier temps les sept synthèses totales mises au point à ce jour pour le (+)-discodermolide, en nous efforçant de souligner le fait que le défi initial que constituait la synthèse totale d'une molécule de cette complexité s'est progressivement mué en un défi plus complexe encore : trouver la voie de synthèse la plus efficace, la plus convergente possible et la mieux transposable à l'échelle industrielle.

Après l'évocation des approches synthétiques originales rapportées dans la littérature, la synthèse totale réalisée par le groupe pharmaceutique suisse Novartis, aboutissement logique des recherches académiques, sera finalement abordée, suivie d'un bref bilan des recherches menées actuellement en vue du développement clinique du (+)-discodermolide ou d'un de ses analogues.

I.C.1. Synthèses académiques du (+)-discodermolide

La création et le contrôle des différents éléments stéréogènes du (+)-discodermolide (13 carbones stéréogènes et 4 doubles liaisons carbone-carbone dont trois de configuration *Z*) sont les problèmes essentiels posés au chimiste pour la synthèse de cette molécule.

La structure du (+)-discodermolide repose principalement sur un enchaînement de trois séquences linéaires comprenant des motifs polypropionates (méthyle-hydroxyle-méthyle) reliées entre elles par deux doubles liaisons de stéréochimie *Z* (C⁸-C⁹ et C¹³-C¹⁴) (Schéma 39).

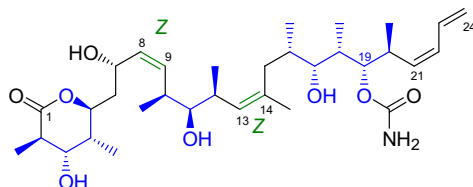


Schéma 39

A partir de ces considérations, les différents groupes qui se sont lancés dans la synthèse totale du (+)-discodermolide ont élaboré des stratégies basées sensiblement sur le même raisonnement rétrosynthétique. La molécule cible pourrait être obtenue par l'assemblage de trois fragments de taille et de complexité similaires contenant au préalable les motifs polypropionates.

Dans la suite de cette partie, les synthèses totales du (+)-discodermolide seront présentées dans l'ordre chronologique de leurs réalisations. Pour ne pas surcharger la présentation de ces synthèses, seules les étapes essentielles d'installation des éléments stéréogènes et les couplages entre fragments élaborés seront détaillés.

I.C.1.a. Synthèse totale réalisée par Schreiber (1996)

➤ Rétrosynthèse

En 1993, Schreiber est le premier à décrire une synthèse totale du (-)-discodermolide.^[74] En se basant sur la stéréochimie relative de la molécule, seule connue à l'époque, le groupe de Schreiber a réalisé la synthèse de l'énantiomère possédant un pouvoir rotatoire spécifique négatif, opposé à celui de la molécule naturelle. Cette synthèse a alors permis de déterminer avec certitude la stéréochimie absolue du discodermolide, nommé depuis (+)-discodermolide.

Trois ans plus tard, en 1996, reprenant et optimisant le travail effectué sur le (-)-discodermolide, l'équipe de Schreiber publie la première synthèse totale de la molécule naturelle.^[75] Le (+)-discodermolide pourrait être synthétisé à partir du couplage successif de trois fragments C¹-C⁷, C⁸-C¹⁵ et C¹⁶-C²⁴ par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi et une alkylation d'énolate. (Schéma 40)

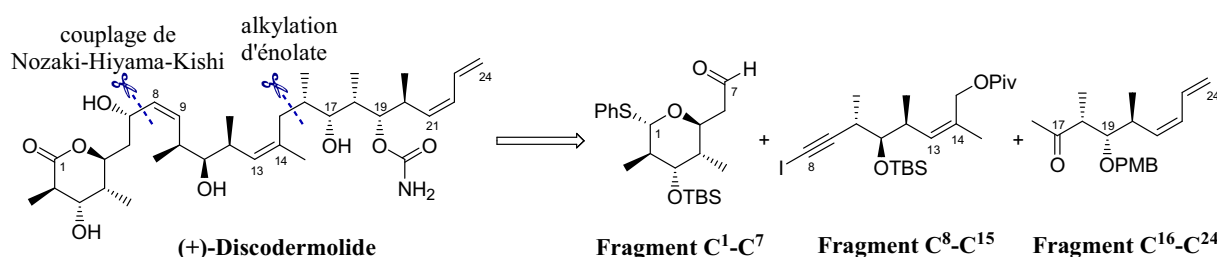


Schéma 40

Les centres stéréogènes des motifs polypropionates seront quant à eux obtenus avec d'excellentes sélectivités lors de réaction de crotylation sur des aldéhydes dérivés de l'ester de

[74] Nerenberg, J. B. ; Hung, D. T. ; Somers, P. K. ; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621-12622.

[75] Hung, D. T. ; Nerenberg, J. B. ; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.

Roche **34** en utilisant la méthode développée par Roush (schéma 41).^[76]

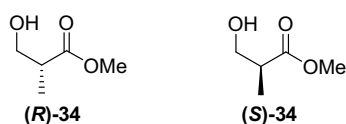


Schéma 41 : ester de Roche (R) ou (S)

➤ Synthèse totale du (+)-discodermolide

Dans un premier temps, des crotylboration diastéréosélectives de Roush réalisées sur l'aldéhyde **35** dérivé de l'ester de Roche (S) permettent de générer des oléfines avec une séquence de trois centres stéréogènes sélectivement contrôlés (Schéma 42).

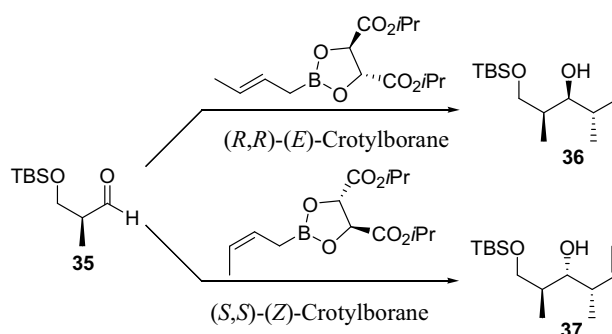


Schéma 42 : Crotylboration de Roush

L'aldéhyde C¹-C⁷ est préparé en 8 étapes à partir de l'oléfine **36** via une réaction d'addition 1,4 conjuguée d'Evans^[77] pour introduire le quatrième centre stéréogène en position C⁵ (Schéma 43).

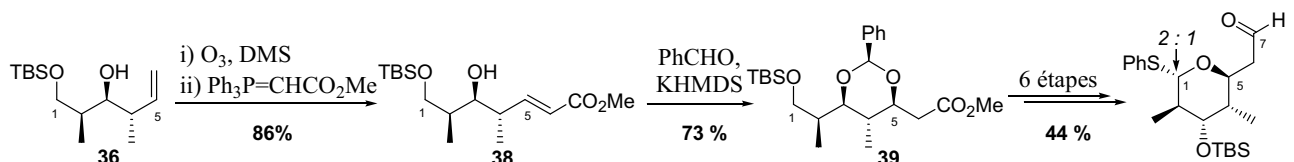


Schéma 43

Fragment C¹-C⁷

L'iodure acétylénique C⁸-C¹⁵ est quant à lui préparé à partir de l'oléfine **37**, en 7 étapes, la double liaison C¹³-C¹⁴ de stéréochimie Z étant créée par une réaction de Still-Gennari (Schéma 44).

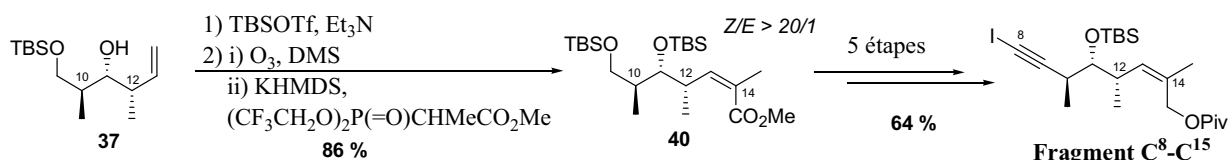


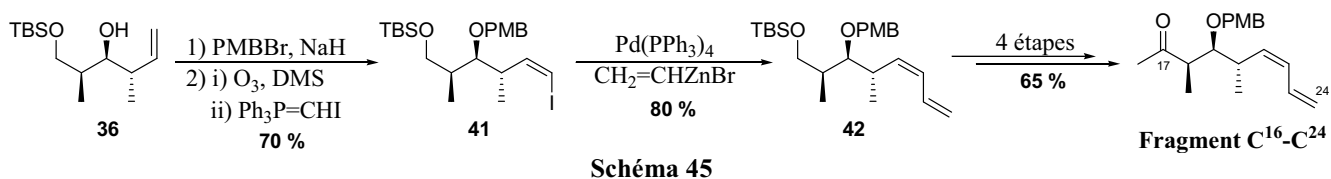
Schéma 44

Fragment C⁸-C¹⁵

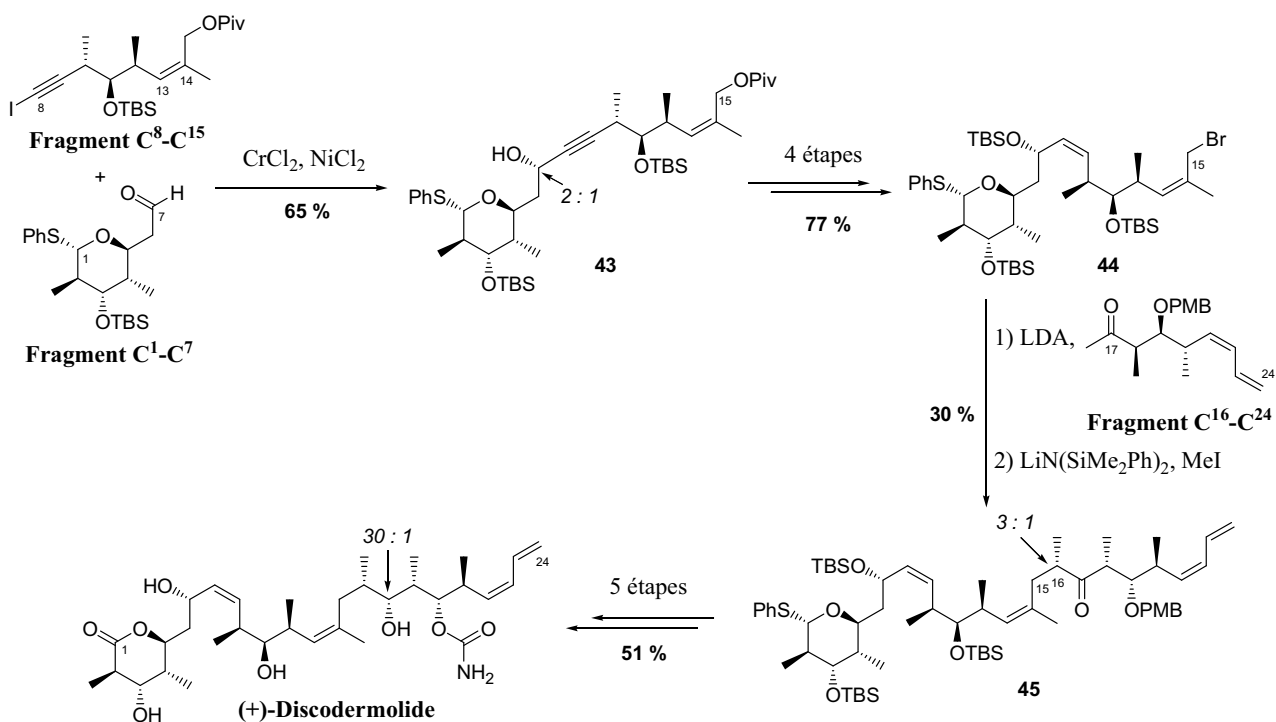
[76] Roush, W. R. ; Palkowitz, A. D. ; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359.

[77] Evans, D. A. ; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446-2453.

Enfin, la cétone C¹⁶-C²⁴ est synthétisée à partir de l'oléfine **36** en 7 étapes, le motif diène terminal étant introduit grâce à une réaction de Stork-Wittig suivie d'un couplage de Negishi (Schéma 45).



Le couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi entre l'iodure acétylénique C⁸-C¹⁵ et l'aldéhyde C¹-C⁷ conduit à l'alcool propargylique **43** avec une diastéréosélectivité de 2/1 pour l'hydroxyle secondaire généré. L'alcool minoritaire peut néanmoins être recyclé en son diastéréoisomère par une étape d'oxydation puis de réduction. Le composé **43** est ensuite converti en bromure allylique **44** en quatre étapes supplémentaires. (Schéma 46)



Après une alkylation sur le dérivé bromé de la cétone C¹⁶-C²⁴, une méthylation diastéréosélective permet d'introduire le groupement méthyle en position C¹⁶ avec une diastéréosélectivité modérée (r.d. = 3 : 1). Cinq étapes supplémentaires dont une réduction diastéréosélective de la fonction cétone avec un hydrure encombré sont ensuite nécessaires à partir du composé **45** pour conduire au (+)-discodermolide (Schéma 46).

Le groupe de Schreiber a ainsi réalisé à partir de l'ester de Roche la première synthèse du (+)-discodermolide avec un nombre total de 39 étapes et un rendement global de 2.2 % pour la séquence linéaire la plus longue (20 étapes).

I.C.1.b. Synthèse totale réalisée par Marshall (1998)

➤ Rétrosynthèse

En 1998, l'équipe de Marshall publie une nouvelle synthèse totale du (+)-discodermolide.^[78] L'approche envisagée par cette équipe repose sur un découpage de la molécule cible en trois fragments homogènes, C¹-C⁷, C⁸-C¹³ et C¹⁵-C²⁴ élaborés tous trois à partir de l'ester de Roche (S) et assemblés par une réaction d'addition d'un acétylénure de lithium sur un aldéhyde pour former la liaison C⁷-C⁸ et un couplage de Suzuki pour la liaison C¹⁴-C¹⁵ (Schéma 47).

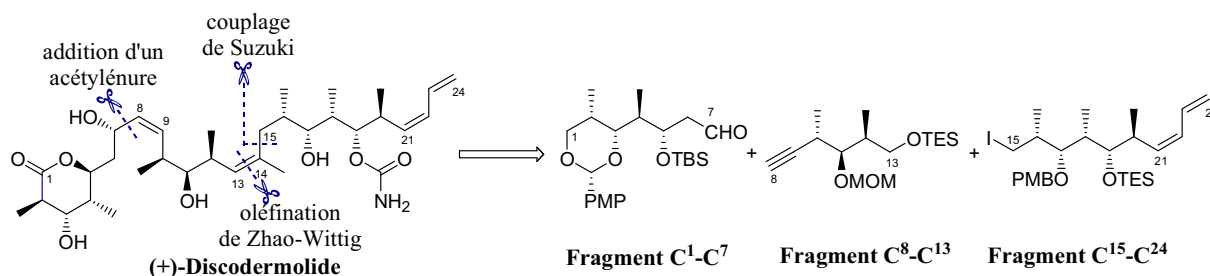


Schéma 47

Les centres stéréogènes des motifs polypropionates seront quant à eux obtenus avec d'excellentes sélectivités lors d'addition énantiosélective d'allénylstannanes sur des aldéhydes chiraux α -méthylés- β -hydroxylés en présence d'acides de Lewis.

➤ Synthèse totale du (+)-discodermolide

Suivant l'acide de Lewis utilisé,^[79] le groupe de Marshall a montré que l'addition énantiosélective d'allénylstannanes sur un aldéhyde dérivé de l'ester de Roche permet d'obtenir les quatre diastéréoisomères possibles (Schéma 48).

[78] a) Marshall, J. A. ; Lu, Z. H. ; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817-823. b) Marshall, J. A. ; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885-7892.

[79] a) Marshall, J. A. ; Perkins, J. F. ; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5556-5559. b) Marshall, J. A. ; Palovich, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6001-6005.

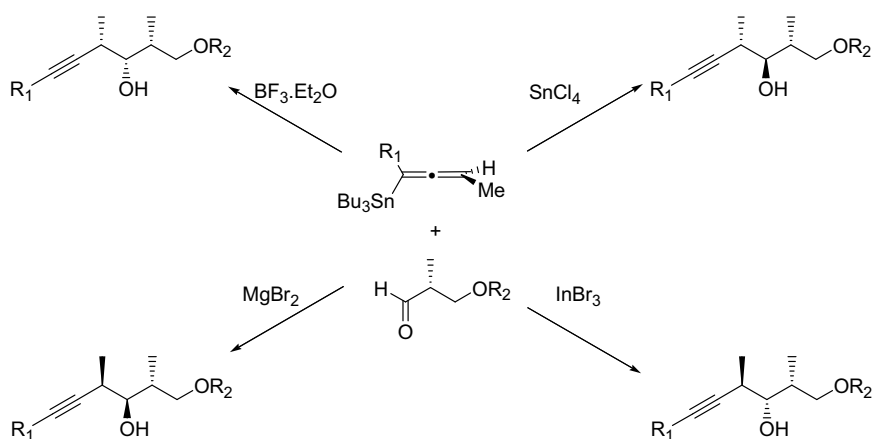


Schéma 48

Le fragment C¹⁵-C²⁴ est obtenu en 14 étapes à partir de l'aldéhyde **35** dérivé de l'ester de Roche (*S*) par addition d'un allénylstannane en présence de BF₃·Et₂O. Les deux centres stéréogènes en position C¹⁹ et C²⁰ sont ensuite successivement installés par une époxydation de Sharpless puis par l'ouverture régiosélective de l'époxyde avec un méthylcyanocuprate lithié. Enfin le motif diène terminal est introduit à l'aide d'une réaction de Nozaki-Hiyama avec un allylbromosilane suivie d'une élimination de Peterson (Schéma 49).

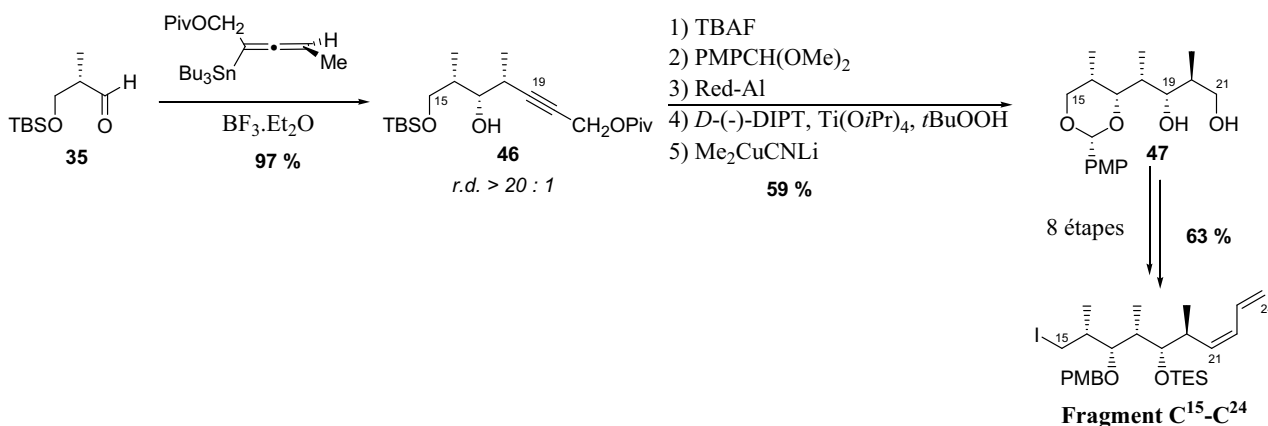


Schéma 49

Pour la synthèse des fragments C¹-C⁷ et C⁸-C¹³, l'équipe de Marshall a utilisé une autre méthode basée sur l'addition diastéréosélective sur des aldéhydes, d'allénylzinciques engendrés *in situ* à partir de diéthylzinc et d'un mésylate propargylique en présence d'un catalyseur de palladium.^[80] Cette addition sur l'aldéhyde **48** permet de générer l'alcool **49** avec une bonne diastéréosélectivité (r.d. = 9 : 1). La protection de l'hydroxyle de ce composé par un groupement MOM conduit ensuite au fragment C⁸-C¹³. L'élaboration du fragment C¹-C⁷ requiert par contre 10 étapes supplémentaires dont une époxydation de Sharpless et une ouverture régiosélective de

[80] Marshall, J. A. ; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3812-3813.

l'époxyde formé avec du Red-Al pour introduire sélectivement l'hydroxyle en position C⁵ (Schéma 50).

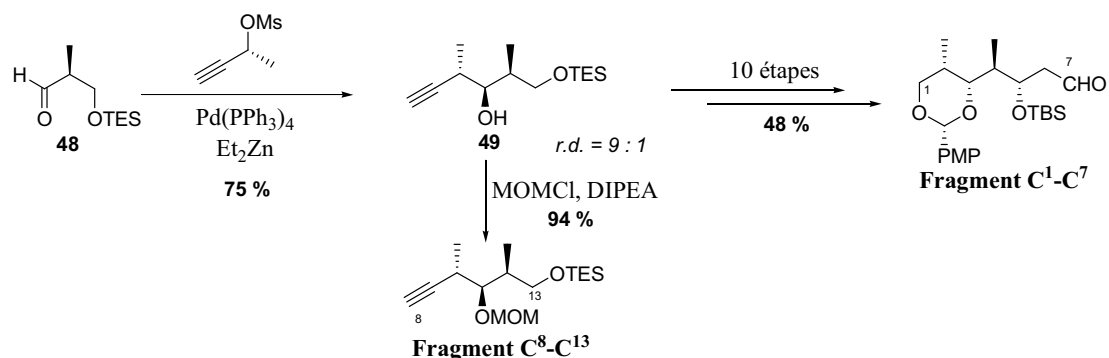


Schéma 50

Après l'addition de l'alcyne C⁸-C¹³ sur l'aldéhyde C¹-C⁷, le composé synthétisé **50** est correctement fonctionnalisé en position C¹³ par une réaction de Zhao-Wittig pour conduire à l'iodure vinylique trisubstitué **51** de stéréochimie Z.

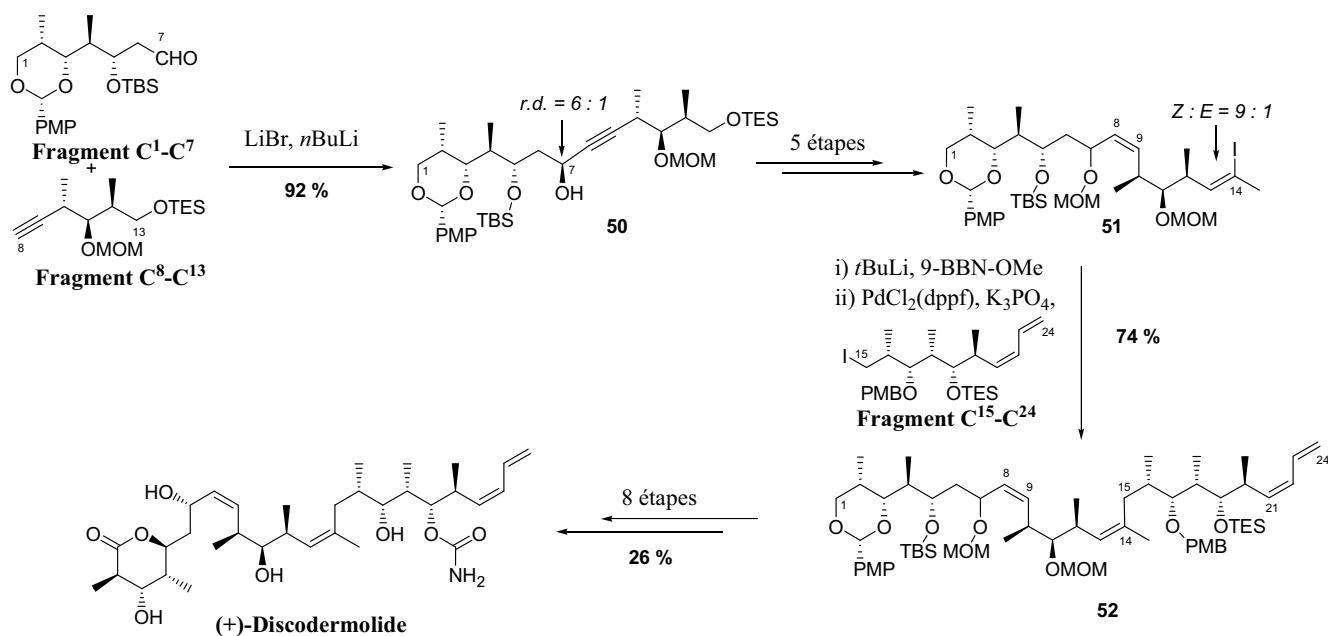


Schéma 51

L'iodure vinylique **51** est engagé dans un couplage de Suzuki avec le composé iodé C¹⁵-C²⁴ pour conduire au produit de couplage **52** qui donne le (+)-discodermolide après 8 étapes supplémentaires.

En résumé, le groupe de Marshall a réalisé la synthèse du (+)-discodermolide en 48 étapes à partir de l'ester de Roche avec un rendement global de 2.3 % pour la séquence linéaire la plus longue qui comporte 26 étapes.

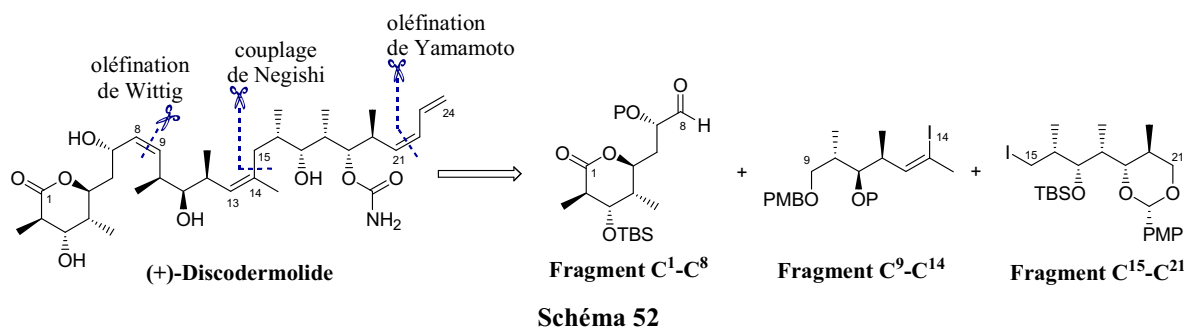
I.C.1.c. Synthèses totales réalisées par Smith (1999-2003-2005)

➤ Rétrosynthèse

En 1995, l'équipe de Smith a rapporté une première synthèse totale du (-)-discodermolide.^[81] Il faudra attendre 4 ans pour que soit publiée une synthèse de seconde génération, de l'antipode naturel.^[82] Mis à part quelques modifications mineures, cette seconde approche reprend largement l'esprit et l'approche rétrosynthétique de la synthèse de 1995.

En 2003^[83] et en 2005^[84], le groupe de Smith a ensuite publié des synthèses de troisième et quatrième génération où il optimise son approche de façon à la rendre plus convergente et plus facilement transposable à l'échelle industrielle.

Les quatre synthèses envisagées par Smith reposent, comme celles de Schreiber et de Marshall, sur un découpage homogène de la molécule cible en trois fragments C¹-C⁸, C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²¹, assemblés successivement par un couplage de Negishi pour former la liaison C¹⁴-C¹⁵, et par une réaction de Wittig pour former la liaison C⁸-C⁹ (Schéma 52).



Les centres stéréogènes des motifs polypropionates seront quant à eux introduits lors de réactions d'aldolisation à partir de l'ester de Roche (*S*).

➤ Synthèse totale (seconde génération)

Dans cette synthèse totale envisagée par le groupe de Smith, les trois fragments C¹-C⁸, C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²¹ contiennent la même stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle. Un précurseur commun **54** est donc préalablement synthétisé par une aldolisation d'Evans sur l'aldéhyde **53**.

[81] Smith III, A. B. ; Qiu, Y. ; Jones, D. R. ; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011-12012.

[82] a) Smith III, A. B. ; Kaufman, M. D. ; Beauchamp, T. J. ; LaMarche, M. J. ; Arimoto, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1823-1826. b) Smith III, A. B. ; Beauchamp, T. J. ; LaMarche, M. J. ; Kaufman, M. D. ; Qiu, Y. P. ; Arimoto, H. ; Jones, D. R. ; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654-8664.

[83] Smith III, A. B. ; Freeze, B. S. ; Brouard, I. ; Hirose, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4405-4408.

[84] Smith III, A. B. ; Freeze, B. S. ; Xian, M. ; Hirose, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1825-1828.

Le fragment C⁹-C¹⁴ est synthétisé à partir de l'intermédiaire commun **54** en 3 étapes avec notamment une réaction de Zhao-Wittig pour introduire l'iodure vinylique trisubstitué de stéréochimie *Z* (Schéma 53).

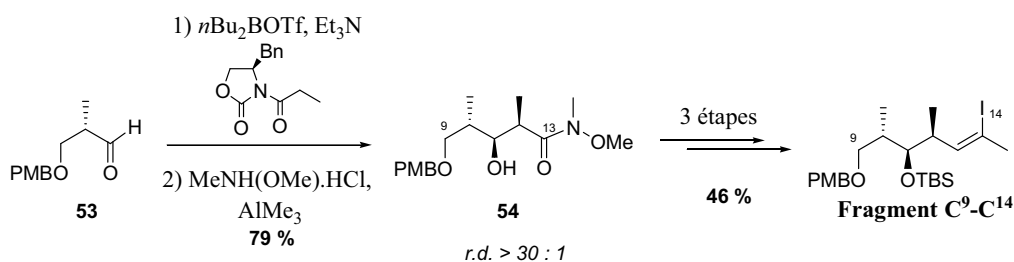


Schéma 53

Le fragment C¹⁵-C²¹ est quant à lui obtenu à partir de l'intermédiaire commun **54** en 10 étapes, les deux centres stéréogènes supplémentaires étant introduits lors d'une aldolisation d'Evans (Schéma 54).

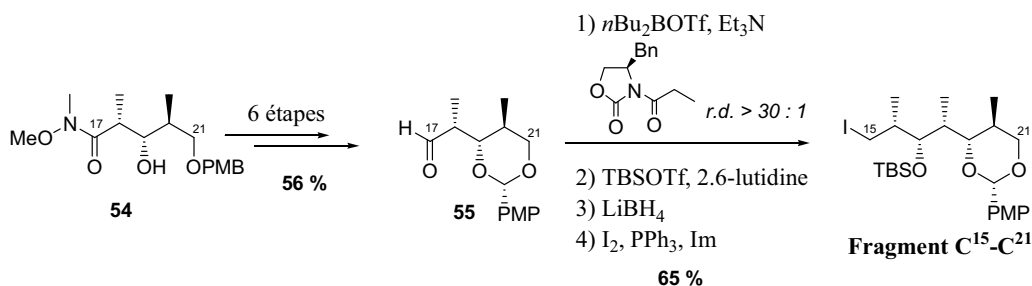


Schéma 54

Enfin, le fragment C¹-C⁸ est préparé à partir du même précurseur **54** en 7 étapes avec notamment une aldolisation de Mukaiyama^[85] pour conduire à **57** et une réduction diastéréosélective de la cétone en C⁷ en présence de K-sélectride (Schéma 55).

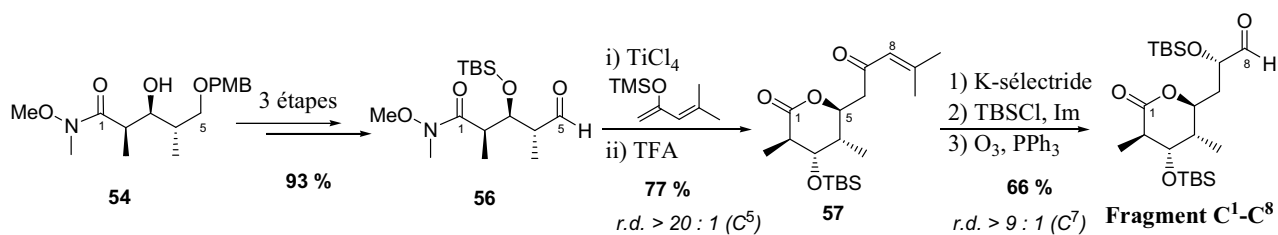
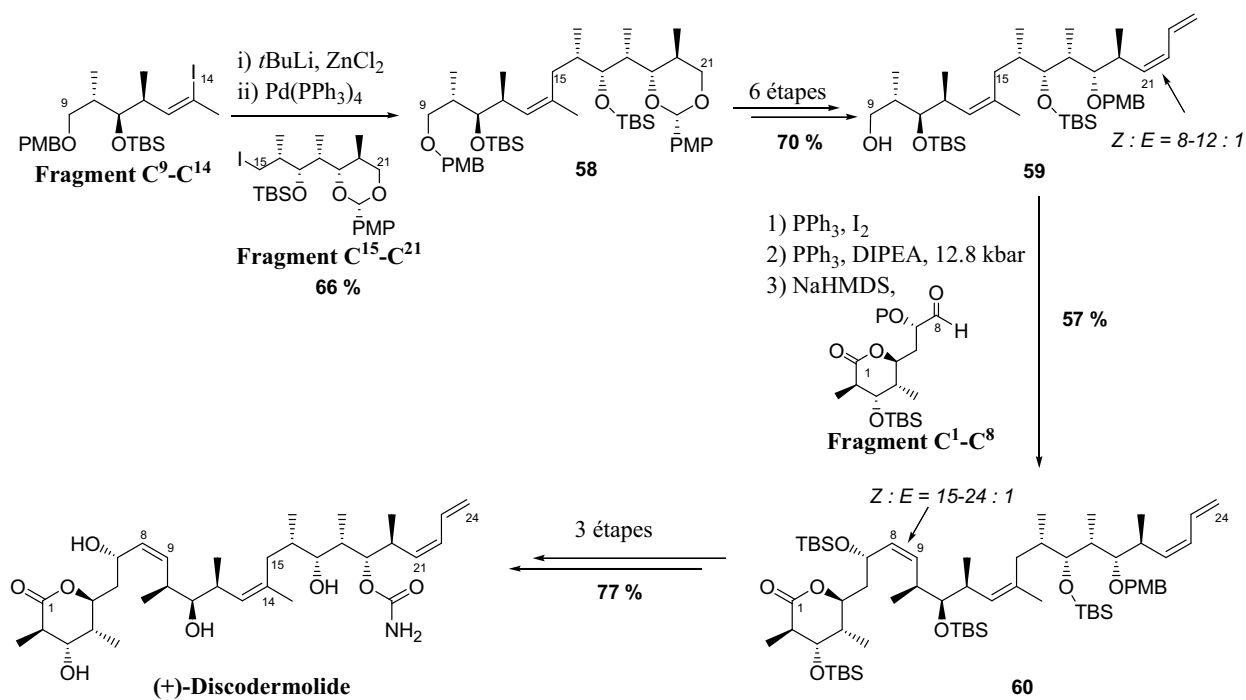


Schéma 55

Après avoir réalisé un couplage de Negishi entre l'iodure vinylique C⁹-C¹⁴ et le composé iodé C¹⁵-C²¹ pour former la liaison C¹⁴-C¹⁵, 6 étapes, dont une oléfination de Yamamoto pour introduire le diène terminal, permettent d'obtenir le composé **59**. Celui-ci est alors transformé en sel de phosphonium puis est couplé par une réaction de Wittig avec l'aldéhyde C¹-C⁸. Trois étapes supplémentaires permettent d'obtenir le (+)-discodermolide (Schéma 56).

[85] Mukaiyama, T. ; Narasaka, K. ; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011-1014.



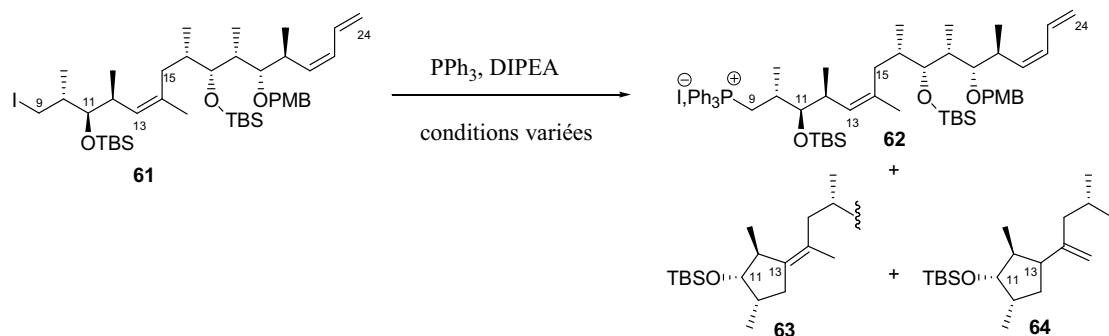
Sch\u00e9ma 56

L'\u00e9quipe de Smith a ainsi r\u00e9alis\u00e9 la synth\u00e8se du (+)-discodermolide en 33 \u00e9tapes \u00e0 partir de l'ester de Roche avec un rendement global de 5.6 % pour la s\u00e9quence lin\u00e9aire la plus longue comportant 24 \u00e9tapes.

➤ Synth\u00e8se totale (troisi\u00e8me g\u00e9n\u00e9ration)

Le groupe de Smith a poursuivi ses recherches afin d'augmenter la praticit\u00e9 et l'efficacit\u00e9 de sa synth\u00e8se en vue d'une production \u00e0 l'\u00e9chelle industrielle.

Lors de la synth\u00e8se de seconde g\u00e9n\u00e9ration, l'\u00e9tape limitante conduisant au sel de phosphonium **62** \u00e0 partir du d\u00e9riv\u00e9 iod\u00e9 **61** n\u00e9cessitait des conditions de pression drastiques, 12.8 kbar, pour donner des rendements acceptables (75 \u00e0 82 % usuellement). L'\u00e9tude de cette r\u00e9action a mis en \u00e9vidence la pr\u00e9sence de deux sous-produits de cyclisation **63** et **64** (Sch\u00e9ma 57).



Sch\u00e9ma 57

En effet, en étudiant des modèles du composé iodé **61** différemment protégés en position C¹¹, le groupe de Smith a montré que l'encombrement stérique du groupement protecteur en question jouait un rôle important dans la stabilisation de l'état de transition de type chaise conduisant aux composés cycliques **63** et **64** (Schéma 58).

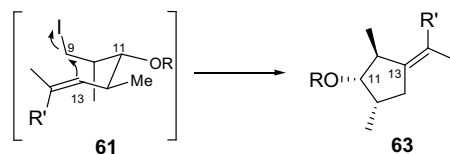


Schéma 58

Le groupement MOM s'est alors avéré être le groupement protecteur minimisant le plus la formation des sous-produits de la réaction de Wittig (Schéma 59).

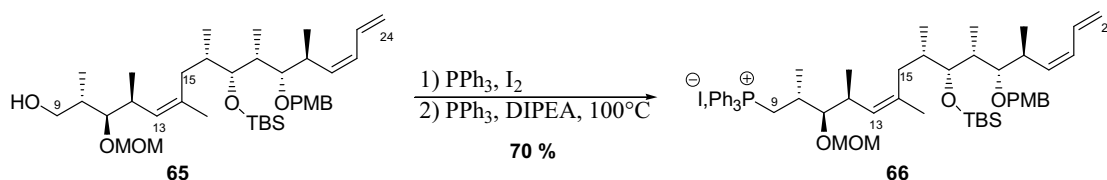


Schéma 59

Etant donné ces résultats, une synthèse de troisième génération du (+)-discodermolide a été mise au point, reprenant la stratégie de l'approche précédente, avec un groupement MOM pour protéger l'hydroxyle en position C¹¹.

Cette approche a permis de réaliser la synthèse du (+)-discodermolide en 34 étapes à partir de l'ester de Roche, avec un rendement global de 1.9 % pour la séquence linéaire la plus longue comportant 24 étapes.

➤ Synthèse totale (quatrième génération)

En 2005, après trois générations successives pour la synthèse du discodermolide, le groupe de Smith a encore optimisé sa synthèse par une approche de quatrième génération, plus convergente que la précédente. A cette fin, les auteurs ont introduit beaucoup plus tôt dans la synthèse le motif diène terminal, en remplaçant le fragment C¹⁵-C²¹ de la synthèse de seconde génération par le fragment C¹⁵-C²⁴, obtenu en 13 étapes à partir de l'ester de Roche (*S*), via une aldolisation d'Evans et une crotylation de Brown (Schéma 60).

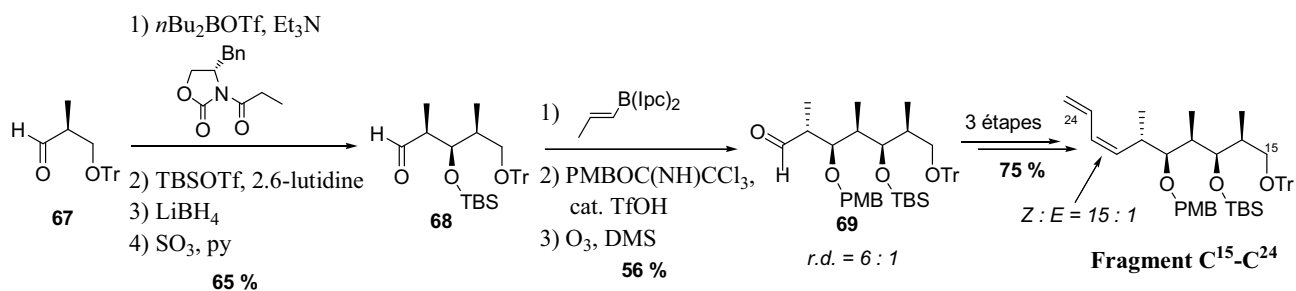


Schéma 60

L'étape de formation du sel de phosphonium nécessaire à la réaction de Wittig pour la formation de la liaison C⁸-C⁹ a également été améliorée par l'inversion de l'ordre des couplages.

Une réaction de Wittig entre l'aldéhyde C¹-C⁸ et le sel de phosphonium **70** issu du fragment C⁹-C¹⁴ permet tout d'abord d'obtenir l'alcène **71** puis la liaison C¹⁴-C¹⁵ est formée lors d'un couplage de Suzuki entre l'iodure vinylique **71** et le fragment C¹⁵-C²⁴. Enfin, le (+)-discodermolide est synthétisé après 3 étapes supplémentaires (Schéma 61).

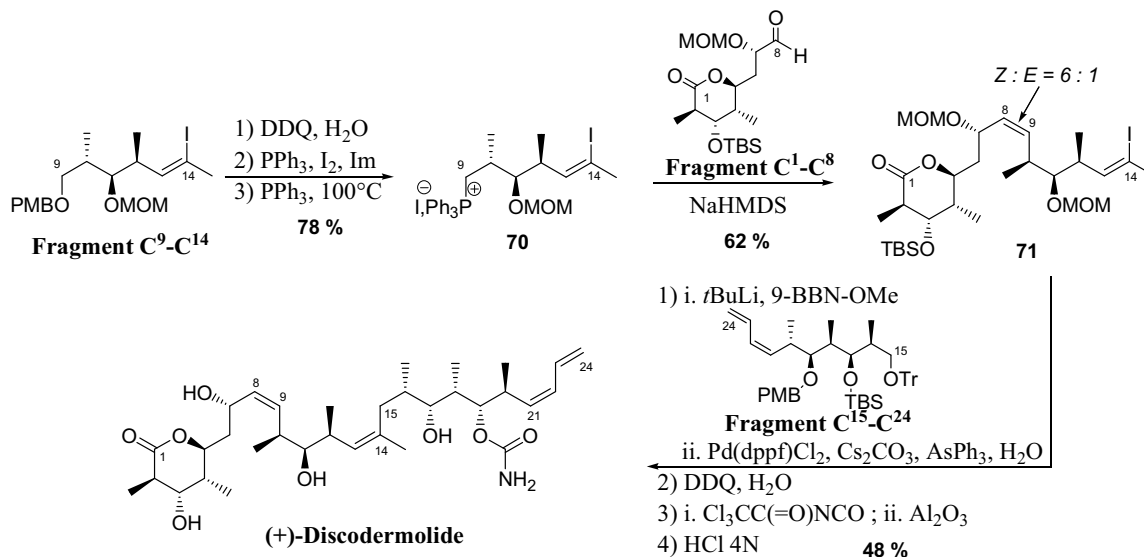


Schéma 61

Cette dernière approche du (+)-discodermolide composée de 41 étapes se révèle ainsi extrêmement efficace et convergente, avec un rendement global de 9.4 % à partir de l'ester de Roche pour la séquence linéaire la plus longue comportant 17 étapes.

I.C.1.d. Synthèses totales réalisées par Paterson (2000-2003-2004)

➤ Rétrosynthèse

Malgré la publication de travaux préparatoires à la synthèse du (-)-discodermolide au début

des années 1990^[86], ce n'est qu'en 2000 que l'équipe de Paterson publie la première génération de sa synthèse du (+)-discodermolide.^[87]

D'un point de vue rétrosynthétique, la stratégie de l'équipe de Paterson repose, comme les stratégies vues précédemment, sur un découpage de la molécule cible en trois fragments homogènes, C¹-C⁶, C⁹-C¹⁶ et C¹⁷-C²⁴, assemblés par deux réactions d'aldolisation pour former les liaisons C⁶-C⁷ et C¹⁶-C¹⁷ et par une oléfination de Still-Gennari pour former la liaison C⁸-C⁹ (Schéma 62).

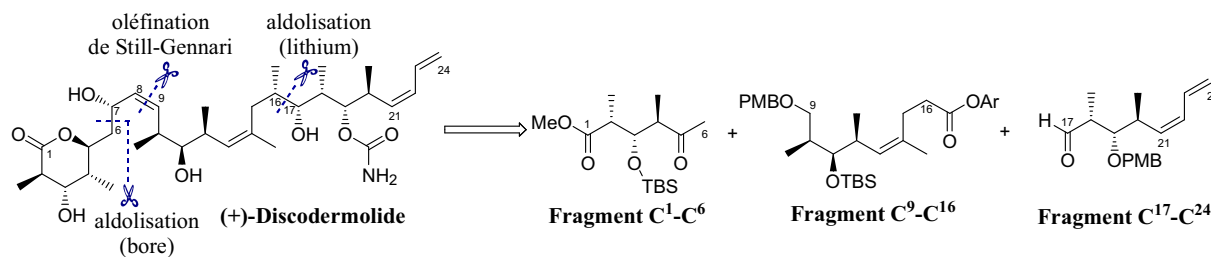


Schéma 62

Les centres stéréogènes des trois fragments seront quant à eux essentiellement introduits lors de réactions d'aldolisation.

➤ Synthèse totale (première génération)

La construction du fragment C¹-C⁶ commence avec une aldolisation au bore entre la cétone **72** et l'acétaldéhyde, suivie d'une réduction diastéréosélective du cétole intermédiaire. Le fragment C¹-C⁶ est finalement obtenu après 5 étapes supplémentaires (Schéma 63).

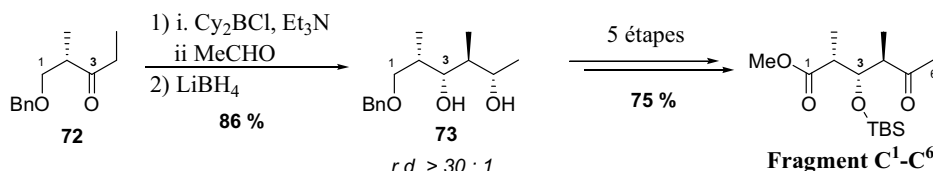


Schéma 63

La synthèse de l'ester aromatique C⁹-C¹⁶ débute également par une aldolisation au bore entre la cétone **74** et la méthacroléine. La β -hydroxycétone obtenue est alors réduite en diol 1,3-*anti* **75** avec le réactif d'Evans. Ce composé est ensuite protégé sous la forme d'un acétal puis une transposition sigmatropique [3,3] permet de préparer, via la lactone **77**, le fragment C⁹-C¹⁶ après trois étapes supplémentaires (Schéma 64).

[86] a) Paterson, I. ; Wren, S. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1790-1792. b) Paterson, I. ; Schlapback, A. *Synlett* **1995**, 498-500.

[87] a) Paterson, I. ; Florence, G. J. ; Gerlach, K. ; Scott, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 377-380. b) Paterson, I. ; Florence, G. J. ; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935-6939. c) Paterson, I. ; Florence, G. J. ; Gerlach, K. ; Scott, J. P. ; Sereing, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535-9544.

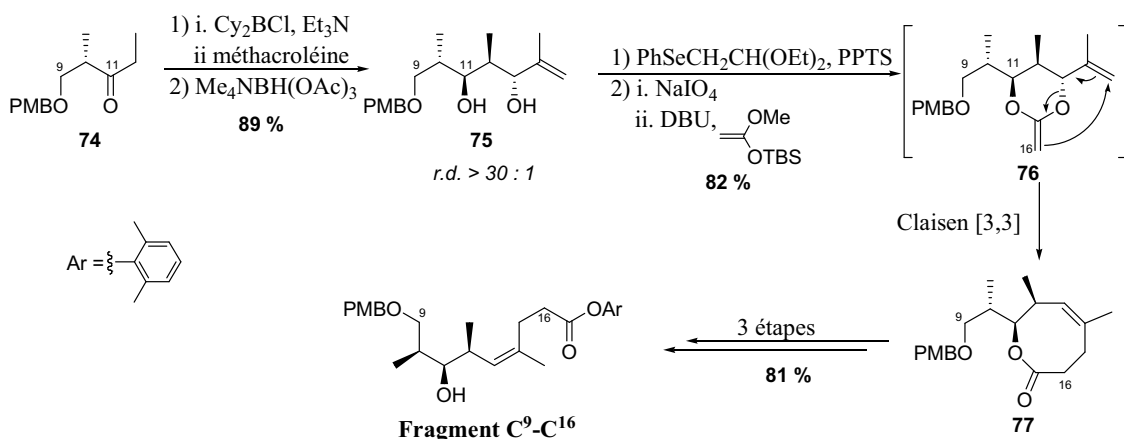


Schéma 64

Après une aldolisation au bore entre la cétone **78** et l'aldéhyde **35**, six étapes, comprenant notamment une allylation de Nozaki-Hiyama puis une élimination de Peterson pour introduire le motif diénique terminal, permettent de synthétiser le fragment C¹⁷-C²⁴ (Schéma 65).

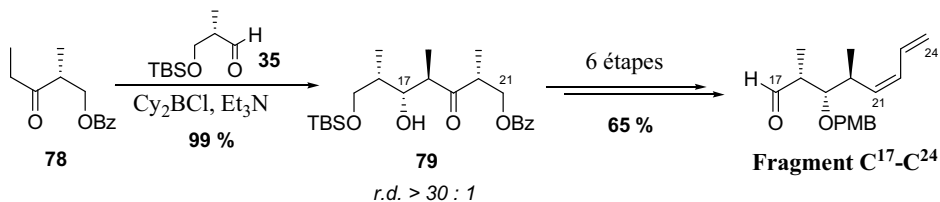


Schéma 65

Une nouvelle aldolisation diastérosélective au lithium entre l'ester C⁹-C¹⁶ et l'aldéhyde C¹⁷-C²⁴ conduit au composé **80**. Neuf étapes sont alors nécessaires pour synthétiser l'aldéhyde **81**, la double liaison C⁸-C⁹ étant introduite par une réaction d'oléfination de Still-Gennari.

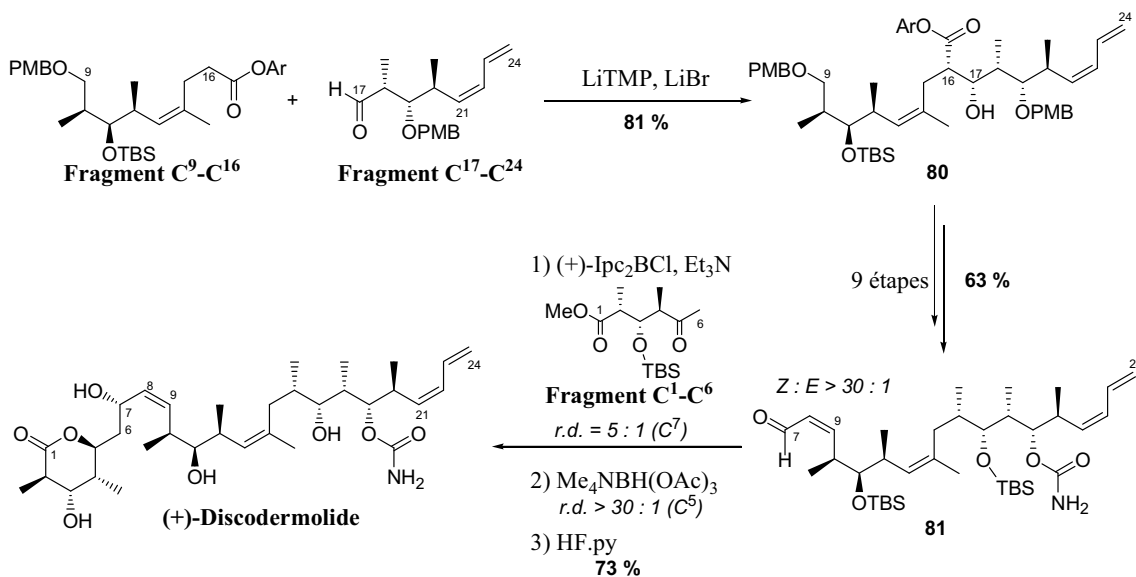


Schéma 66

La cétone C¹-C⁶ est ensuite couplée avec l'aldéhyde **81** par une nouvelle aldolisation diastéréosélective à l'aide d'un auxiliaire chiral à base de bore. Enfin, la β-hydroxycétone obtenue est réduite en diol 1,3-*anti* par le réactif d'Evans pour conduire, après déprotection globale et lactonisation au (+)-discodermolide (Schéma 66).

Le groupe de Paterson a ainsi réalisé une première version de la synthèse du (+)-discodermolide en 46 étapes à partir de l'ester de Roche avec un rendement global de 13.9 % pour la séquence linéaire la plus longue comportant 24 étapes.

➤ Synthèse totale (seconde génération)

Comme l'équipe de Smith, l'équipe de Paterson s'est employée à optimiser sa synthèse du (+)-discodermolide. En 2003^[88], une synthèse de seconde génération a été publiée avec un objectif double : la réduction du nombre d'étapes et le remplacement des réactifs et auxiliaires chiraux employés par des méthodes reposant sur un contrôle de la stéréosélectivité par le substrat.

Pour rendre la synthèse plus convergente, un précurseur commun **82** aux différents fragments et contenant déjà la stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle a été utilisé. A partir de cet intermédiaire, issu de la cétone **74** via une réaction d'aldolisation puis une réduction diastéréosélective de la β-hydroxycétone, ont été synthétisés les fragments C¹-C⁵ (qui remplace le fragment C¹-C⁶ utilisé pour la synthèse de première génération), C⁹-C¹⁶ et C¹⁷-C²⁴ (Schéma 67).

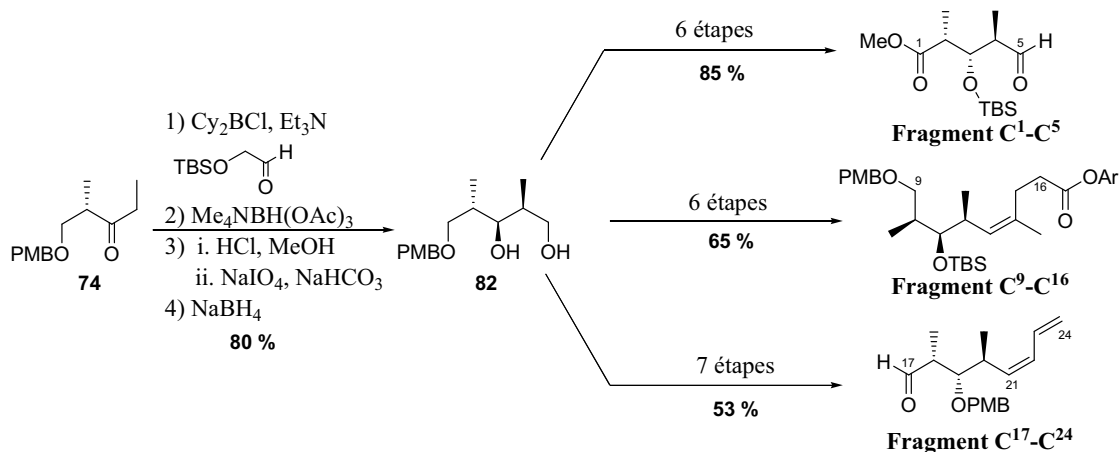


Schéma 67

Après avoir réuni, comme lors de la première synthèse, l'ester C⁹-C¹⁶ et l'aldéhyde C¹⁷-C²⁴ par une aldolisation diastéréosélective au lithium, neuf étapes sont nécessaires pour introduire la

[88] a) Paterson, I. ; Delgado, O. ; Florence, G. J. ; Lyothier, I. ; Scott, J. P. ; Sereing, N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 35-38. b) Paterson, I. ; Delgado, O. ; Florence, G. J. ; Lyothier, I. ; O'Brien, M. ; Scott, J. P. ; Sereinig, N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 150-160.

double liaison C⁸-C⁹ de stéréochimie Z par une réaction d'oléfination de Still-Gennari et la fonction cétone en position C⁷. L'énone **83** ainsi obtenue est ensuite engagée sans auxiliaire chiral dans une aldolisation au bore avec l'aldéhyde C¹-C⁵, le centre stéréogène en position C⁵ étant contrôlé par une induction asymétrique 1,6 depuis le centre stéréogène en position C¹⁰ (Schéma 68).

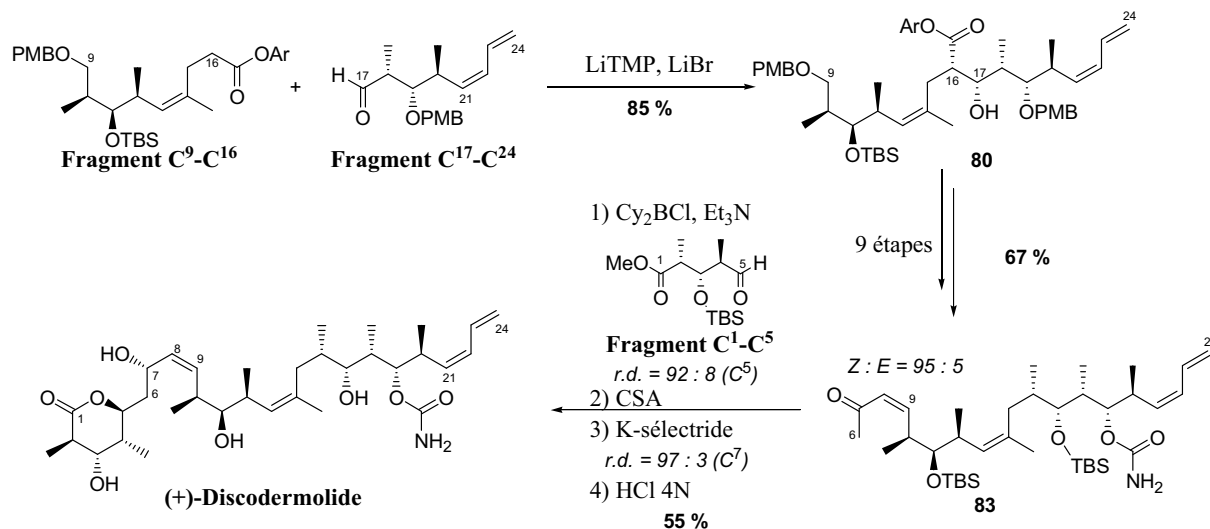


Schéma 68

Trois étapes supplémentaires dont une réduction diastéréosélective avec du K-sélectride permettent finalement l'obtention du (+)-discodermolide.

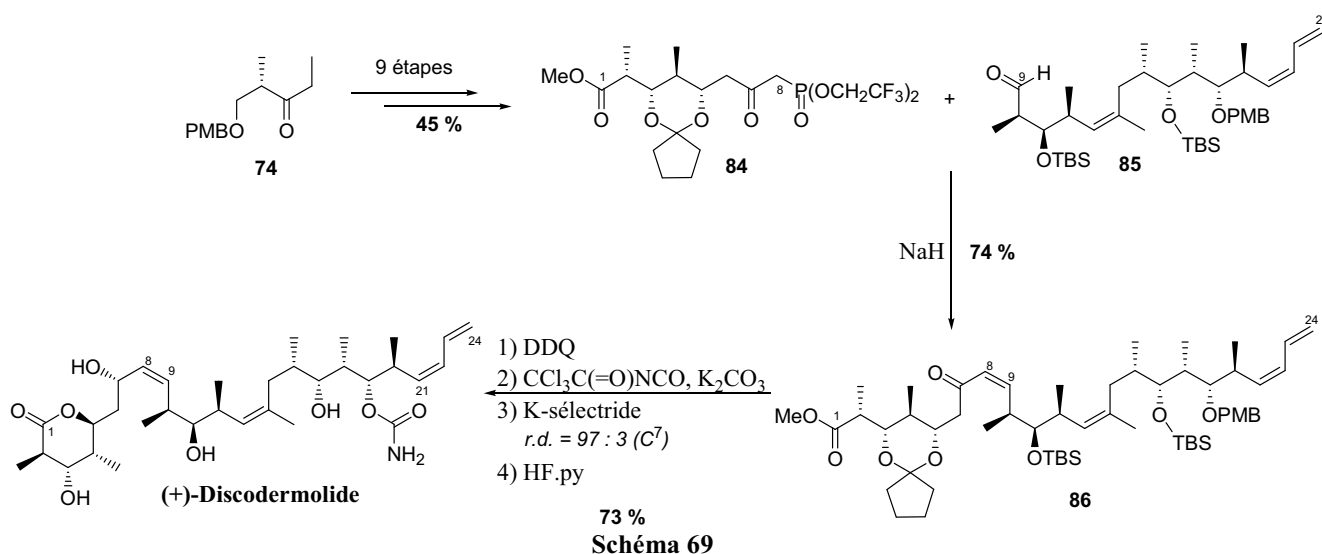
Pour cette seconde synthèse du (+)-discodermolide où les auxiliaires chiraux ont été supprimés, le rendement global pour la séquence linéaire la plus longue comportant 27 étapes est de 11.4 %, pour un nombre total d'étapes s'élevant à 41 depuis l'ester de Roche.

➤ Synthèse totale (troisième génération)

En 2004^[89], l'équipe de Paterson a décrit une troisième approche de la synthèse du (+)-discodermolide. Bâtie sur l'expérience gagnée lors de la synthèse d'analogues et de la dictyostatine, la stratégie envisagée a consisté à remplacer l'aldolisation finale permettant de former la liaison C⁶-C⁷ par un couplage de Still-Gennari pour former la double liaison C⁸-C⁹ entre un nouveau β-cétophosphonate C¹-C⁸ et l'aldéhyde **85** obtenu à partir d'un intermédiaire avancé de la synthèse de seconde génération.

[89] a) Paterson, I. ; Lyothier, I. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4933-4936. b) Paterson, I. ; Lyothier, I. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5494-5507.

Le β -cétophosphonate C¹-C⁸ **84** a été synthétisé en neuf étapes à partir de la cétone **74** dérivée de l'ester de Roche (S), via une réaction d'aldolisation au bore et une réduction diastéréosélective d'une β -hydroxycétone.



Le (+)-discodermolide a enfin pu être synthétisé après l'oléfination de Still-Gennari réalisée entre le β -cétophosphonate C¹-C⁸ **84** et l'aldéhyde **85** puis quatre nouvelles étapes de fonctionnalisation (Schéma 69).

La troisième synthèse totale du (+)-discodermolide réalisée par le groupe de Paterson comporte finalement 36 étapes depuis l'ester de Roche, avec un rendement global de 12.5 % pour la séquence linéaire la plus longue comportant 26 étapes.

I.C.1.e. Synthèse totale réalisée par Myles (2003)

➤ Rétrosynthèse

L'équipe de Myles a tout d'abord rapporté en 1997^[90] ses travaux concernant la synthèse du (-)-discodermolide. Six ans plus tard, en 2003^[91], avec la même stratégie, cette équipe a publié la synthèse de l'antipode naturel, le (+)-discodermolide.

La synthèse envisagée par ce groupe repose sur un découpage de la molécule cible en trois fragments homogènes C¹-C⁷, C⁹-C¹⁵ et C¹⁶-C²¹, assemblés par alkylation d'énolate pour former la liaison C¹⁵-C¹⁶ puis par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi pour former la liaison C⁷-C⁸ (Schéma 70).

[90] Harried, S. S. ; Yang, G. ; Strawn, M. A. ; Myles, D. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6098-6099.

[91] Harried, S. S. ; Lee, C. P. ; Yang, G. ; Lee, T. I. H. ; Myles, D. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6646-6660.

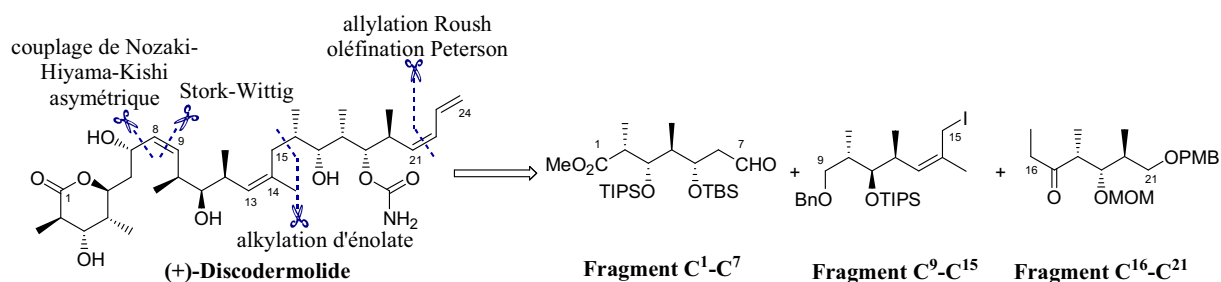


Schéma 70

Les centres stéréogènes des motifs polypropionates seront quant à eux principalement obtenus lors d'allylation diastéréosélective, d'aldolisation d'Evans ou d'une réaction d'hétéro Diels-Alder, les trois fragments provenant de l'une ou l'autre des formes énantiomères de l'ester de Roche.

➤ Synthèse totale du (+)-discodermolide

Le fragment C¹-C⁷ est tout d'abord préparé en 9 étapes à partir de l'aldéhyde (**R**)-**87** avec notamment une allylation diastéréosélective et une aldolisation d'Evans. (Schéma 71)

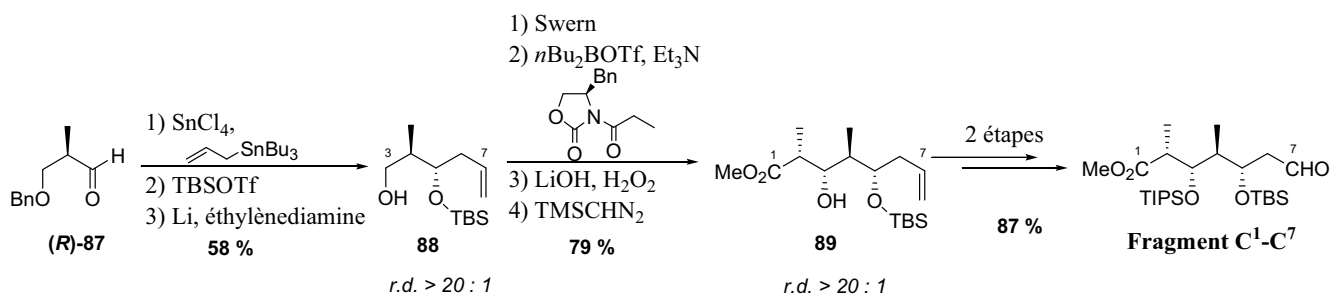


Schéma 71

La synthèse du fragment C⁹-C¹⁵ commence avec une réaction d'hétéro Diels-Alder entre l'aldéhyde (**S**)-**87** et le diène de Danishefsky.^[92] Après avoir été réduite dans des conditions de Luche, la dihydropyrone **90** est engagée dans une transposition de Ferrier pour conduire au lactol **91** comportant la future double liaison trisubstituée C¹³-C¹⁴ de stéréochimie *Z*. Le fragment C⁹-C¹⁵ est enfin synthétisé à partir du composé **91** en 5 étapes (Schéma 72).

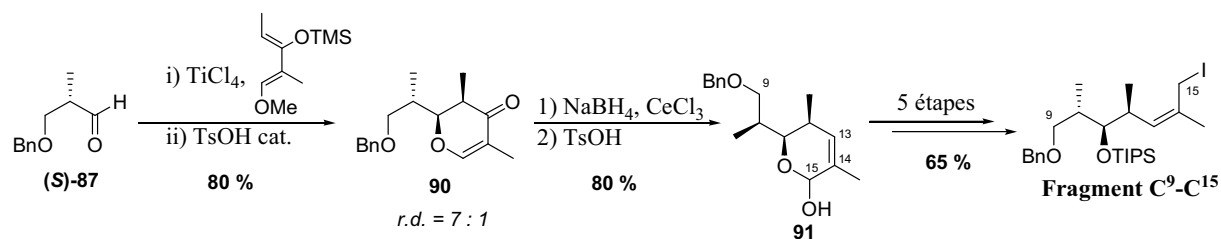
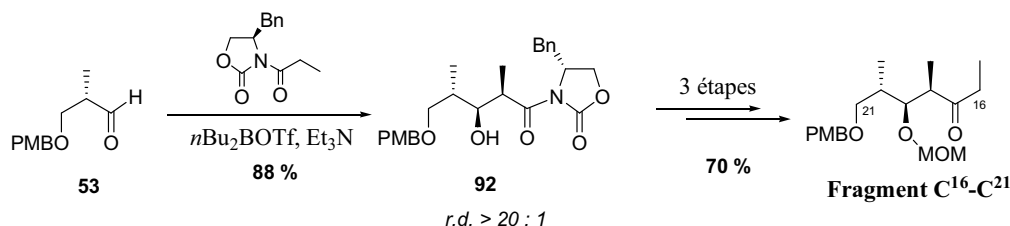


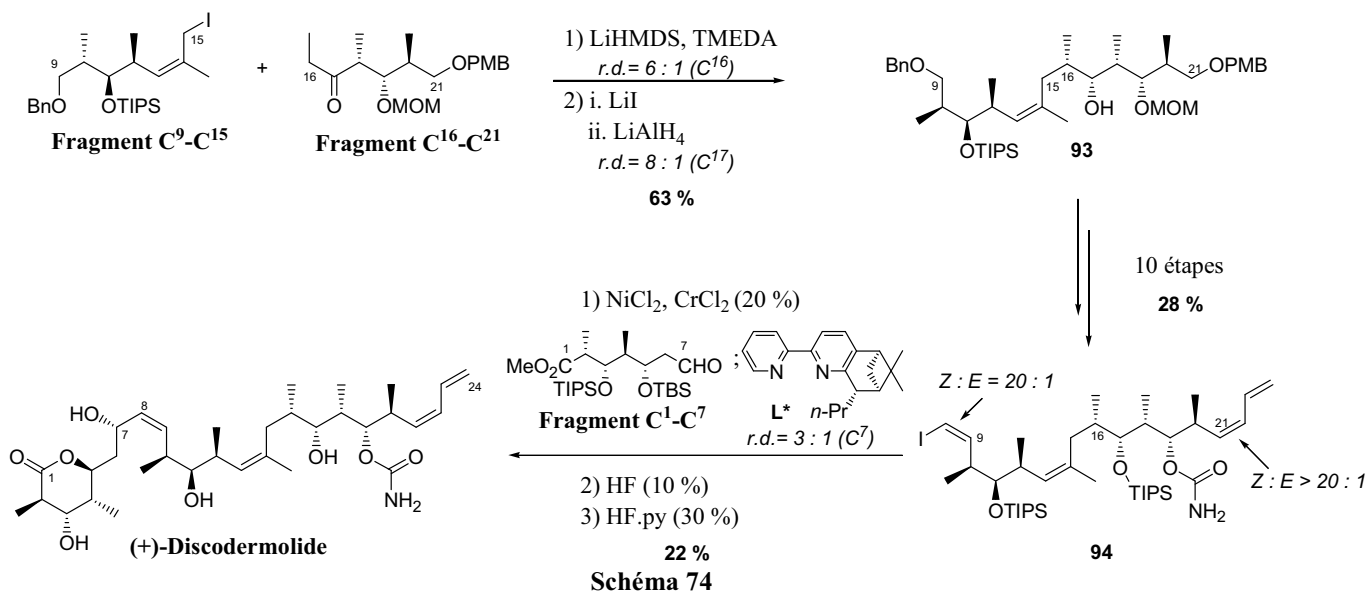
Schéma 72

[92] a) Springer, J. B. ; DeBoard, J. ; Corcoran, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8733-8736. b) Danishefsky, S. J. ; Pearson, W. H. ; Harvey, D. F. ; Maring, C. J. ; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1256-1268.

Le fragment C¹⁶-C²¹ est quant à lui obtenu à partir de l'aldéhyde **53** par une aldolisation d'Evans identique à celle réalisée par le groupe de Smith (Schéma 73).



La cétone C¹⁶-C²¹ est couplée avec le composé iodé C⁹-C¹⁵ par une alkylation diastéréosélective et conduit après une réduction diastéréosélective de la fonction cétone au composé **93**. Avec 10 étapes supplémentaires comportant notamment une réaction de Stork-Wittig pour introduire l'iodure vinylique de stéréochimie *Z* en position C⁹ et une addition de Roush d'un allylboronate silylé combinée à une élimination de Peterson pour le motif diénique, l'intermédiaire **94** est obtenu avec un rendement de 28 % (Schéma 74).



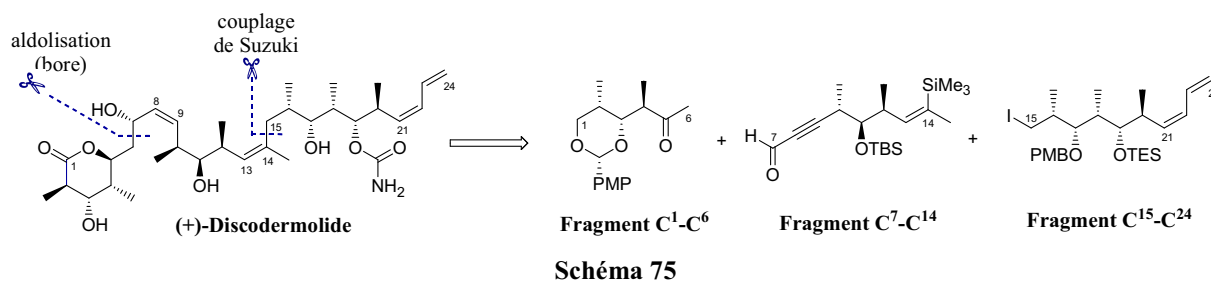
Un couplage diastéréosélectif de Nozaki-Hiyama-Kishi employant le ligand chiral L* entre l'iodure vinylique **94** et l'aldéhyde C¹-C⁷ permet après deux étapes de déprotection d'obtenir le (+)-discodermolide.

L'équipe de Myles a ainsi réalisé la synthèse totale du (+)-discodermolide en 44 étapes avec un rendement global de 1.6 % pour la séquence linéaire la plus longue comportant 23 étapes.

I.C.1.f. Synthèse totale réalisée par Panek (2005)

➤ Rétrosynthèse

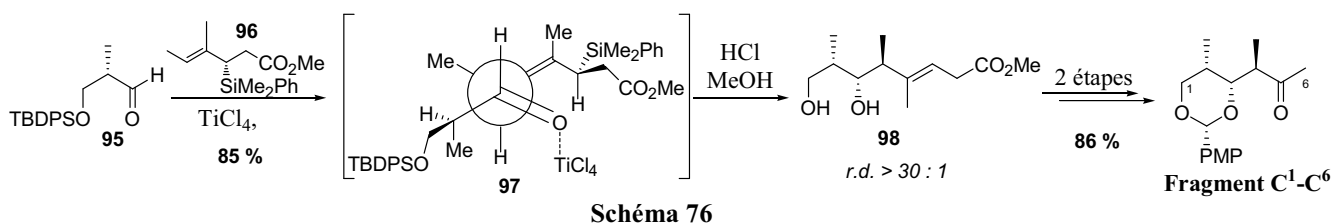
La synthèse totale réalisée par l'équipe de Panek a été publiée en 2005^[93] après une approche synthétique rapportée en 2002.^[94] La synthèse envisagée par ce groupe repose également sur un découpage de la molécule cible en trois fragments C¹-C⁶, C⁷-C¹⁴ et C¹⁵-C²⁴, assemblés par une réaction d'aldolisation pour former la liaison C⁶-C⁷ puis par un couplage de Suzuki pour former la liaison C¹⁴-C¹⁵ (Schéma 75).



L'originalité de cette approche réside dans la construction des motifs polypropionates des différents fragments par une crotylation diastéréosélective d'aldéhydes à l'aide de crotylsilanes chiraux.^[95]

➤ Synthèse totale du (+)-discodermolide

La synthèse du fragment C¹-C⁶ débute par une crotylation diastéréosélective du crotylsilane chiral **96** sur l'aldéhyde **95** en présence de tétrachlorure de titane. Au cours de cette réaction, deux centres stéréogènes C³ et C⁴ sont introduits avec une excellente sélectivité (r.d. > 30 : 1). Une hydrolyse du groupement silylé puis deux étapes permettent enfin d'obtenir la cétone C¹-C⁶ (Schéma 76).



Une nouvelle crotylation diastéréosélective du crotylsilane chiral **99** sur l'aldéhyde **87** permet d'introduire le motif polypropionate du fragment C⁷-C¹⁴. L'aldéhyde C⁷-C¹⁴ est ensuite

[93] Arefolov, A. ; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5596-5603.

[94] Arefolov, A. ; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2397-2400.

[95] a) Jain, N. F. ; Takenaka, N. ; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475-12476. b) Jain, N. F. ; Cirillo, P. F. ; Pelletier, R. ; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8727-8730. c) Revue : Masse, C. E. ; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293-1316. d) Panek, J. S. ; Beresis, R. T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 809-811.

obtenu après 10 étapes supplémentaires comportant notamment une hydrozirconation avec le réactif de Schwartz pour introduire la double liaison C¹³-C¹⁴ trisubstituée de stéréochimie Z (Schéma 77).

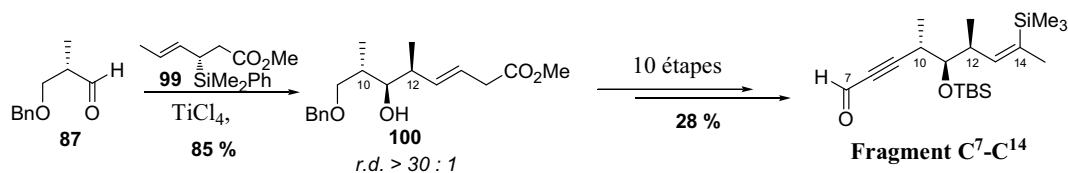


Schéma 77

Pour le fragment C¹⁵-C²⁴, les quatre centres stéréogènes sont introduits par deux crotylations successives, avec deux crotylsilanes chiraux **101** et **99**, à partir de l'aldéhyde **95**. Huit étapes supplémentaires incluant l'installation du motif diénique terminal par une procédure similaire à celle utilisée par le groupe de Myles permettent finalement de synthétiser le composé iodé C¹⁵-C²⁴ (Schéma 78).

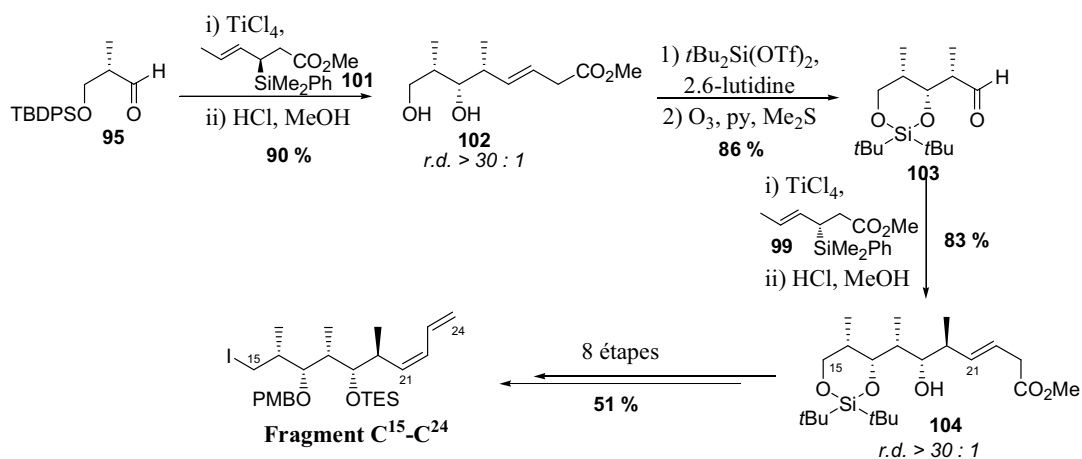
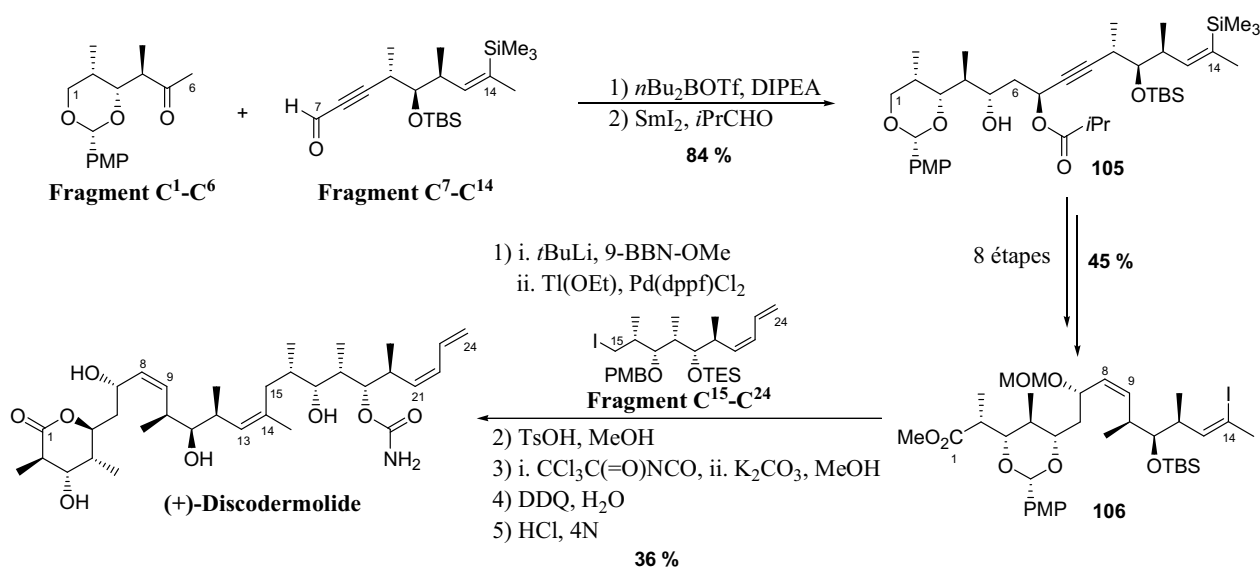


Schéma 78

La cétone C¹-C⁶ est d'abord couplée avec l'aldéhyde C⁷-C¹⁴ par une aldolisation diastéréosélective. L'aldol obtenu est ensuite réduit sélectivement en composé **105** via une réduction d'Evans-Tischenko.^[96] Huit étapes supplémentaires conduisent à l'iodure vinylique trisubstitué **106** de stéréochimie Z. Un couplage de Negishi entre ce composé et le fragment iodé C¹⁵-C²⁴ permet la formation de la liaison C¹⁴-C¹⁵. Enfin, l'installation du motif carbamate et la déprotection globale des groupements protecteurs conduisent au (+)-discodermolide (Schéma 79).

[96] Evans, D. A. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449.

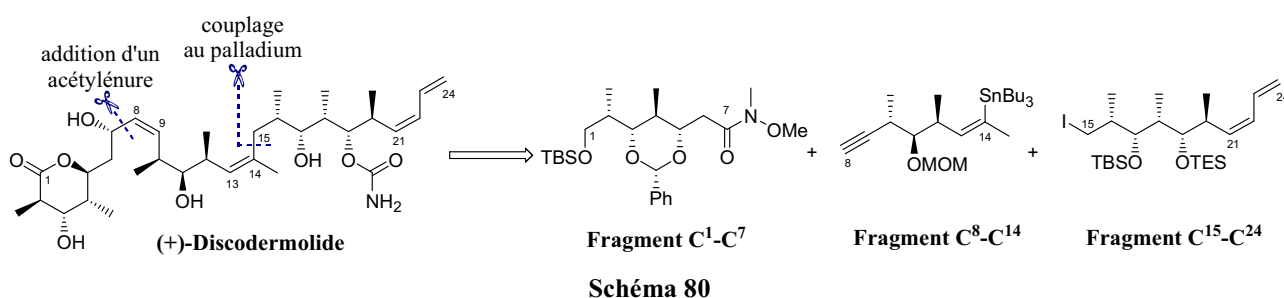


La synthèse totale réalisée par le groupe de Panek a permis d'obtenir le (+)-discodermolide en 44 étapes avec un rendement global de 2.2 % pour la séquence linéaire la plus longue comportant 26 étapes.

I.C.1.g. Synthèse totale réalisée par Betzer/Ardisson (2007)

➤ Rétrosynthèse

En 2007, l'équipe de Betzer et Ardisson^[97] rapporte une nouvelle synthèse totale du (+)-discodermolide reposant sur un découpage conventionnel de la molécule cible en trois fragments C¹-C⁷, C⁸-C¹⁴ et C¹⁵-C²⁴ (Schéma 80)



La rétrosynthèse envisage l'élaboration des motifs polypropionates des différents fragments par l'emploi récurrent d'une réaction de crotyltitanation initialement développée par Hoppe.^[98]

[97] de Lemos, E. ; Porée, F.-H. ; Commerçon, A. ; Betzer, J.-F. ; Pancrazi, A. ; Ardisson, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1917-1921.

[98] Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 932-948.

➤ Synthèse totale du (+)-discodermolide

La synthèse du fragment C¹-C⁷ débute par une crotyltitanation de Hoppe entre l'aldéhyde **95** et le complexe (*R*)-crotyltitanium **107**. L'ozonolyse du composé **108**, une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons puis une addition d'Evans-Prunet permettent d'obtenir le fragment C¹-C⁷ (Schéma 81).

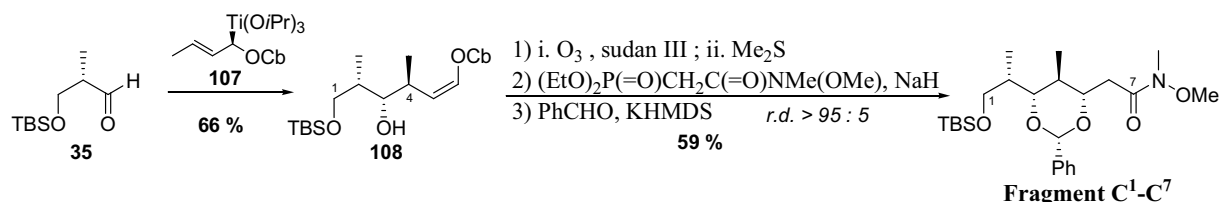


Schéma 81

Pour la synthèse du fragment C⁸-C¹⁴, le dihydrofurane **110** est obtenu en trois étapes à partir du bromoalcool chiral **109**. Une transposition dyotrope^[99] effectuée sur l'analogue lithié de **110** en présence d'un cyanocuprate lithié permet d'ouvrir le cycle pour fournir, après action de chlorure de tributylétain, le vinylstannane désiré de configuration *Z*. Le carbamate **111** est ensuite obtenu par une crotyltitanation de Hoppe. Un réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell^[100] conduit enfin à l'alcyne C⁸-C¹⁴ (Schéma 82).

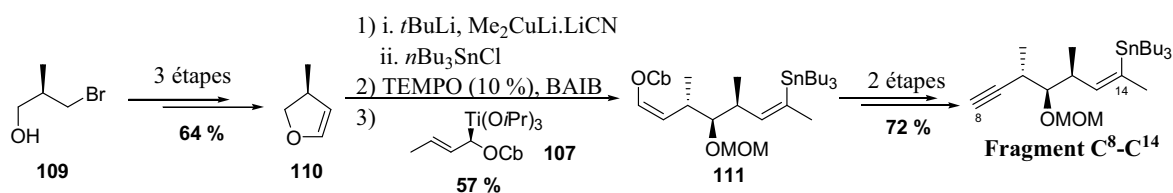


Schéma 82

La synthèse du fragment C¹⁵-C²⁴ débute quant à elle par une crotylation de l'aldéhyde **53** en présence d'un stannane afin d'introduire deux centres stéréogènes en relation *syn* (C¹⁷ et C¹⁸). Une crotyltitanation permet ensuite d'introduire deux nouveaux centres stéréogènes en relation *anti* (futurs C¹⁹ et C²⁰). Enfin le fragment C¹⁵-C²⁴ est obtenu après quatre nouvelles étapes dont un couplage avec le bromure de vinylmagnésium catalysé par du nickel pour installer le motif diénique terminal (Schéma 83).

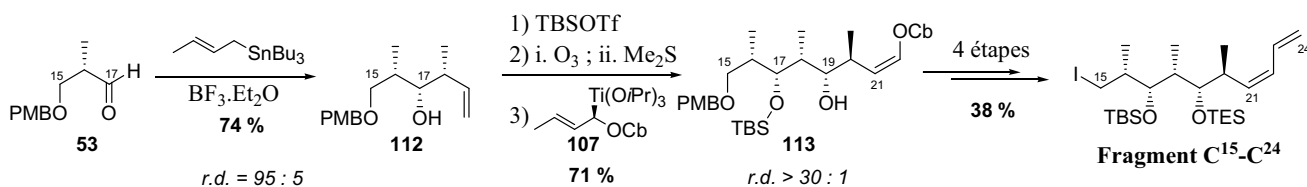
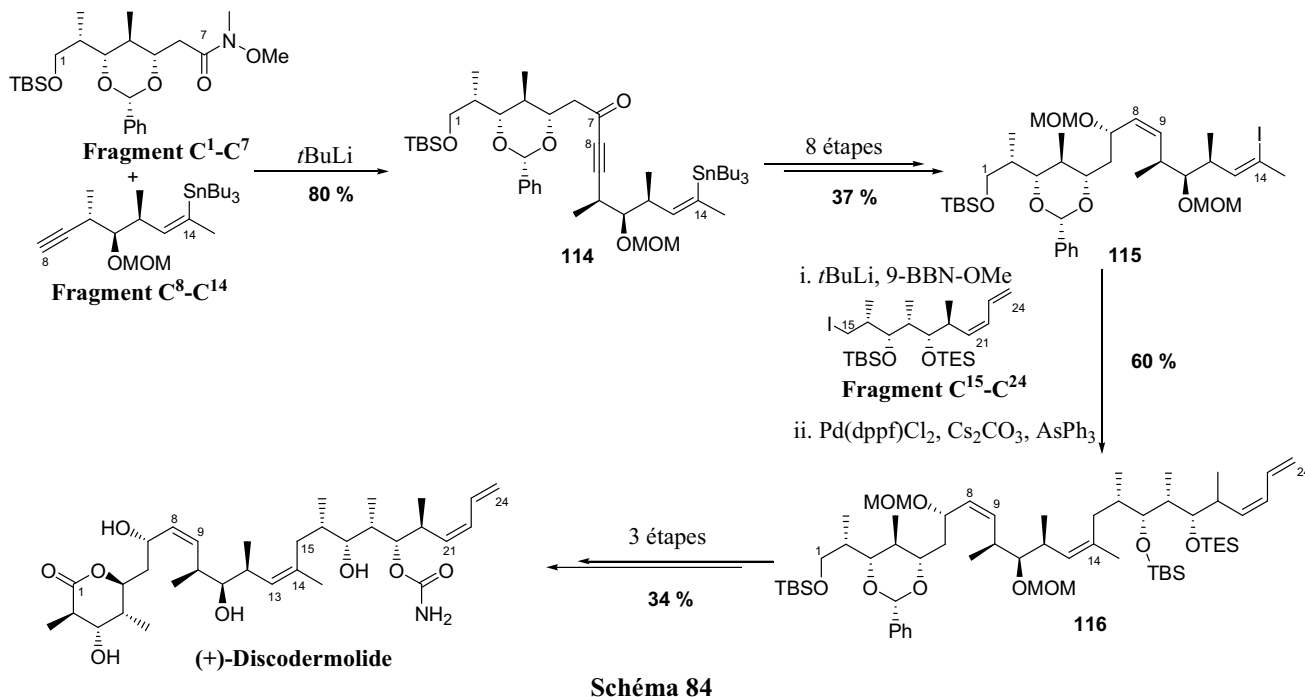


Schéma 83

[99] Kocienski, P. ; Wadman, S. ; Cooper, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2363-2365.

[100] a) Fritsch, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 319-323. b) Buttenberg, W. P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 324-337. c) Wiechell, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 337-344.

L'assemblage des différentes sous-unités commence avec l'addition de l'alcyne C⁸-C¹⁴ sur l'amide de Weinreb C¹-C⁷. Après une réduction diastéréosélective de l'ynone **114** pour introduire le centre stéréogène en position C⁷, sept étapes supplémentaires conduisent à l'iodure vinylique **115** (Schéma 84).



Le couplage de Suzuki du composé **115** avec le fragment iodé C¹⁵-C²⁴ permet d'obtenir après trois étapes supplémentaires le (+)-discodermolide.

Grâce à cette stratégie, le (+)-discodermolide a été synthétisé, par l'équipe de Betzer et Ardisson, en 39 étapes, avec un rendement global de 1.7 % pour la séquence linéaire la plus longue comportant 21 étapes.

I.C.1.h. Bilan – comparaison des synthèses totales

Dans le tableau suivant, un récapitulatif des différentes synthèses totales du (+) et du (-)-discodermolide^[101,102] est présenté permettant ainsi de comparer l'efficacité et la convergence des différentes voies d'approche. (Tableau 2)

[101] Revue : Smith III, A. B. ; Freeze, B. S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 261-298.

[102] Revue : Florence, G. J. ; Gardner, N. M. ; Paterson, I. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 342-375.

Tableau 2 :

Entrée	Equipe	Année	Enantiomère synthétisé	Séquence linéaire la plus longue		Nombre d'étapes total depuis l'ester de Roche
				Nombre d'étapes	Rendement	
1	Schreiber	1993	(-)	20	1.7 %	39
2	Schreiber	1996	(+)	20	2.2 %	39
3	Marshall	1998	(+)	26	2.3 %	48
4	Smith (1 ^{ère} G)	1995	(-)	31	0.4 %	40
5	Smith (2 ^{nde} G)	1999	(+)	24	5.6 %	33
6	Smith (3 ^{ème} G)	2003	(+)	24	1.9 %	34
7	Smith (4^{ème} G)	2005	(+)	17	9.4 %	41
8	Paterson (1^{ère} G)	2000	(+)	24	13.9 %	46
9	Paterson (2 ^{nde} G)	2003	(+)	27	11.4 %	41
10	Paterson (3^{ème} G)	2004	(+)	26	12.5 %	36
11	Myles	1997	(-)	23	n. c.	38
12	Myles	2003	(+)	23	1.6 %	44
13	Panek	2005	(+)	26	2.2 %	44
14	Betzer-Ardisson	2007	(+)	21	1.7 %	39

La synthèse de quatrième génération de Smith est la plus convergente (17 étapes) et permet l'obtention du (+)-discodermolide avec un très bon rendement de 9.4 % (entrée 7). Cependant, elle met en jeu un nombre important d'étapes à partir de l'ester de Roche. La synthèse de première génération de Paterson offre le meilleur rendement (13.9 %) sur la séquence linéaire la plus longue (24 étapes) mais elle met en jeu un total de 46 étapes à partir de l'ester de Roche (entrée 8). Le meilleur compromis est probablement la synthèse de troisième génération de Paterson avec un rendement de 12.5 % sur la séquence linéaire la plus longue (26 étapes) pour un total raisonnable de 36 étapes à partir de l'ester de Roche.

Enfin, le Schéma 85 permet de comparer les différentes méthodes de couplage utilisées pour assembler les fragments du (+)-discodermolide.

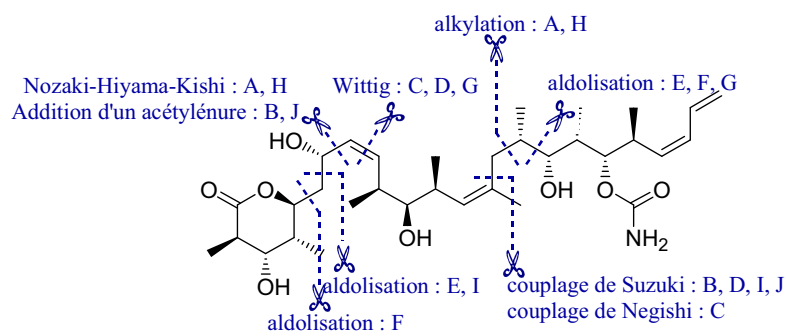


Schéma 85

A	Schreiber
B	Marshall
C	Smith (1 ^{ère} , 2 ^{nde} , 3 ^{ème} G)
D	Smith (4 ^{ème} G)
E	Paterson (1 ^{ère} G)
F	Paterson (2 ^{nde} G)
G	Paterson (3 ^{ème} G)
H	Myles
I	Panek
J	Betzer-Ardisson

I.C.2. Synthèse industrielle du (+)-discodermolide (Novartis)

Le développement préclinique du (+)-discodermolide a rapidement mis en avant ses propriétés anticancéreuses. Cependant, en vue de la réalisation d'essais cliniques, une quantité plus importante de la molécule était nécessaire. Afin de protéger l'éponge de mer^[103], il n'y avait alors d'autres options que de réaliser la synthèse totale du (+)-discodermolide à grande échelle.

Le défi, unique dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique, a donc consisté à mettre au point une synthèse totale d'une soixantaine de grammes du (+)-discodermolide, quantité nécessaire pour la phase I des essais cliniques.^[104] A cette fin, le groupe pharmaceutique suisse Novartis a repris en 1998 la licence détenue par le Harbor Branch Oceanographic Institute pour la molécule. Les chercheurs en charge du projet ont alors étudié de près les différentes voies de synthèse existant à l'époque, en s'intéressant plus particulièrement aux caractéristiques suivantes : rendement, facilité à transposer à grande échelle, disponibilité des réactifs et sécurité des réactions. Cette réflexion a abouti à la mise au point d'une stratégie de synthèse hybride entre les synthèses première génération de Smith et de Paterson (Schéma 86).^[105]

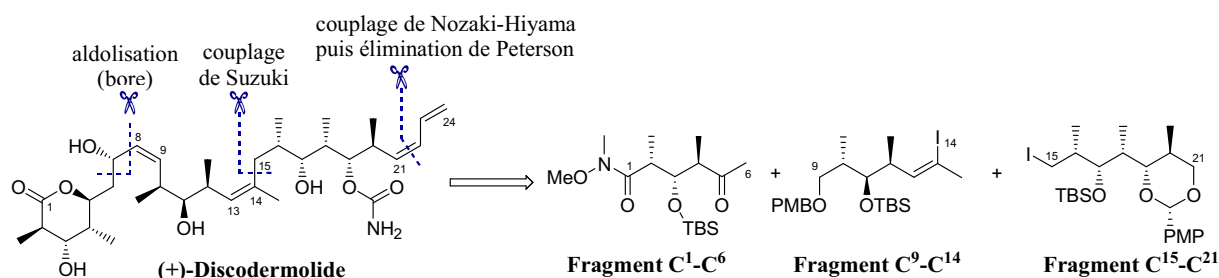


Schéma 86

[103] Etant donné le faible rendement d'extraction de la molécule de son milieu naturel, environ 3 tonnes d'éponge auraient été nécessaires pour produire les 60 g de (+)-discodermolide prévus par Novartis, engendrant un véritable désastre écologique. Cette quantité d'éponge n'existe probablement pas dans le milieu naturel.

[104] Freemantle, M. *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 33-35.

[105] a) Francavilla, C. ; Chen, W. ; Kinder, F. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1233-1236. b) Mickel, S. J. ; Sedelmeier, G. H. ; Niederer, D. ; Daeffler, R. ; Osmani, A. ; Schreiner, K. ; Seeger-Weibel, M. ; Bérod, B. ; Schaer, K. ; Gamboni, R. ; Chen, S. ; Chen, W. ; Jagoe, C. T. ; Kinder, F. R. ; Loo, M. ; Prasad, K. ; Repic, O. ; Shieh, W.-C. ; Wang, R.-M. ; Waykole, L. ; Xu, D. D. ; Xue, S. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 92-100. c) Mickel, S. J. ; Sedelmeier, G. H. ; Niederer, D. ; Schuerch, F. ; Grimler, D. ; Koch, G. ; Daeffler, R. ; Osmani, A. ; Hirni, A. ; Schaer, K. ; Gamboni, R. ; Bach, A. ; Chaudhary, A. ; Chen, S. ; Chen, W. ; Hu, B. ; Jagoe, C. T. ; Kim, H.-Y. ; Kinder, F. R. ; Liu, Y. ; Lu, Y. ; McKenna, J. ; Prashad, M. ; Ramsey, T. M. ; Repic, O. ; Rogers, L. ; Shieh, W.-C. ; Wang, R.-M. ; Waykole, L. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 101-106. d) Mickel, S. J. ; Sedelmeier, G. H. ; Niederer, D. ; Schuerch, F. ; Koch, G. ; Kuesters, E. ; Daeffler, R. ; Osmani, A. ; Seeger-Weibel, M. ; Schmid, E. ; Hirni, A. ; Schaer, K. ; Gamboni, R. ; Bach, A. ; Chen, S. ; Chen, W. ; Geng, P. ; Jagoe, C. T. ; Kinder, F. R. ; Lee, G. T. ; McKenna, J. ; Ramsey, T. M. ; Repic, O. ; Rogers, L. ; Shieh, W.-C. ; Wang, R.-M. ; Waykole, L. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 107-112. e) Mickel, S. J. ; Sedelmeier, G. H. ; Niederer, D. ; Schuerch, F. ; Seger, M. ; Schreiner, K. ; Daeffler, R. ; Osmani, A. ; Bixel, D. ; Loiseleur, O. ; Cercus, J. ; Stettler, H. ; Schaer, K. ; Gamboni, R. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 113-121. f) Mickel, S. J. ; Niederer, D. ; Daeffler, D. ; Osmani, A. ; Kuesters, E. ; Schmid, E. ; Schaer, K. ; Gamboni, R. ; Chen, W. ; Loeser, E. ; Kinder, F. R. ; Konigsberger, K. ; Prasad, K. ; Ramsey, T. M. ; Repic, O. ; Wang, R.-M. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 122-130.

La synthèse envisagée par le groupe de Novartis repose sur le découpage de la molécule cible en trois fragments C¹-C⁶, C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²¹, assemblés par une réaction d'aldolisation pour former la liaison C⁶-C⁷ comme lors de la synthèse de première génération de Paterson et par un couplage de Suzuki pour former la liaison C¹⁴-C¹⁵ comme lors de la synthèse de Marshall.

Les centres stéréogènes des trois fragments C¹-C⁶, C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²¹ seront quant à eux introduits comme lors de la synthèse de Smith à partir de l'ester de Roche (S) via une aldolisation d'Evans.

➤ Synthèse totale du (+)-discodermolide

Après avoir introduit les trois premiers centres stéréogènes à l'aide d'une aldolisation d'Evans sur l'aldéhyde **53**, les trois fragments C¹-C⁶, C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²¹ sont synthétisés à l'échelle du kilogramme à partir de l'intermédiaire commun **54** via des réactions similaires à celles réalisées par le groupe de Smith (Schéma 87).

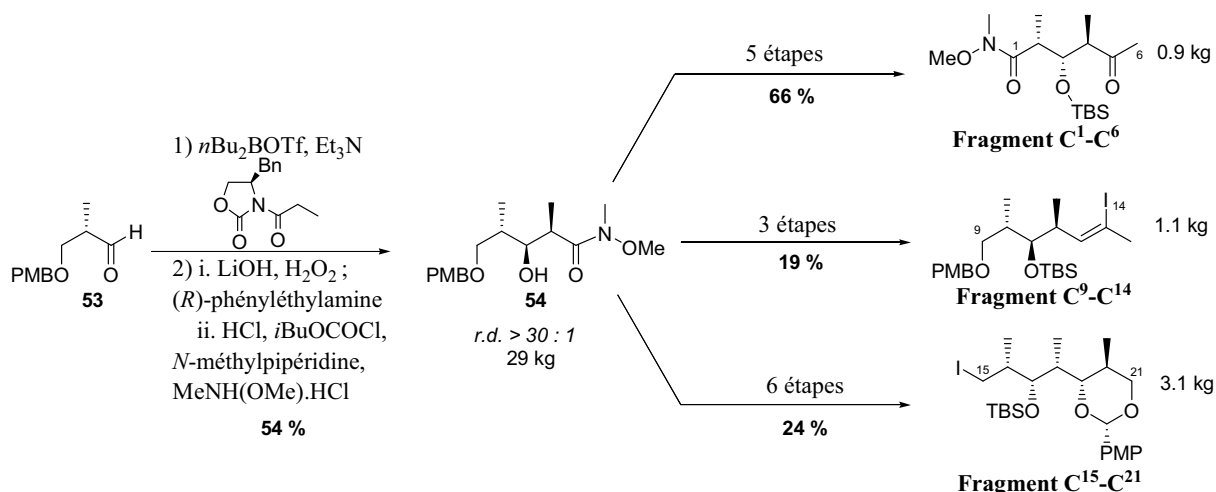
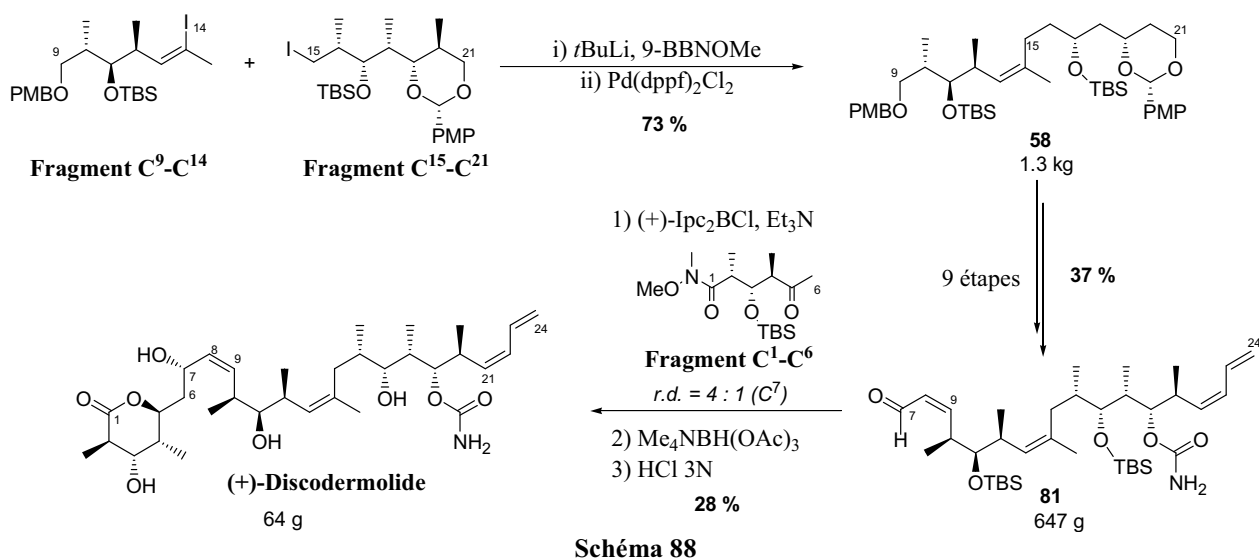


Schéma 87

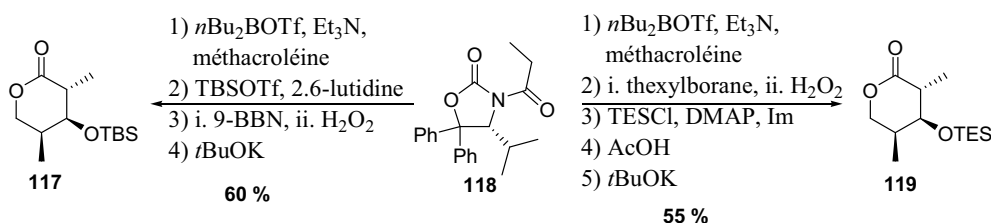
L'assemblage du (+)-discodermolide débute par un couplage de Suzuki entre les fragments C⁹-C¹⁴ et C¹⁵-C²¹ dans les conditions de Marshall pour conduire au composé **58** à l'échelle du kilogramme. La fin de la synthèse est quant à elle similaire à celle de Paterson. Après avoir introduit le motif diénique par un couplage de Nozaki-Hiyama et une élimination de Peterson, une aldolisation diastéréosélective entre l'aldéhyde **81** et la cétone C¹-C⁶ permet de former la liaison C⁶-C⁷. Une réduction diastéréosélective puis une déprotection globale et une lactonisation conduisent à 64 g de (+)-discodermolide (Schéma 88).



Avec l'effort des 43 chimistes de Novartis, sur une période de 20 mois, la synthèse du (+)-discodermolide a été réalisée à l'échelle de 64 g en 33 étapes avec un rendement global de 0.7 % pour la séquence linéaire la plus longue comportant 26 étapes.

Comme pour les groupes de Smith et de Paterson avec lesquels ils étaient étroitement associés dans la mise au point de la synthèse du (+)-discodermolide, les chercheurs de Novartis se sont employés à optimiser leur synthèse. Tout comme Paterson, l'aldolisation finale était une source de problème à cause de son rendement modeste, des problèmes de reproductibilité et de l'emploi d'un large excès d'énolate. D'autre part, l'autre défaut majeur de cette synthèse était l'emploi de l'ester de Roche (*S*), synthon chiral coûteux, comme substrat pour la synthèse du précurseur commun.

En 2005, une nouvelle voie de synthèse pour le (+)-discodermolide^[106] a ainsi été publiée, pour laquelle deux nouveaux précurseurs communs **117** et **119** ont été utilisés (Schéma 89).



Ces lactones^[107] **117** et **119** qui possèdent la stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle sont obtenues en quatre ou cinq étapes, selon le groupement protecteur, à partir de l'oxazolidinone **118**

[106] Loiseleur, O. ; Koch, G. ; Cercus, J. ; Schürch, F. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 259-271.

[107] Loiseleur, O. ; Koch, G. ; Wagner, T. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 597-602.

qui peut être recyclée, offrant ainsi une alternative plus économique à l'emploi de l'ester de Roche.

Une synthèse formelle du (+)-discodermolide a alors pu être réalisée en synthétisant des fragments structurellement proches de ceux réalisés dans l'approche précédente après l'ouverture des lactones.

La nouvelle synthèse du (+)-discodermolide composée à présent de 36 étapes, a été réalisée avec un rendement global de 2.4 % pour la séquence linéaire la plus longue (24 étapes) sans employer l'ester de Roche comme substrat initial.

I.C.3. Approches synthétiques du (+)-discodermolide

Outre les synthèses totales précédemment décrites, de nombreuses approches synthétiques du (+)- ou (-)-discodermolide ont été publiées depuis le début des années 1990.

Ces approches ont pour but la synthèse de fragments intermédiaires avancés constitués de motifs polypropionates. Etant donné leur nombre important, seules celles mettant en jeu des méthodes de synthèse stéréosélectives originales par rapport aux synthèses totales sont détaillées par la suite.

Les motifs polypropionates peuvent être synthétisés, comme on l'a vu dans les synthèses précédentes, par des réactions d'aldolisation, d'allyl- ou de crotylmétylation, des ouvertures régiosélectives d'époxyde ou par des réarrangements. En plus de ces différentes méthodes, de nouvelles ont été utilisées pour réaliser la synthèse des fragments intermédiaires du discodermolide, nous les présenterons par type de réaction.

❖ Les réactions d'aldolisation sont très utilisées pour introduire deux nouveaux centres stéréogènes de façon diastéréosélective.

Ainsi, lors des synthèses du fragment C¹⁶-C²⁴ par Heathcock,^[108] des fragments C¹-C⁸ et C⁹-C¹⁷ par Golec,^[109] des fragments C¹-C⁸ et C⁹-C²⁴ par Masamune,^[110] des fragments C¹-C⁷ et C¹⁷-C²⁴ par Day,^[111] l'utilisation de copules dérivées des oxazolidinones ou des thiazolidine-2-thiones permet d'introduire sélectivement des nouveaux centres stéréogènes.

[108] Clark, D. L. ; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5878-5879.

[109] a) Golec, J. M. C. ; Jones, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8159-8162. b) Evans, P. L. ; Golec, J. M. C. ; Gillespie, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8163-8166. c) Golec, J. M. C. ; Gillespie, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8167-8169.

[110] Filla, S. A. ; Song, J. J. ; Chen, L. R. ; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5449-5453.

[111] Day, B. W. ; Kangani, C. O. ; Avor, K. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1161-1165.

Kiyooka^[112] a quant à lui publié, en 2002 et 2003, la synthèse des fragments C¹-C¹³ et C¹⁵-C²¹ en construisant les 13 centres stéréogènes de la molécule par des réactions d'aldolisation stéréosélectives de type Mukaiyama, couplées à des débromations radicalaires diastéréosélectives (Schéma 90).

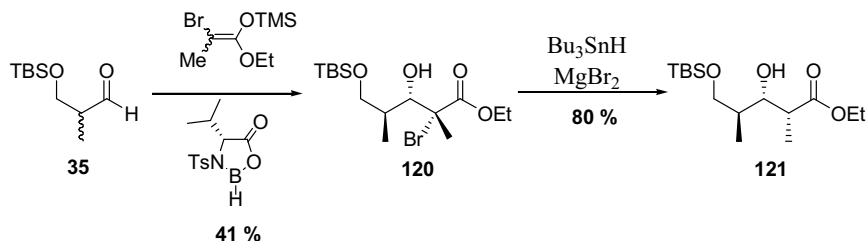


Schéma 90

❖ La création de centres stéréogènes peut être réalisée à l'aide de séquences sélectives époxydation/ouverture d'époxyde. Cette méthodologie a été appliquée pour la synthèse des fragments C¹-C⁷ et C⁸-C¹⁵ par Miyashita^[113] et du fragment C¹⁵-C²¹ par Chakraborty.^[114]

❖ En 2001, Plumet^[115] a publié une synthèse du fragment C¹-C⁶ en utilisant une méthode de stéréosélection cyclique pour introduire les différents centres stéréogènes du motif lactone à partir de l'adduit de Diels-Alder **122** (Schéma 91).

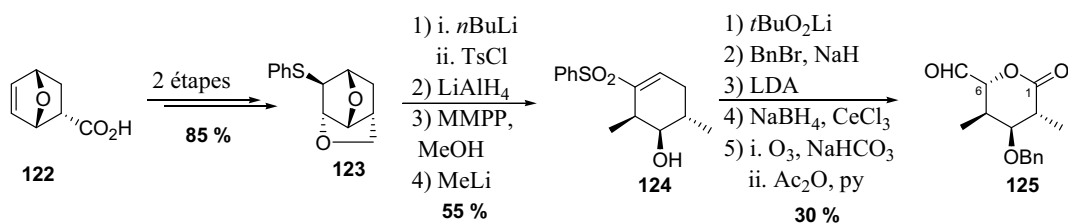


Schéma 91

❖ En 1999, le groupe d'Evans^[116] a publié quant à lui une synthèse du fragment C¹-C²¹ reposant sur l'addition diastéréosélective d'acétylénylstannanes sur des β-alkoxyaldéhydes en présence d'un acide de Lewis (Schéma 92).

[112] a) Shahid, K. A. ; Li, Y.-N. ; Okazaki, M. ; Shuto, Y. ; Goto, F. ; Kiyooka, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6373-6376. b) Shahid, K. A. ; Mursheda, J. ; Okazaki, M. ; Shuto, Y. ; Goto, F. ; Kiyooka, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6377-6381. c) Kiyooka, S. ; Shahid, K. A. ; Goto, F. ; Okazaki, M. ; Shuto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7967-7978.

[113] a) Miyazawa, M. ; Oonuma, S. ; Maruyama, K. ; Miyashita, M. *Chem. Lett.* **1997**, 1191-1192. b) Miyazawa, M. ; Oonuma, S. ; Maruyama, K. ; Miyashita, M. *Chem. Lett.* **1997**, 1193-1194.

[114] Chakraborty, T. K. ; Laxman, P. *J. Ind. Chem. Soc.* **2001**, *78*, 543-545.

[115] Arjona, O. ; Menchaca, R. ; Plumet, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6751-6755.

[116] Evans, D. A. ; Halstead, D. P. ; Allison, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4461-4462.

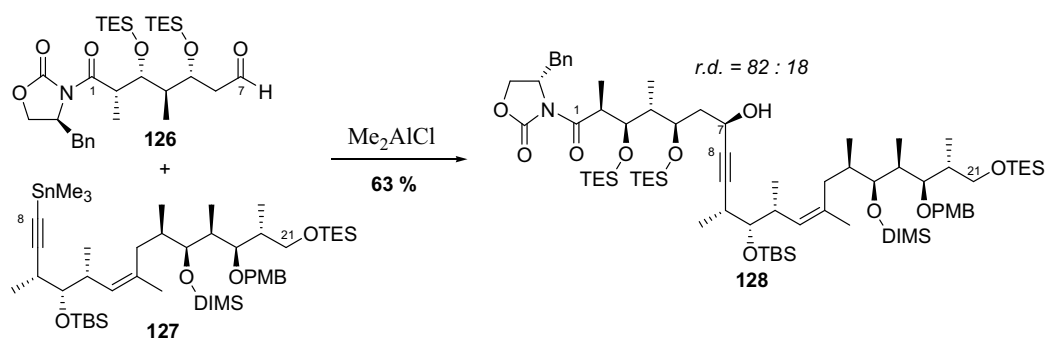


Schéma 92

❖ Les allylmétylations ou les crotylmétylations diastéréosélectives sont également très utilisées pour former des motifs polypropionates. Ainsi, l'équipe de Cossy^[117] a publié la synthèse des fragments C¹-C¹³ et C¹⁵-C²⁴ reposant sur ces réactions diastéréosélectives en utilisant des complexes de titane (Schéma 93).

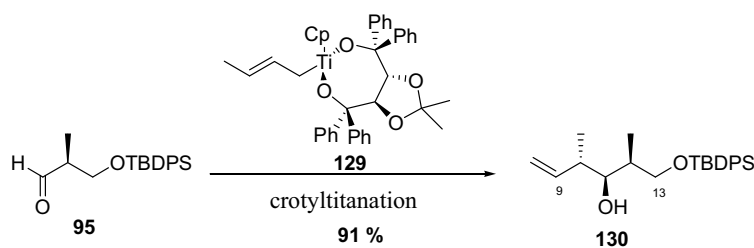


Schéma 93

L'équipe de Campagne^[118] a mis au point en 2004 une synthèse des fragments C¹-C⁵, C⁷-C¹⁵ et C¹⁷-C²⁴ à partir d'un précurseur commun **131**, obtenu à partir de l'aldéhyde **95** via une réaction de Mukaiyama diastéréosélective (Schéma 94).

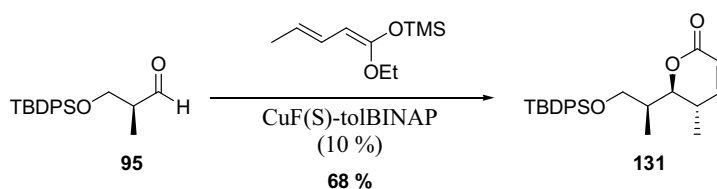


Schéma 94

La même année, Ramachandran^[119] a préparé les fragments C¹-C⁸ et C¹⁵-C²¹ par stéréosélection cyclique à partir de précurseurs lactones analogues à la lactone **131** de Campagne. Ces précurseurs lactones (comme **132**) sont construits par des réactions d'allylboration et de crotylboration stéréosélectives associées à des réactions de métathèse (Schéma 95).

[117] a) BouzBouz, S. ; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3995-3998. b) BouzBouz, S. ; Cossy, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3029-3031. c) BouzBouz, S. ; Cossy, J. *Synlett* **2004**, 2034-2036.

[118] Bazán-Tejeda, B. ; Georgy, M. ; Campagne, J.-M. *Synlett* **2004**, 720-722.

[119] Ramachandran, P. V. ; Prabhudas, B. ; Chandra, J. S. ; Reddy, M. V. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6294-6304.

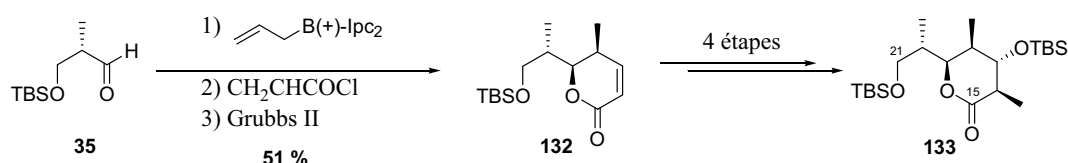


Schéma 95

❖ En 2003, Uenishi^[120] a rapporté une synthèse du fragment C¹-C⁸, basée sur des méthodes de stéréosélection cyclique en réalisant la fonctionnalisation d'une cyclopentanone puis sa transformation en δ-lactone par réaction de Baeyer-Villiger.

❖ En 2001, Yadav rapporte une synthèse des fragments C¹-C⁷ et C¹⁵-C²⁴ à partir d'un précurseur cyclique **134** comportant 5 centres stéréogènes, désymétrisé par une réaction d'hydroboration puis transformé en lactone **135** (Schéma 96).

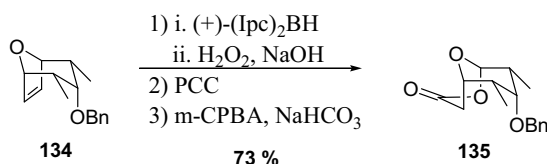


Schéma 96

❖ Récemment, une approche réalisée par l'équipe de Parker^[121] a permis d'obtenir le fragment C¹-C¹⁴ avec une introduction des centres stéréogènes lors d'un réarrangement sigmatropique [2,3] de type Wittig suivie d'une réaction d'hydroboration diastéréosélective (Schéma 97).

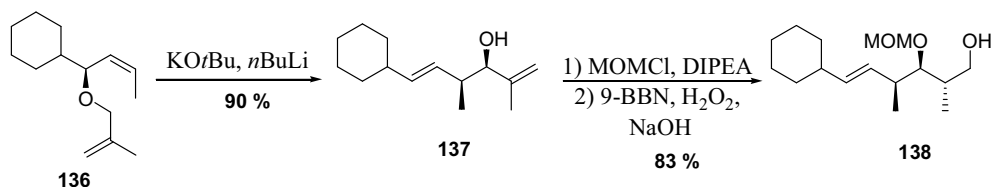


Schéma 97

Toutes les techniques citées ainsi que des méthodes biologiques^[122] ont été utilisées pour introduire sélectivement les motifs polypropionates du discodermolide. Il manque cependant une méthode alternative importante, l'hydrogénation asymétrique, permettant d'introduire sélectivement des hydroxyles secondaires en utilisant des quantités catalytiques de catalyseur.

[120] Yakura, T. ; Kitano, T. ; Ikeda, M. ; Uenishi, J. *Heterocycles* **2003**, *59*, 347-358.

[121] a) Cao, H. ; Parker, K. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1353-1356. b) Parker, K. A. ; Cao, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3541-3544.

[122] Burlingame, M. A. ; Mendoza, E. ; Ashley, G. W. ; Myles, D. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1209-1211.

I.C.4. Les analogues du discodermolide

La richesse qualitative et quantitative de la littérature concernant l'élaboration de voies de synthèse pour le (+)-discodermolide est une preuve, s'il en fallait une, du potentiel exceptionnel que présente cette molécule en vue d'un développement clinique.

Comme nous l'avons vu précédemment, Novartis a pris le risque de produire à grande échelle le (+)-discodermolide afin de réaliser les essais cliniques, sachant que seule la synthèse totale permet d'accéder à des quantités suffisantes de produit. Néanmoins, rien ne garantit que le développement clinique du (+)-discodermolide puisse aller jusqu'à l'étape de mise sur le marché d'un médicament, en particulier si la toxicité de la molécule se révèle trop importante pour l'organisme humain, comme souvent pour ce type de molécule.

Une autre approche envisagée par plusieurs laboratoires dès le milieu des années 90, consiste en la synthèse d'analogues plus ou moins simplifiés du (+)-discodermolide afin de réaliser des études de relation structure-activité et ainsi déterminer les éléments structuraux de la molécule essentiels à son activité. L'objectif est simple : trouver des molécules plus simples structurellement que le (+)-discodermolide, et donc plus faciles d'accès, mais qui posséderont une activité similaire à celle de la molécule originale, voire meilleure.

Après avoir réalisé la synthèse d'un grand nombre d'analogues,^[101] les groupes de Schreiber, Paterson, Gunasekera, Novartis, Curran et Day, Smith et Kosan Biosciences ont évalué leurs cytotoxicités sur différentes lignées cellulaires cancéreuses telles que A549 (poumon), MCF7 (sein) ou SKOV3 (ovaire)... Trois nouveaux hits à fort potentiel (IC₅₀ en nM) ont ainsi pu être décelés (Schéma 98).

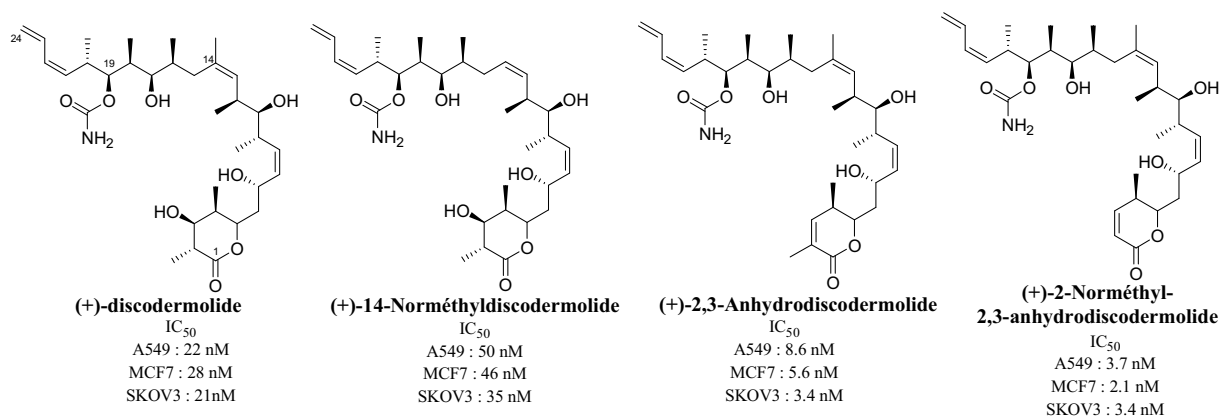


Schéma 98

Le (+)-discodermolide et les trois analogues^[123] ont ensuite pu être testés avec succès *in vivo* sur des souris atteintes d'un cancer du colon. La combinaison du plus actif de ces analogues, le (+)-2,3-anhydrodiscodermolide, avec une bactérie nommée *Clostridium novyi*^[124] (méthode dite COBALT) a même entraîné la nécrose des cellules tumorales (Schéma 99).

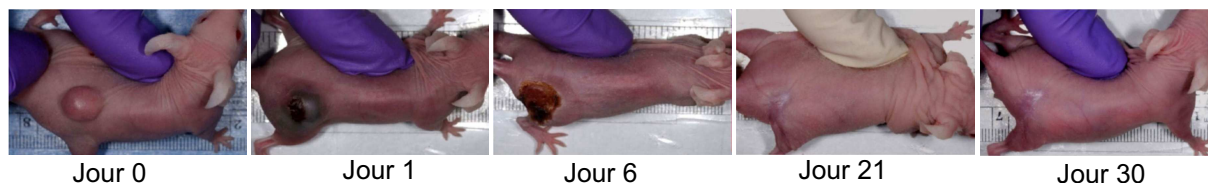


Schéma 99 : Régression de la tumeur par administration du COBALT réalisée par l'équipe de Smith

Tous ces résultats biologiques laissent ainsi augurer un développement clinique prometteur pour au moins l'une de ces molécules.

[123] Smith III, A. B. ; Freeze, B. S. ; LaMarche, M. J. ; Sager, J. ; Kinzler, K. W. ; Vogelstein, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3623-3626.

[124] Dang, L. H. ; Bettegowda, C. ; Agrawal, N. ; Cheong, I. ; Huso, D. L. ; Frost, P. ; Loganzo, F. ; Greenberger, L. ; Barkoczy, J. ; Pettit, G. R. ; Smith III, A. B. ; Gurulingappa, H. ; Khan, S. ; Parmigiani, G. ; Kinzler, K. W. ; Zhou, S. ; Vogelstein, B. *Cancer Biol. Ther.* **2004**, *3*, 326-337.

II. Approche synthétique du (+)-discodermolide

II.A. Stratégie et objectifs

D'un point de vue structural, le (+)-discodermolide est une macromolécule possédant un enchaînement de trois séquences comprenant des motifs polypropionates (méthyle-hydroxyle-méthyle) de taille similaire. Ce composé comporte :

- 1 lactone à 6 chaînons,
- 13 centres stéréogènes dont 6 portant des fonctions hydroxyles ou des dérivées (rouge) et 7 des groupements méthyles (bleu),
- 4 doubles liaisons (vert) dont 3 sont de stéréochimie Z,
- un motif diénique terminal (Schéma 100).

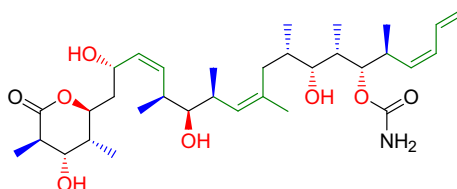


Schéma 100 : Structure du (+)-discodermolide

La difficulté pour le chimiste va donc consister à mettre au point une stratégie de synthèse de cette macromolécule en respectant tous les éléments structuraux et en utilisant des méthodes adaptées.

Afin de réaliser la synthèse du (+)-discodermolide, nous avons prévu d'utiliser comme outil de base, l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters catalysée par des complexes chiraux de ruthénium qui permet d'accéder avec une excellente énantio- ou diastéréosélectivité aux β -hydroxyesters correspondants. Les groupements méthyles pourront quant à eux être introduits par des méthylation diastéréosélectives de ces derniers.

Après avoir étudié les différentes synthèses totales décrites dans la littérature, nous avons envisagé une stratégie convergente, mettant en jeu trois fragments correspondant aux trois séquences polypropionates que comporte la molécule. Ces trois fragments seraient ainsi construits de façon analogue à partir de l'ester de Roche (*S*), par élongations successives grâce à des séquences hydrogénation asymétrique/méthylation diastéréosélective.

II.B. Rétrosynthèse du (+)-discodermolide

La synthèse du (+)-discodermolide a fait l'objet d'une partie de la thèse de Rémi Le Roux entre 2004 et 2006.^[125] Les étapes présentées dans ce manuscrit reprennent et complètent son approche.

Le (+)-discodermolide pourrait être synthétisé suite à un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi^[126,127,128] entre le fragment C¹-C⁷ et l'iodure vinylique de stéréochimie Z **139** (Schéma 101).

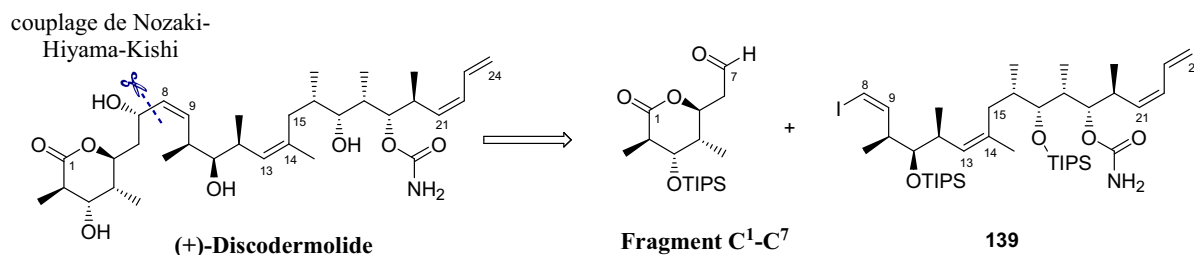


Schéma 101

Le composé **139** pourrait quant à lui être obtenu à partir du fragment C⁹-C²¹ via une réaction de Stork-Wittig^[129] pour introduire l'iodure vinylique de stéréochimie Z en position C⁹ et une réaction d'allylation de Nozaki-Hiyama^[130] suivie d'une élimination de Peterson^[131] pour introduire le motif diénique terminal en position C²¹ (Schéma 102).

Le fragment C⁹-C²¹ pour sa part pourrait résulter d'un couplage de Suzuki^[132] entre le fragment C⁹-C¹⁴ et le fragment C¹⁵-C²¹, la stéréochimie de l'iodure vinylique trisubstitué devant alors être préalablement contrôlée (Schéma 102).

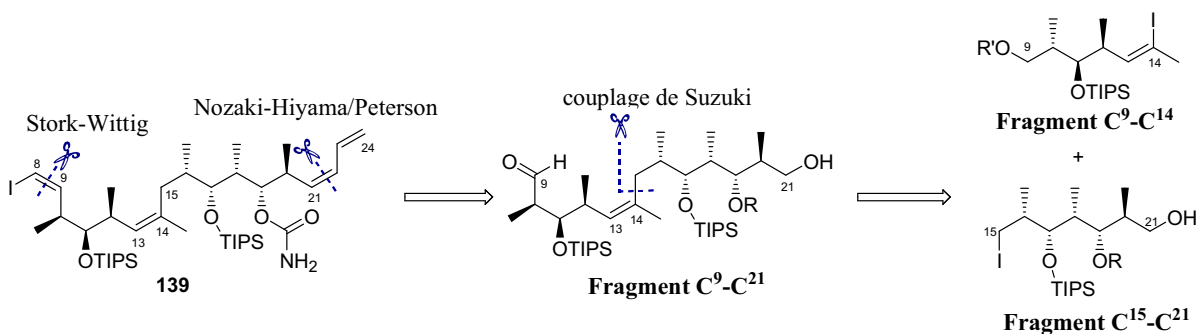


Schéma 102

[125] R. Le Roux, Thèse de Doctorat, *Synthèse biomimétique de motifs polypropionates par hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes chiraux du ruthénium. Application aux synthèses du dolabélide A et du (+)-discodermolide*, Université Pierre et Marie Curie (France), **2007**.

[126] Takai, K. ; Kimura, K. ; Kuroda, T. ; Hiyama, T. ; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284.

[127] a) Jin, H. ; Uenishi, J.-I. ; Christ, W. J. ; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646. b) Takai, K. ; Tagashira, M. ; Kuroda, T. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. ; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.

[128] Revues : a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045. b) Wessjohann, L. A. ; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1-36.

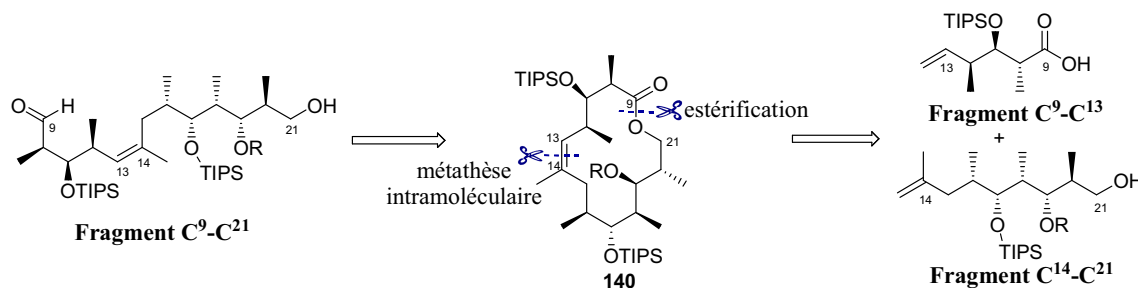
[129] Stork, G. ; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173-2174.

[130] Okude, Y. ; Hirano, S. ; Hiyama, T. ; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.

[131] Revues : a) Ager, D. *J. Org. React.* **1990**, *42*, 1-223. b) van Staden, L. F. ; Gravestock, D. ; Ager, D. *J. Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.

[132] Revue : Bellina, F. ; Carpita, A. ; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419-2440.

Outre cette première approche, le fragment C⁹-C²¹ pourrait également résulter de l'ouverture d'une lactone à 14 chaînons **140** obtenue par une réaction d'estérification entre l'acide carboxylique en position C⁹ du fragment C⁹-C¹³ et l'alcool libre porté par le carbone C²¹ du fragment C¹⁴-C²¹ puis par une métathèse intramoléculaire entre les deux oléfines en position C¹³ et C¹⁴ (Schéma 103).

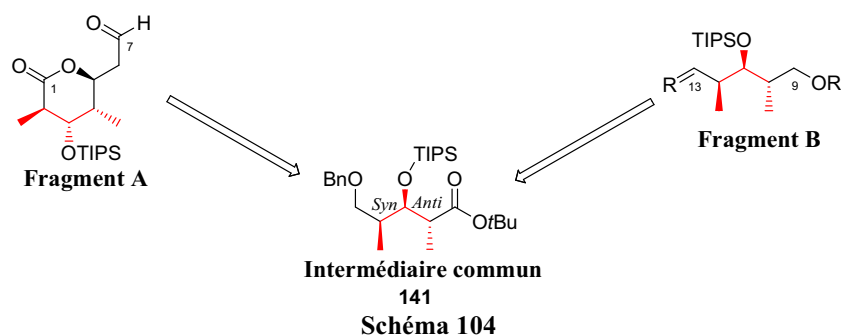


Les fragments C⁹-C¹⁴ et C⁹-C¹³ possédant respectivement la même stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle pourraient être obtenus à partir d'un même intermédiaire qui sera fonctionnalisé différemment au cours de la synthèse.

Le fragment C¹⁴-C²¹ pourra quant à lui être synthétisé à partir du composé iodé C¹⁵-C²¹.

Afin de faciliter la lecture de la suite de ce mémoire, le fragment C¹-C⁷ sera appelé le fragment A, les fragments C⁹-C¹⁴ et C⁹-C¹³ le fragment B, les fragments C¹⁵-C²¹ et C¹⁴-C²¹ le fragment C.

Enfin, les fragments A et B pourraient être obtenus à partir d'un intermédiaire commun **141** comportant une même stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle avec des configurations relatives *syn* entre l'hydroxyle et un méthyle et *anti* entre l'hydroxyle et le second méthyle (Schéma 104).



II.C. Synthèse de l'intermédiaire commun aux fragments A et B

II.C.1. Schéma rétrosynthétique

L'intermédiaire commun **141** pourrait être synthétisé à partir du β-cétoester **142** en utilisant une méthode séquentielle qui combine l'hydrogénation asymétrique de la cétone et la méthylation diastéréosélective en α de l'ester pour introduire respectivement un hydroxyle et un méthyle en

relation *anti*. Le β -cétioester **142** pourrait quant à lui provenir d'une homologation de l'ester de Roche (*S*) comportant déjà le premier centre stéréogène (Schéma 105).

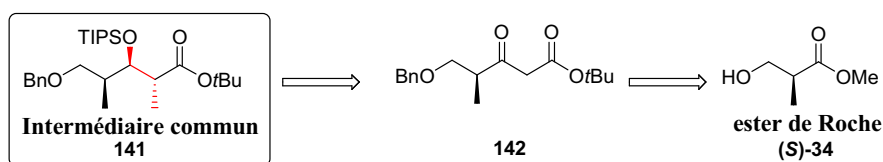


Schéma 105

II.C.2. Synthèse de l'intermédiaire commun **141**

L'ester de Roche est un synthon chiral coûteux très utilisé dans les synthèses totales de macromolécules comme le discodermolide. Outre les méthodes biotechnologiques^[133] utilisées à l'échelle industrielle, ce composé a pu être synthétisé au laboratoire^[134] par une réaction d'hydrogénation asymétrique de l'ester acrylique en présence du catalyseur $[\text{Ru}(\text{H})(\eta^6\text{-COT})((R)\text{-SYNPHOS})]\text{BF}_4$ préparé *in situ* (Schéma 106).

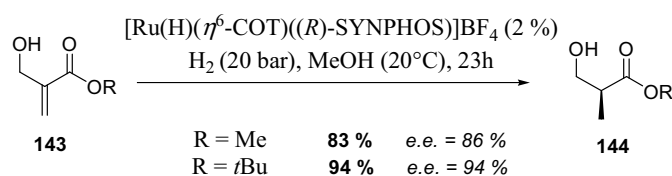


Schéma 106 : Hydrogénation énantiosélective de l'ester acrylique **143**

La synthèse de l'intermédiaire commun **141** commence par une protection de la fonction alcool de l'ester de Roche (*S*)-**34** commercial (e.e. > 95 %) par un groupement benzyle. La réaction effectuée en présence du trichloroacétimidate de benzyle **146** et d'acide triflique^[135] conduit au composé benzylé **145** avec un rendement de 85 % (Schéma 107).

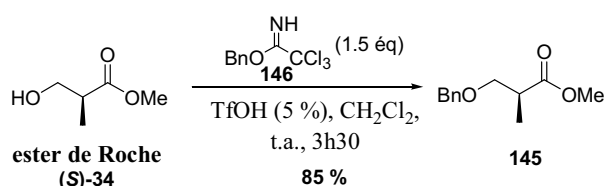


Schéma 107

Bien que commercialement disponible, le trichloroacétimidate de benzyle **146**^[136] a été préalablement préparé par une condensation de l'alcool benzylique sur le trichloroacétonitrile avec un rendement de 95 % (Schéma 108).

[133] a) Goodhue, C.T.; Schaeffer, J.R. *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, *13*, 203. b) Molinari, F.; Gandolfi, R.; Villa, R.; Urban, E.; Kiener, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 2041.

[134] Jeulin, S.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1592-1596.

[135] Shimada, K.-I.; Morino, T.; Masuda, A.; Sato, M.; Kitagawa, M.; Saito, S. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 569-576.

[136] Wessel, H.-P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247-2250.

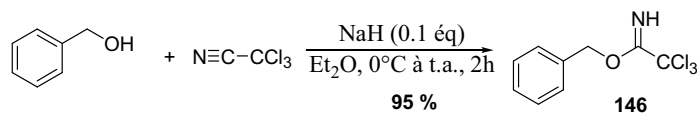


Schéma 108

Une condensation de Claisen^[137] de l'acétate de *tert*-butyle sur l'ester méthylique **145** nous a ensuite permis de synthétiser avec un rendement de 80 % le β-cétoester **142**. Ce produit bien que majoritaire s'accompagne de 15 % de produit de diaddition **147** résultant de l'addition nucléophile sur le β-cétoester **142** d'un second équivalent d'acétate de *tert*-butyle (Schéma 109).

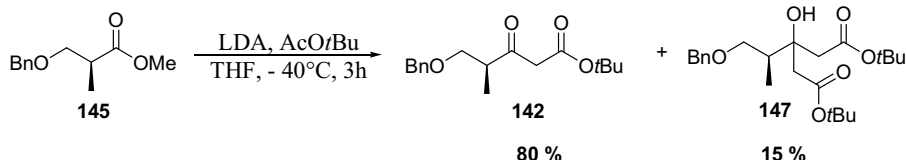


Schéma 109

Le β-cétoester **142** est ensuite engagé dans une réaction d'hydrogénation asymétrique pour conduire au β-hydroxyester **148** à l'aide de catalyseurs chiraux du ruthénium engendrés *in situ* selon la méthode décrite précédemment, associés aux ligands atropoisomères, (*R*)-MeO-BIPHEP ou (*R*)-SYNPHOS^[138] (Schéma 110).

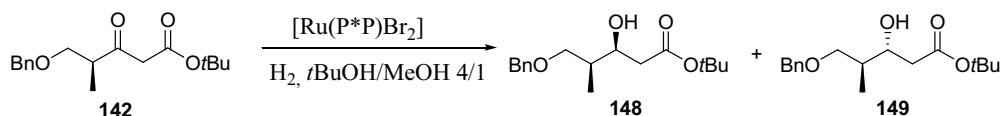


Schéma 110

Pour éviter toute réaction de transestérification, nous avons choisi d'utiliser le *tert*-butanol comme solvant pour l'hydrogénation. Cependant, le *tert*-butanol possédant un point de fusion de 25°C, il a été nécessaire, pour des raisons pratiques (voir partie expérimentale), d'introduire une quantité suffisante de méthanol afin d'obtenir un mélange binaire qui reste liquide à température ambiante. C'est ainsi que le mélange *t*BuOH/MeOH dans un rapport 4/1 a été utilisé pour les réactions d'hydrogénation.

Les résultats obtenus au laboratoire pour cette hydrogénation asymétrique figurent dans le tableau suivant. (Tableau 3).

[137] a) Claisen, L. ; Lowman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 651-653. b) Wolberg, M. ; Ji, A. ; Hummel, W. ; Müller, M. *Synthesis* **2001**, 6, 937-942.

[138] a) Duprat de Paule, S. ; Jeulin, S. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genet, J.-P. ; Champion, N. ; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 823-826. b) Duprat de Paule, S. ; Jeulin, S. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genet, J.-P. ; Champion, N. ; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931-1941. c) Duprat de Paule, S. ; Jeulin, S. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genet, J.-P. ; Champion, N. ; Deschaux, G. ; Dellis, P. *Org. Process. Res. Dev.* **2003**, 7, 399-406.

Tableau 3 : Conditions d'hydrogénation asymétrique pour le β -cétoester **142** avec le catalyseur $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{Br}_2]$ dans un mélange *t*BuOH/MeOH 4/1.

entrée	% catalyseur	diphosphine	Conditions	Rdt	e.d.*
1	1 %	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	50°C, 50b, 22h	61 %	98 %
2	1 %	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	50°C, 75b, 24h	81 %	98 %
3	2 %	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	50°C, 75b, 24h	96 %	99 %
4	2 %	(<i>R</i>)-SYNPHOS	50°C, 75b, 24h	95 %	99 %
5	2 %	(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP	50°C, 75b, 24h	92 %	98 %**

* Les excès diastéréoisomériques sont déterminés par HPLC.

** l'autre diastéréoisomère (**149**) est obtenu dans ces conditions.

L'hydrogénation du β -cétoester **142**, avec 1 % de catalyseur sous une pression de dihydrogène de 50 bar ou de 75 bar permet d'obtenir avec de très bons excès diastéréoisomériques le β -hydroxyester **148** avec des rendements respectifs de 61 % et 81 % (entrées 1 et 2). Des conversions totales conduisant à des rendements de 95 % peuvent être obtenues en utilisant 2 % de catalyseur avec comme diphosphine chirale aussi bien du (*R*)-MeO-BIPHEP que du (*R*)-SYNPHOS (entrées 3 et 4).

Dans les conditions opératoires précédentes, l'emploi du (*S*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale permet de générer le diastéréoisomère **149** avec de très bons rendements et excès diastéréoisomériques. Celui-ci pourra être utilisé par exemple pour le dosage HPLC ou dans la synthèse d'éventuels analogues du discodermolide (entrée 5).

*En résumé, les meilleures conditions d'hydrogénation du β -cétoester **142** avec le ligand (*R*)-MeO-BIPHEP ou (*R*)-SYNPHOS ont permis d'obtenir le β -hydroxyester **148** avec des rendements respectifs de 96 % et 95 % et d'excellents excès diastéréoisomériques de 99 %.*

L'alkylation diastéréosélective de type Frater-Seebach^[139] du β -hydroxyester **148** avec de l'iodométhane en présence d'hexaméthylphosphorotriamide^[140] a ensuite permis l'obtention de l'ester **151** avec un rendement de 73 % et un excès diastéréoisomérique supérieur à 95 % (e.d. déterminé par RMN ¹H et ¹³C) (Schéma 111).

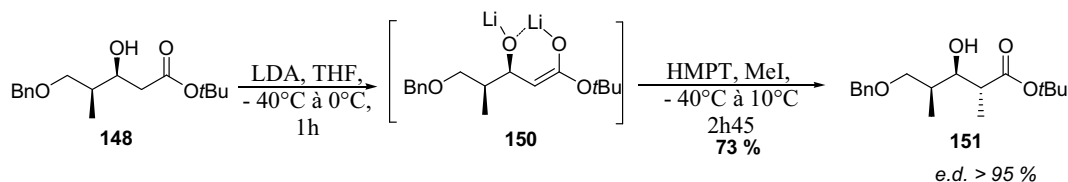


Schéma 111

[139] a) Fräter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2825-2828. b) Seebach, D. ; Wasmuth, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 197-200.

[140] Honda, T. ; Yamane, S. ; Ishikawa, F. ; Katoh, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12177-12184.

L'excellente diastéréosélectivité observée peut s'expliquer par la formation de l'énolate cyclique intermédiaire **150** à six atomes générant un encombrement de la face en avant du plan de ce cycle ce qui oriente l'addition de l'électrophile par la face la moins encombrée de la molécule, c'est à dire la face arrière.

Remarque : Lors de cette réaction, nous avons également isolé par chromatographie éclair le composé minoritaire **152** résultant d'une double alkylation (Schéma 112).

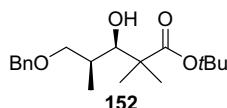


Schéma 112 : Sous-produit de la méthylation diastéréosélective

La dernière étape menant à la formation de l'intermédiaire commun **141** consiste à protéger la fonction hydroxyle secondaire du β -hydroxyester **151** par un groupement silylé. L'alcool **151** est ainsi protégé par un groupement triisopropylsilyle (TIPS) de façon quantitative en utilisant le triflate de triisopropylsilyle, en présence de 2,6-lutidine (Schéma 113).

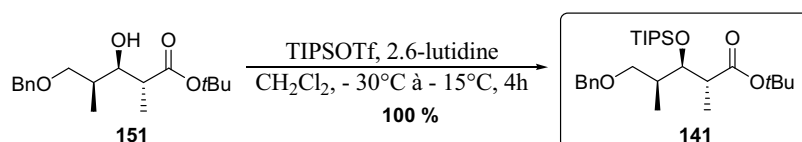


Schéma 113

L'intermédiaire commun aux fragments A et B **141** a été synthétisé en 5 étapes à partir de l'ester de Roche (**S**)-**34** avec un rendement global de 48 % et un excellent contrôle des différents centres stéréogènes (Schéma 114).

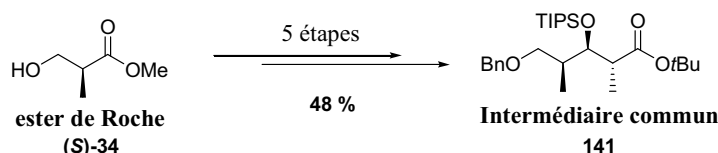


Schéma 114

II.D. Synthèse du fragment A

II.D.1. Rétrosynthèse du fragment C¹-C⁷

Le fragment C¹-C⁷ pourrait être obtenu par une lactonisation du composé **153** après une déprotection du groupement méthoxyméthyle en position C⁵, suivie de l'oxydation en aldéhyde de l'alcool terminal en position C⁷. L'acide carboxylique **153** pourrait quant à lui provenir de la fonctionnalisation des extrémités du composé **154**. L'ester *tert*-butylique **154** pourrait être

synthétisé par une réaction d'hydrogénation asymétrique du β -cétoester **155** permettant d'introduire le centre stéréogène en position C⁵ puis par une protection de l'hydroxyle généré par un groupement méthoxyméthyle. L'homologation de l'intermédiaire commun **141** permettrait d'obtenir le β -cétoester **155** (Schéma 115).

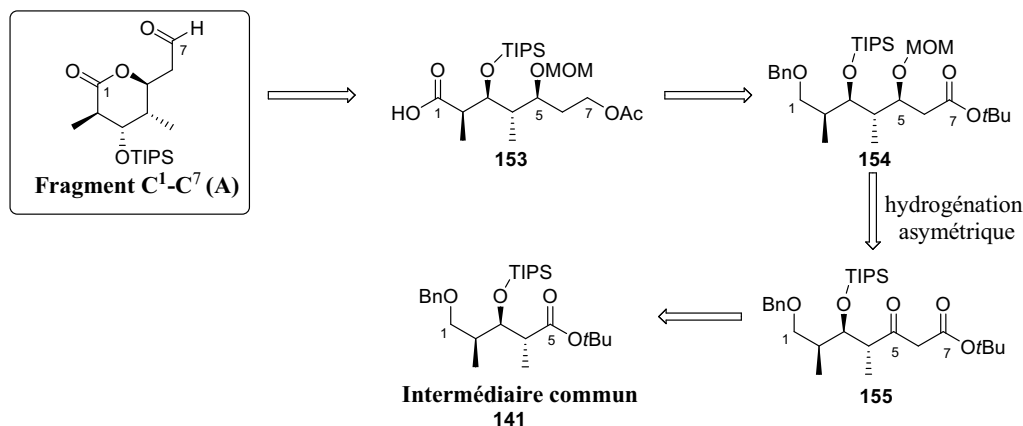


Schéma 115

II.D.2. Synthèse du fragment C¹-C⁷

II.D.2.a. Introduction du centre stéréogène en C⁵

La transformation de l'ester *tert*-butylique **141** en β -cétoester **155** peut être réalisée formellement en une seule étape par une condensation de Claisen avec l'acétate de *tert*-butyle. Malheureusement des essais réalisés sur des substrats similaires n'ont pas conduit aux résultats escomptés, l'ester *tert*-butylique étant trop encombrant pour permettre l'addition nucléophile de l'anion de l'acétate de *tert*-butyle (Schéma 116).

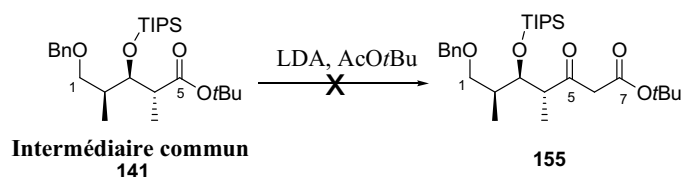


Schéma 116

Afin de contourner cette difficulté, nous avons alors envisagé de réduire l'ester *tert*-butylique **141** en aldéhyde **157** pour permettre l'allongement de la chaîne par addition nucléophile de l'acétate de *tert*-butyle. Lors de cette réduction en présence de DIBAL-H, nous avons observé la formation de l'alcool **156**, parallèlement à celle de l'aldéhyde **157** désiré et ce, avant que le substrat ne soit entièrement consommé.

En conséquence, pour faciliter la purification des produits, nous avons préféré réduire complètement l'ester **141** en alcool **156** puis réoxyder ce dernier en aldéhyde **157** à l'aide du periodinane de Dess-Martin (Schéma 117).^[141]

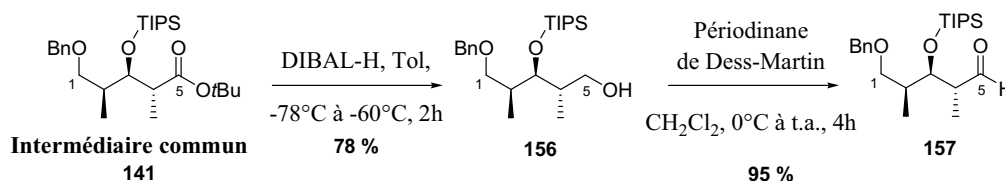


Schéma 117

L'homologation de l'aldéhyde **157** par l'anion de l'acétate de *tert*-butyle fournit ensuite avec un rendement de 99 %, le β-hydroxyester attendu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères **158** et **159** avec un rapport diastéréoisomérique de 7 : 3 déterminé par HPLC (Schéma 118).^[142]

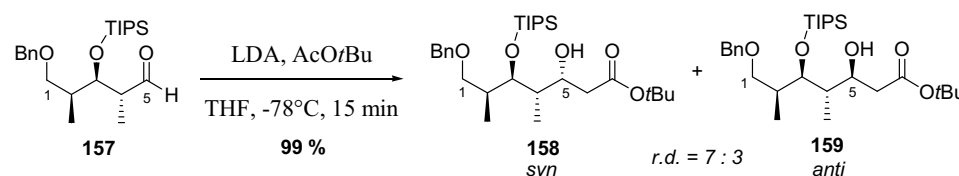


Schéma 118

L'application du modèle de Felkin-Anh pour cette réaction permet de justifier la formation prépondérante du produit *syn* (**158**) par rapport au produit *anti* (**159**) (Schéma 119).

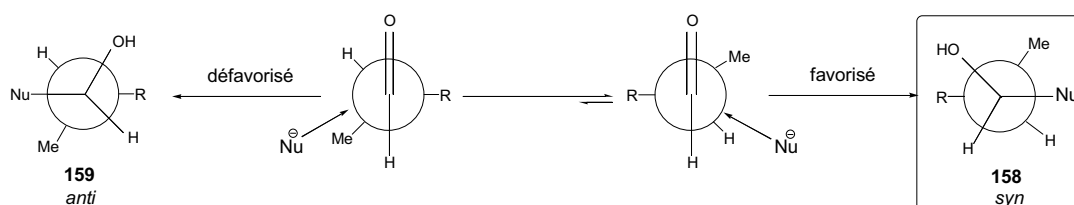


Schéma 119 : Modèle de Felkin-Anh pour expliquer le sens de l'addition nucléophile sur l'aldéhyde

En effet, selon ce modèle, l'addition de l'anion de l'acétate de *tert*-butyle (Nu) a lieu principalement selon l'angle de Burgi-Dunitz (107°) sur la face la plus dégagée quand la molécule se trouve dans une conformation telle que le groupement le plus volumineux (R) soit perpendiculaire à la double liaison C=O et l'hydrogène en α soit du côté de l'hydrogène de la fonction aldéhyde. Le diastéréoisomère *syn* est donc obtenu de façon préférentielle, mais n'est pas celui requis pour la suite de la synthèse.

[141] Dess, D. B. ; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

[142] Meng, D. ; Bertinato, P. ; Balog, A. ; Su, D.-S. ; Kamenecka, T. ; Sorensen, E. J. ; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-10092.

Par ailleurs, le mélange des deux diastéréoisomères étant relativement difficile à séparer par chromatographie, il est oxydé quantitativement en β -cétoester **155** à l'aide du périodinate de Dess-Martin^[141] (Schéma 120).

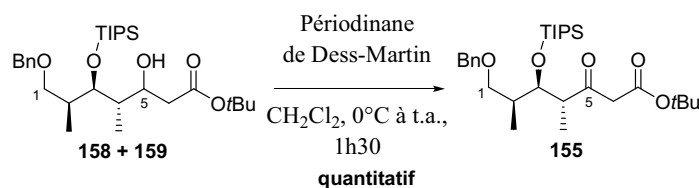


Schéma 120

Le β -cétoester **155** est ensuite engagé dans une réaction d'hydrogénation asymétrique à l'aide de différents catalyseurs chiraux de ruthénium pour conduire au β -hydroxyester **159** (Schéma 121).

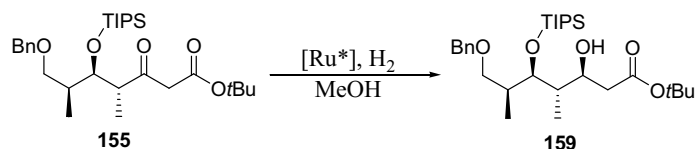


Schéma 121

Les résultats obtenus pour cette hydrogénation asymétrique réalisée dans le méthanol figurent dans le tableau suivant (Tableau 4).

Tableau 4 : Conditions d'hydrogénation asymétrique pour le β -cétoester **155**

entrée	catalyseur	quantité	Conditions	Rdt	e.d.*
1	[Ru((<i>R</i>)-SYNPHOS)Br ₂]	0.02 éq	50°C, 80b, 4h	16 %	<i>n.d.</i>
2	[Ru((<i>R</i>)-SYNPHOS)Br ₂]	0.02 éq	80°C, 80b, 24h	52 %	<i>n.d.</i>
3	Ikariya-Mashima-(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP 160	0.01 éq	25°C, 80b, 6h	15 %	<i>n.d.</i>
4	Ikariya-Mashima-(<i>R</i>)-SYNPHOS 161	0.01 éq	25°C, 80b, 23h	68 %	98 %
5	Ikariya-Mashima-(<i>R</i>)-SYNPHOS 161	0.04 éq	25°C, 80b, 22h	94 %	99 %

* Les excès diastéréoisomériques sont mesurés par HPLC, les deux composés *syn* et *anti* ayant été identifiés à l'aide du mélange obtenu avant l'oxydation de Dess-Martin.

Nous avons tout d'abord réalisé l'hydrogénation asymétrique de **155** à l'aide de 2 mol % du catalyseur [Ru((*R*)-SYNPHOS)Br₂] préparé *in situ*, à 50°C, sous une pression de dihydrogène de 80 bar, pendant 4 h dans le méthanol. Le β -hydroxyester **159** a ainsi été isolé avec un rendement de 16 %, la conversion s'avérant être incomplète (entrée 1).

Pour améliorer la conversion, nous avons travaillé dans des conditions plus poussées en élevant la température à 80°C et sur une durée plus longue (24 h). Nous avons alors pu isoler 52 % du β -hydroxyester désiré **159** mais cela a entraîné l'apparition des sous-produits **162** et **163** correspondant respectivement aux composés **155** et **159** transestérifiés (entrée 2).



Schéma 122 : Sous-produits de l'hydrogénation asymétrique

Face à ces résultats, nous avons décidé de changer de catalyseur. Pour cela, nous avons employé un catalyseur d'Ikariya-Mashima **160**, préparé au laboratoire avec le (*R*)-MeO-BIPHEP. Un essai dans des conditions similaires à celles utilisées par Fürstner^[54] au cours de la synthèse des salicylihalamides A et B (1 % de catalyseur, 25°C, 80 bar, 6 h) a permis d'isoler le β-hydroxyester **159** avec un rendement de 15 %, la conversion étant incomplète (entrée 3).

Nous avons ensuite utilisé 1 % du catalyseur d'Ikariya-Mashima **161**, préparé au laboratoire avec le (*R*)-SYNPHOS^[142b] pendant 23 h, à 25°C sous une pression de dihydrogène de 80 bar. Le β-hydroxyester **159** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 68 % et un excellent excès diastéréoisomérique de 98 %, la conversion s'avérant elle-aussi incomplète (entrée 4).

Pour améliorer la conversion, nous avons alors augmenté la quantité de catalyseur à 4 %. Nous avons ainsi obtenu le β-hydroxyester **159** avec un rendement de 94 % et un excellent excès diastéréoisomérique de 99 % (entrée 5).

En résumé, en présence de 4 % du catalyseur d'Ikariya-Mashima-(R)-SYNPHOS 161, l'hydrogénation asymétrique du β-cétoester 155 à 25°C, sous une pression de dihydrogène de 80 bar, pendant 22 h dans le méthanol conduit au β-hydroxyester 159 avec un très bon rendement de 94 % et un excellent excès diastéréoisomérique de 99 %.

La fonction hydroxyle du composé **159** est ensuite protégée par un groupement MOM par action du chlorure de méthoxyméthyle en présence de diisopropyléthylamine, avec un rendement de 82 %^[143] (Schéma 123).

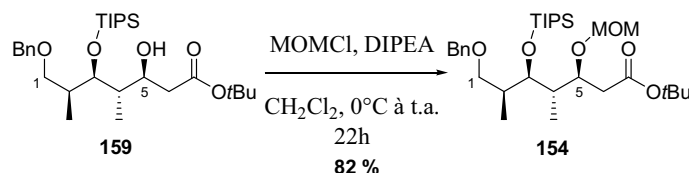


Schéma 123

Nous avons ainsi introduit le quatrième centre stéréogène du fragment C¹-C⁷ (en position C⁵) avec un très bon excès diastéréoisomérique.

[142b] Jeulin, S. ; Champion, N. ; Dellis, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2005**, 3666-3671.

[143] Stork, G. ; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275-1276.

II.D.2.b. Synthèse du fragment C¹-C⁷

Pour rappel, nous avons pour le moment introduit les quatre centres stéréogènes du fragment C¹-C⁷. Il nous reste maintenant à fonctionnaliser le composé **154** afin de pouvoir obtenir la lactone C¹-C⁷ (Schéma 124).

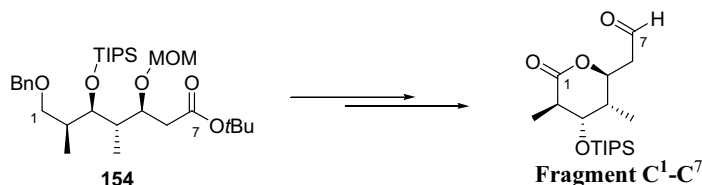


Schéma 124

Dans un premier temps, l'ester *tert*-butylique **154** est réduit en l'alcool primaire **164**.^[144] L'utilisation de DIBAL-H permet d'obtenir cet alcool avec un rendement de 60 %. L'emploi d'un excès de ce réactif et l'élévation de la température ne permettent pas d'augmenter la proportion en alcool. Néanmoins, l'utilisation de tétrahydroaluminate de lithium, réducteur plus fort, permet d'obtenir l'alcool **164** avec un rendement de 97 % (Schéma 125).

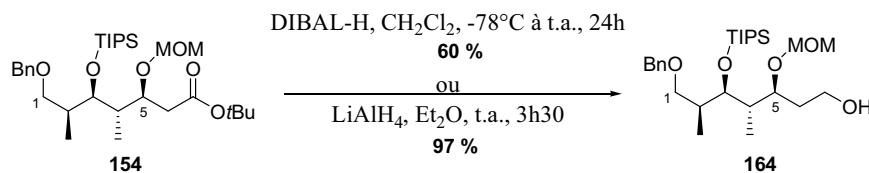


Schéma 125

L'alcool primaire **164** en position C⁷ est alors protégé temporairement par un groupement acétate avec un rendement de 99 %. A ce stade, les quatre fonctions hydroxyles sont donc protégées par quatre groupements différents (benzyle, triisopropylsilyl, méthoxyméthyle et acétate). Le groupement benzyle est ensuite le premier à être enlevé sélectivement et de façon quantitative dans des conditions standard d'hydrogénolyse pour conduire à l'alcool **166** (Schéma 126).

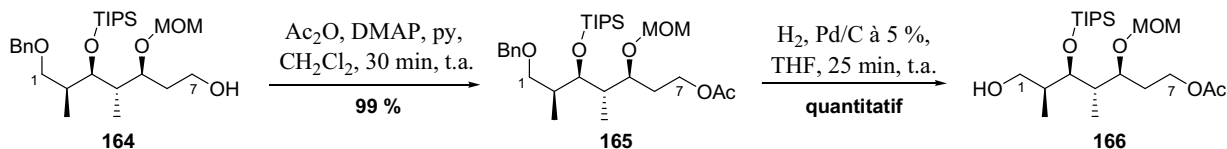


Schéma 126

La formation d'une lactone à 6 chaînons étant thermodynamiquement favorisée, nous avons choisi de convertir l'alcool **166** en un ester méthylique en passant intermédiairement par un acide

[144] Holson, E. B. ; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3719-3722.

carboxylique.^[145,146] L'ester **167** est ainsi synthétisé avec un rendement de 76 % pour ces deux étapes (Schéma 127).

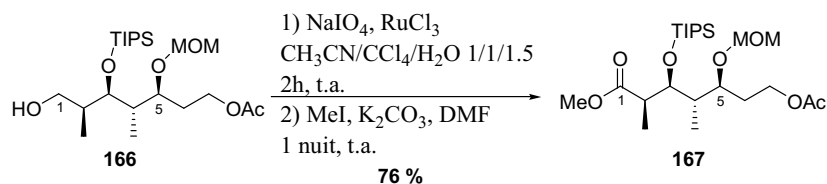


Schéma 127

La fonction carbonylée étant introduite, il reste à déprotéger sélectivement l'hydroxyle en position C⁵ afin d'effectuer la lactonisation sur le composé **168**. Cependant, si la lactonisation est réalisée, il peut y avoir un risque d'ouverture de la lactone ou de β-élimination du groupement OTIPS lors de l'hydrolyse de l'acétate du composé **169**.

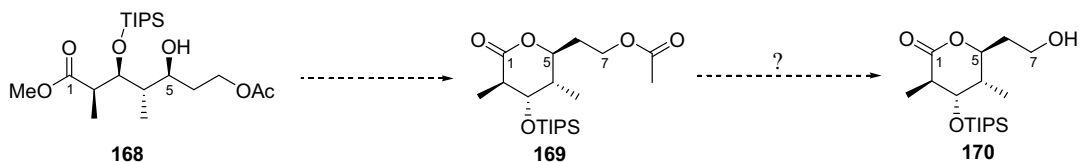


Schéma 128

C'est pourquoi nous avons choisi de déprotéger préalablement l'hydroxyle portant le groupement acétate en position C⁷ avant l'hydroxyle en position C⁵ pour réaliser la lactonisation. L'hydrolyse du groupement acétate^[147] conduit à l'alcool primaire **171** avec un rendement de 84 % (Schéma 129).

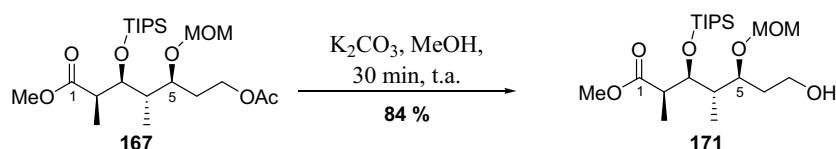


Schéma 129

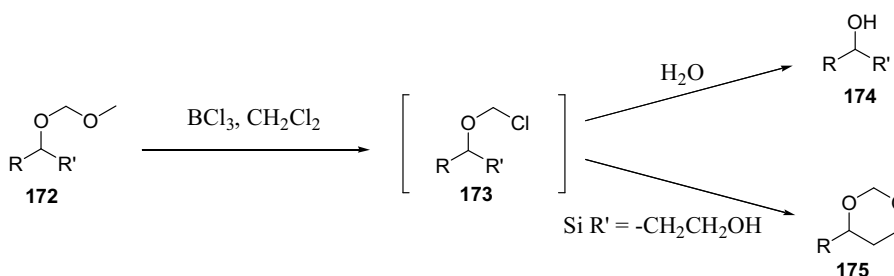
Concernant l'hydrolyse du groupement MOM, elle se fait en général en présence d'un acide de Lewis, comme le trichlorure de bore.^[148] Le mécanisme passe alors par un intermédiaire chloré **173** qui est incompatible avec la présence d'un alcool primaire voisin. En effet, une réaction parasite de substitution du chlore par l'alcool primaire peut avoir lieu dans le même temps et conduire à un acétal **175** avant même l'hydrolyse de l'intermédiaire (Schéma 130).

[145] Stauffer, C. S. ; Bhaket, P. ; Fothergill, A. W. ; Rinaldi, M. G. ; Datta, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9991-9997.

[146] Haddad, M. ; Larchevêque, M. *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 4231-4237.

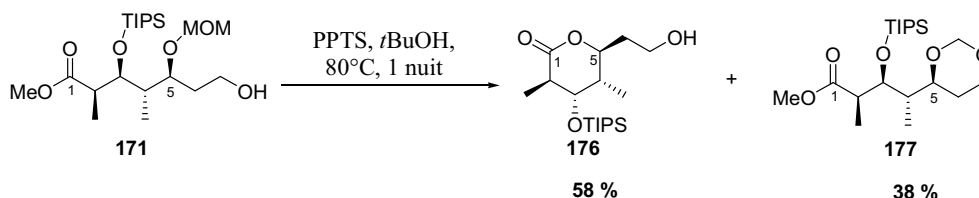
[147] Barrero, A. F. ; Herrador, M. M. ; Quílez del Moral, J. F. ; Arteaga, P. ; Arteaga, J. F. ; Piedra, M. ; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304.

[148] Goff, D. A. ; Harris, R. N. ; Bottaro, J. C. ; Bedford, C. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4711-4714.

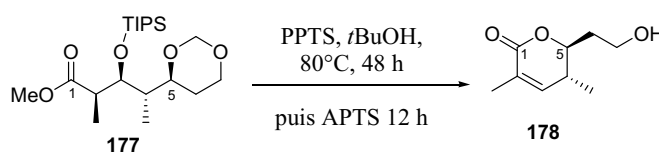


En conséquence, afin d'éviter cette réaction parasite, d'autres conditions ont été testées afin de déprotéger le groupement MOM.^[149] L'emploi du PPTS dans le *tert*-butanol^[150] a finalement été retenu, ces conditions permettant également la lactonisation.

En présence de PPTS au reflux du *tert*-butanol pendant une nuit, l'hydroxyester **171** conduit à 58 % de la lactone désirée **176** et à 38 % de l'acétal **177** (Schéma 131).



Etant donné qu'il est possible de déprotéger un acétal en milieu acide, nous avons réengagé **177** avec du PPTS dans les mêmes conditions mais aucune trace de lactone n'a pu être observée. L'ajout d'un acide plus fort, l'APTS, a permis la lactonisation désirée mais également l'élimination de l'éther silylé conduisant au composé **178** (Schéma 132).



Au vu de la faible quantité de substrat présente à ce stade, ces deux réactions n'ont pas pu être optimisées pour le moment.

La fonction alcool primaire de la lactone **176** est enfin oxydée en l'aldéhyde **C¹-C⁷** dans des conditions standard avec du periodinane de Dess-Martin avec un rendement non optimisé de 69 % (Schéma 133).

[149] Méthodes générales de déprotection d'un MOM : Greene, T. W. ; Wuts P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{ème} édition, **1999**, 29-33.

[150] Blume, T. ; Gutzzeit, M ; Kuhnke J. ; Zorn, L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1837-1839.

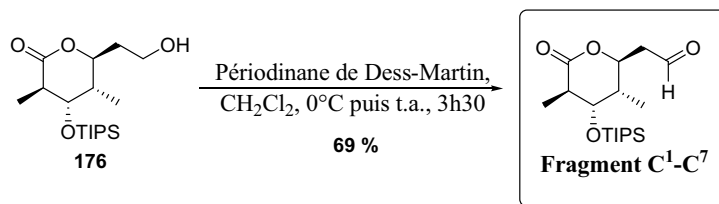


Schéma 133

Nous avons cependant observé une isomérisation partielle du centre stéréogène en position C⁵ due à un processus d'ouverture/fermeture de la lactone.

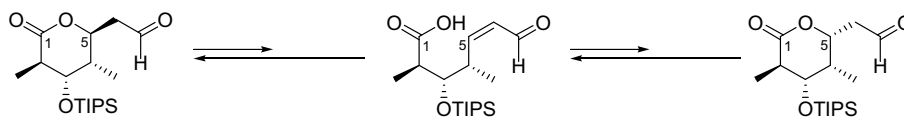


Schéma 134

Etant donné cette isomérisation, il faudra à l'avenir comme Paterson^[89b] l'a fait dans sa synthèse, conserver la lactone sous sa forme précédente **176** puis enchaîner l'étape d'oxydation et le couplage avec l'autre fragment rapidement afin de limiter ce processus de racémisation.

*En résumé de cette partie, la lactone C¹-C⁷ (fragment A) a été synthétisée à l'échelle de 100 mg en 14 étapes à partir du précurseur commun **141**, avec un rendement de 13.9 % (Schéma 135). Quelques étapes restent cependant encore à optimiser en vue du couplage.*

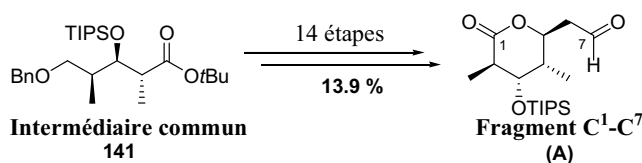


Schéma 135

II.E. Synthèse du fragment B

II.E.1. Schéma rétrosynthétique

Comme le fragment A précédemment étudié, le fragment B peut être synthétisé à partir de l'intermédiaire commun **141** via l'aldéhyde **179** (Schéma 136).

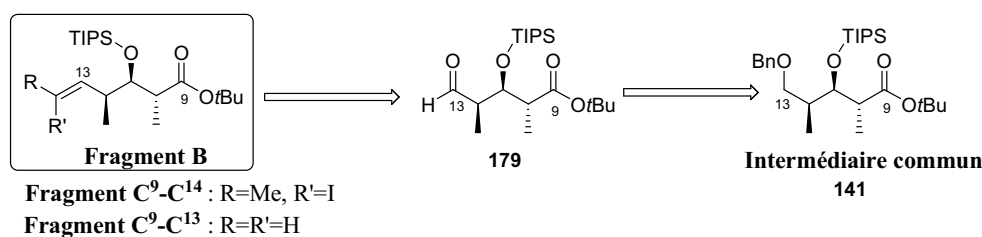


Schéma 136

Les trois centres stéréogènes du fragment B étant déjà présents dans l'aldéhyde **179**, la difficulté synthétique dans ce cas est la fonctionnalisation de l'aldéhyde **179**, soit pour introduire la double liaison carbone-carbone trisubstituée de stéréochimie *Z* en position C¹³, soit pour introduire la double liaison carbone-carbone en position C¹³ et l'acide carboxylique en position C⁹.

Le fragment C⁹-C¹⁴ nécessaire pour réaliser un couplage de Suzuki pourrait ainsi être synthétisé à partir de l'aldéhyde **179** par une réaction de Zhao-Wittig^[151] pour former l'iodure vinylique trisubstitué de stéréochimie *Z*.

Le fragment C⁹-C¹³ nécessaire pour réaliser la réaction d'estérification puis de métathèse pourrait quant à lui être synthétisé à partir de ce même aldéhyde **179** par une réaction de Wittig suivie d'une hydrolyse de l'ester *tert*-butylique en acide carboxylique.

Enfin, l'aldéhyde **179** pourrait être obtenu à partir de l'intermédiaire commun **141** par simple oxydation de l'alcool primaire en position C¹³.

II.E.2. Synthèse du fragment C⁹-C¹⁴

II.E.2.a. Synthèse du fragment C⁹-C¹⁴ par une réaction de Zhao-Wittig

➤ Préparation de l'aldéhyde **179**

Afin de synthétiser l'aldéhyde **179**, l'alcool benzylique est déprotégé par hydrogénolyse de l'intermédiaire commun **141**. Si la réaction est réalisée dans l'éthanol^[152], 64 % de l'alcool désiré **180** est isolé ; les 34 % restants correspondent à la lactone **181** obtenue par une lactonisation entre l'alcool primaire libéré en position C¹³ et l'ester *tert*-butylique (Schéma 137).

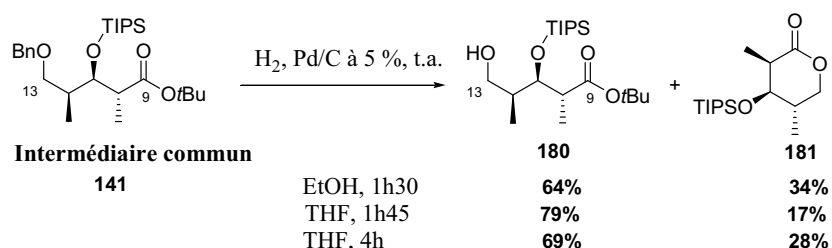


Schéma 137

Il a été montré que le solvant a un effet sur la cinétique de la réaction d'hydrogénolyse du groupement benzylique.^[153] En effet, la réaction est plus rapide dans le THF que dans un solvant alcoolique.

[151] Chen, J. ; Wang, T. ; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2827-2828.

[152] Heathcock, C. H. ; Ratcliffe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1746-1757.

[153] Greene, T. W. ; Wuts P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{ème} édition, **1999**, 79.

Nous avons donc réalisé la réaction dans le THF à la place de l'éthanol. Au bout de 1h45, 79 % de l'alcool **180** et 17 % de la lactone **181** ont ainsi pu être isolés. Il est à noter que pour un temps de réaction de 4h, la proportion en lactone augmente (Schéma 137).

La fonction hydroxyle libre est ensuite oxydée avec du périodinate de Dess-Martin^[141] pour conduire à l'aldéhyde **179** avec un rendement de 83 % (Schéma 138).

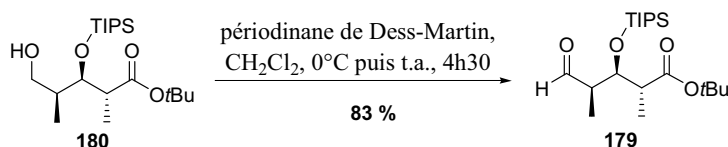


Schéma 138

➤ Réaction de Zhao-Wittig

La dernière étape dans la synthèse du fragment C⁹-C¹⁴ est une variante de la réaction d'oléfination de Wittig mise au point par l'équipe de Zhao.^[151] Cette méthode, très utile en synthèse totale pour l'introduction de motifs alcènes trisubstitués de configuration Z, a été utilisée, comme nous l'avons vu dans la partie précédente, par Smith, Marshall et le groupe Novartis pour leur synthèse respective du (+)-discodermolide. Elle permet de transformer un aldéhyde en un iodure vinylique trisubstitué de configuration Z (Schéma 139) et nous l'avons donc appliquée à l'aldéhyde **179**.

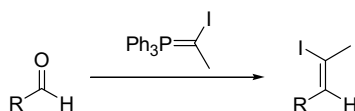


Schéma 139 : Réaction de Zhao-Wittig

L'ylure de phosphore nécessaire à la réaction de Zhao-Wittig est produit par déprotonation par l'hexaméthylidisilylamidure de sodium du sel de phosphonium **183**, lui-même engendré *in situ* par iodation en α du phosphore de l'iodure d'éthyltriphenyl-phosphonium **182** (Schéma 140).

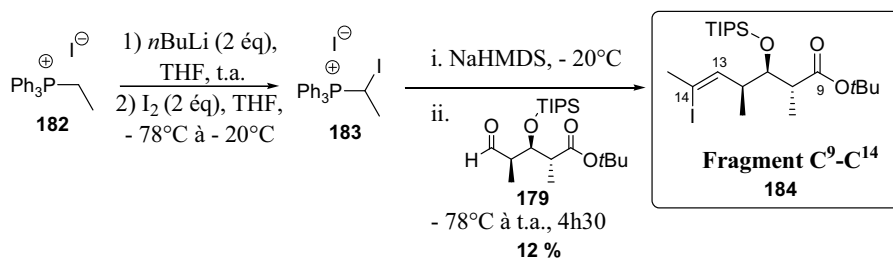


Schéma 140

La réaction de l'ylure de phosphore ainsi préparé sur l'aldéhyde **179** permet de synthétiser l'iodure vinylique **184** avec un rendement faible de 12 %.^[154] Faut de temps, cette réaction n'a pu être optimisée. Cependant, cette réaction d'oléfination est connue pour être délicate, les rendements étant inférieurs à 50 % et en général compris entre 25 et 30 %.^[105c]

L'équipe de Smith est la première, lors de la synthèse du discodermolide, à avoir rencontré des problèmes avec cette réaction, et ce dès la première génération en 1995.^[81] Les rendements généralement compris entre 40 et 46 % conduisent à l'iodure vinylique avec des rapports *Z* : *E* compris entre 8 : 1 et 17 : 1. Smith a également publié une étude plus approfondie des sous-produits engendrés lors de cette réaction.^[155] Ainsi, outre l'iodure vinylique **187** issu de la réaction sur l'aldéhyde **186**, les époxydes **188** et **189** peuvent être caractérisés (Schéma 141).

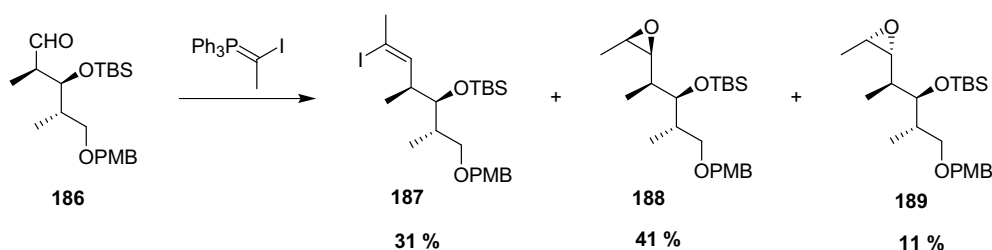


Schéma 141 : Réaction de Zhao-Wittig réalisée par Smith lors de la synthèse du discodermolide

L'équipe de Marshall^[78b], qui a aussi employé cette réaction pour sa synthèse, n'a pas obtenu de meilleurs résultats. La réaction menée sur l'aldéhyde **190** a permis d'obtenir le produit désiré (*Z*)-**191** avec un rendement de 40 %, pour un rapport *Z* : *E* de 85 : 15. L'équipe de Marshall a également pu isoler deux sous-produits lors cette réaction, d'une part l'iodure vinylique de stéréochimie *E* (*E*)-**191**, et d'autre part l'aldéhyde conjugué **192**, issu de la β -élimination du groupement OMOM (Schéma 142).

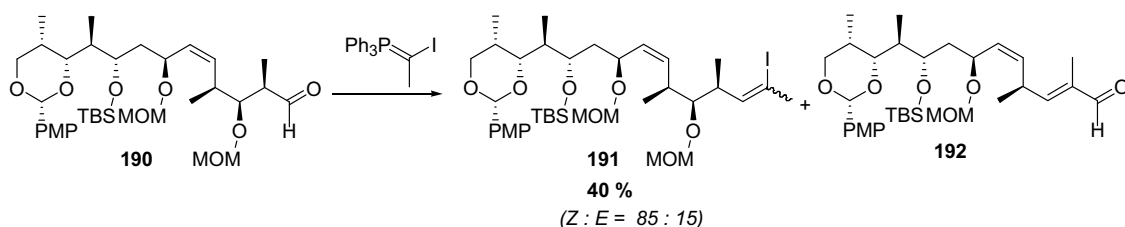


Schéma 142

[154] La réaction proprement dite n'a pas été testée sur l'aldéhyde mais sur son énantiomère issu de la synthèse du Dolabélide A. En effet, nous possédions trop peu de composé **179** au moment des essais de réaction d'oléfination et nous avons donc préféré la mettre au point sur l'énantiomère **185** avant de la transposer à **179**. Pour plus de cohérence, les résultats de la partie théorique sont présentés avec **179**, alors que la partie expérimentale présente le protocole exact de la réaction effectuée avec le substrat **185**.

[155] Harimoto, H. ; Kaufmann, M. D. ; Kobayashi, K. ; Qiu, Y. ; Smith, A. B. *Synlett*, **1998**, 765-767.

Enfin, les équipes de Marshall et de Smith ont également observé la formation significative de l'alcène non iodé, issu de la réaction de Wittig entre l'ylure de phosphore non iodé et le substrat, ce qui prouve que le diiode n'est pas entièrement incorporé dans le sel de phosphonium lors de la première étape (Schéma 145).

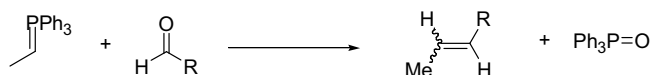


Schéma 143 : Sous-produits de la réaction de Zhao-Wittig si l'ylure de phosphore n'est pas iodé

Toutes ces observations ont été reprises et confirmées par le groupe Novartis lors de la synthèse de l'iodure vinylique *Z* trisubstitué à grande échelle.

En résumé, le fragment C⁹-C¹⁴ a été synthétisé en 3 étapes à partir de l'intermédiaire commun **141**, avec un rendement global de 7.8 %. Ce mauvais rendement, essentiellement dû à la réaction de Zhao-Wittig, reste cependant à optimiser (Schéma 144).

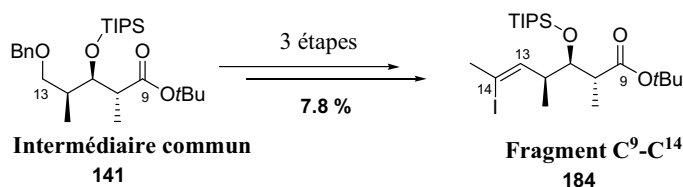


Schéma 144

II.E.2.b. Nouvelles approches synthétiques du fragment C⁹-C¹⁴

Ne pouvant nous satisfaire du faible rendement de la réaction de Zhao-Wittig et de la présence de ses nombreux sous-produits en vue de la synthèse totale du (+)-discodermolide, nous avons envisagé d'autres approches synthétiques pour obtenir le motif vinyliodure trisubstitué de stéréochimie *Z*.

➤ Approches envisagées

Le motif visé pourrait provenir soit de l'oléfine dibromée **193** via une réaction de Tanino-Miyashita, soit d'un alcyne disubstitué **194** via une réaction d'hydrozirconation (Schéma 145).

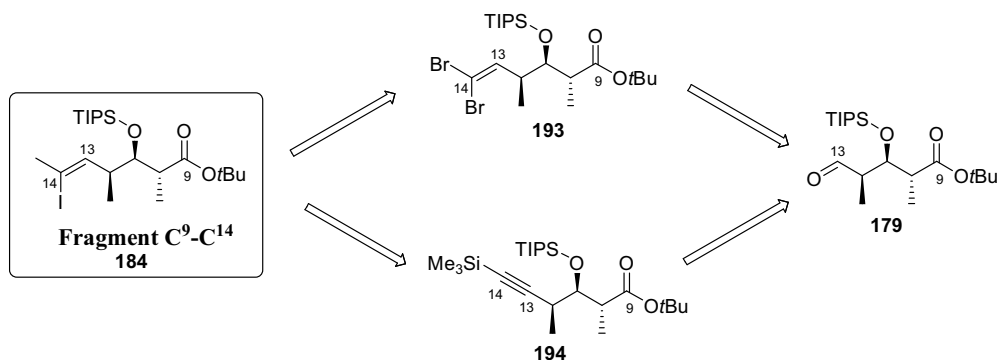


Schéma 145

Le composé dibromé **193** et l'alcyne **194** pourraient quant à eux être synthétisés à partir de l'aldéhyde **179** précédemment utilisé lors de la réaction de Zhao-Wittig.

➤ Réaction de Tanino-Miyashita

Tanino-Miyashita^[156] ont décrit récemment la préparation d'iodures vinyliques trisubstitués **196** à partir de dibromooléfines **195** en utilisant un méthylcuprate (Schéma 146).

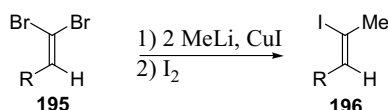


Schéma 146 : Réaction de Tanino-Miyashita

Le mécanisme de cette réaction permet de justifier la sélectivité observée. Tout comme lors de la réaction d'un cuprate avec un dérivé du 1,1-dihalocyclopropane entraînant la formation stéréosélective des espèces cyclopropylcuprate *endo* (Schéma 147), le vinylicuprate intermédiaire **198** de stéréochimie *Z* est obtenu.

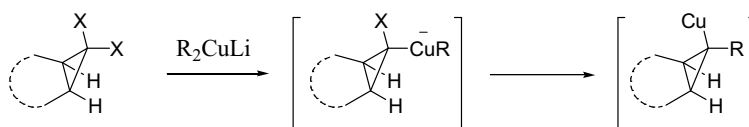


Schéma 147

En effet, dans un premier temps, un échange brome-cuivre conduisant à un intermédiaire α -halocuprate **197** est réalisé du côté le moins encombré. Une migration du cuivre, à la place du second atome de brome, conduit ensuite au vinylicuprate intermédiaire **198**. Sa neutralisation avec du diiode permet enfin d'obtenir l'iodure vinylique trisubstitué souhaité **196** (Schéma 148).

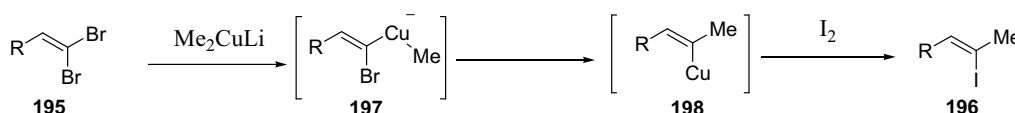


Schéma 148 : Mécanisme de la réaction de Tanino-Miyashita

Afin d'évaluer la réaction de Tanino-Miyashita, nous avons réalisé des essais sur un substrat test **199** avec différentes sources de cuivre (Schéma 149). La réaction conduit alors à la formation de l'iodure vinylique désiré **200** et à de nombreux sous-produits difficiles à séparer.

[156] Tanino, K. ; Arakawa, K. ; Satoh, M. ; Iwata, Y. ; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 861-864.

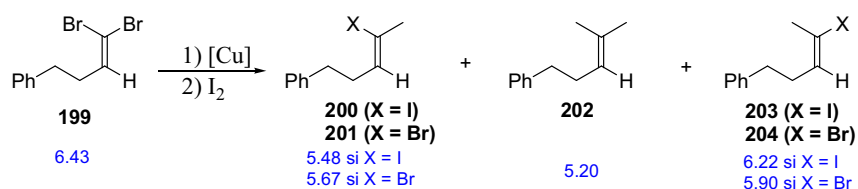


Schéma 149 : Réaction de Tanino-Miyashita sur le substrat test (en bleu, les déplacements chimiques en ppm des protons éthyléniques des différentes espèces en RMN ^1H dans le CDCl_3)

Si l'on modifie légèrement le mécanisme postulé par Tanino et Miyashita, on peut justifier la formation des nombreux sous-produits observés. Après une addition oxydante du cuivre dans la liaison carbone-brome la plus dégagée puis une migration du cuivre à la place du second atome de brome, le vinylcuprate **198** peut être obtenu. Si ce vinylcuprate intermédiaire **198** est piégé avec du diiode, il conduit à l'iodure vinylique correspondant **200** de stéréochimie *Z*. Cependant, si l'élimination réductrice du cuivre a lieu avant le piégeage par du diiode, l'oléfine diméthylée **202** ou le bromure vinylique **201** de stéréochimie *Z* sont alors obtenus.

D'autre part, si l'addition oxydante se fait dans l'autre liaison carbone-brome, l'iodure **203** ou le bromure vinylique trisubstitué **204** de stéréochimie *E* sont alors obtenus (Schéma 150).

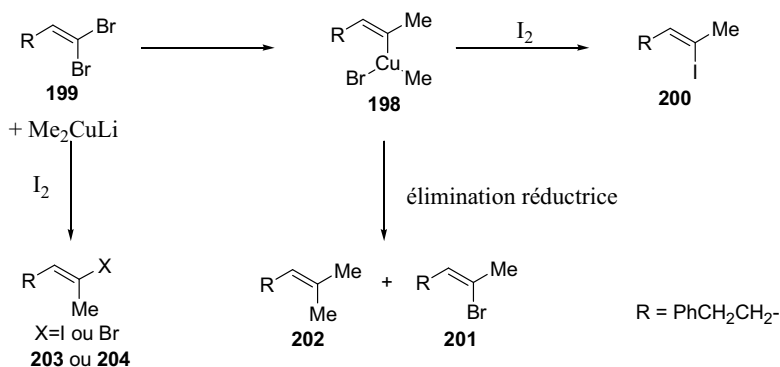


Schéma 150 : Justification des sous-produits observés lors de la réaction de Tanino-Miyashita

Différents essais ont donc été réalisés sur notre substrat modèle, les résultats figurent dans le tableau suivant (Tableau 5).

Tableau 5 : Conditions opératoires utilisées lors de la réaction de Tanino-Miyashita

entrée	1) cuprate	2) I_2 (-40°C puis t.a.)	$\text{Br}-\text{C}(\text{Br})=\text{H}$ 199	$\text{I}-\text{C}(\text{Me})=\text{H}$ 200	$\text{Me}-\text{C}(\text{Me})=\text{H}$ 202	$\text{Me}-\text{C}(\text{I})=\text{H}$ 204	$\text{Br}-\text{C}(\text{Me})=\text{H}$ 201:203
1	Me_2CuLi (1.5 éq), -80°C à -40°C , 2 h ;	I_2 (6 éq), THF, 1h15	54 %	8 %	38 %		
2	Me_2CuLi (3 éq), -80°C à -40°C , 1 h ;	I_2 (6 éq), Et_2O , 1h	34 %	34 %	23 %	4 %	5 %
3	$\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$ (3 éq), -80°C à -40°C , 1 h ;	I_2 (6 éq), Et_2O , 1h15	58 %	8 %	30 %		5 %
4	Me_2CuLi (6 éq), -80°C à -40°C , 2 h ;	I_2 (13 éq), THF, 1h30		38 %	46 %	5 %	10 % (<i>Z</i> : <i>E</i> =7:3)
5	Me_2CuLi (6 éq), -90°C à -75°C , 50 min ;	I_2 (13 éq), Et_2O , 1h30		49 %	27 %	12 %	10 % (<i>Z</i> : <i>E</i> =7:3)

Dans un premier temps, la réaction réalisée en présence de 1.5 équivalents de méthylcuprate et de 6 équivalents de diiode ne permet pas d'obtenir une conversion satisfaisante, 54 % du composé de départ **199** étant récupéré (entrée 1).

Nous avons ensuite doublé la quantité de méthylcuprate afin de consommer totalement le produit de départ **199**. Même dans ces conditions, la conversion n'est pas totale et le produit **199** est récupéré en quantité importante (34 %). L'iodure vinylique (*Z*) désiré **200** est obtenu avec un rendement de 34 %. Cependant 23 % de l'oléfine diméthylée **202** est également formée (entrée 2).

Nous avons ensuite remplacé le méthylcuprate par un cuprate plus réactif, le méthylcyanocuprate^[157]. Avec 3 équivalents de méthylcyanocuprate, seulement 8 % de l'iodure vinylique **200** sont obtenus pour 30 % de l'oléfine diméthylée **202** et 58 % du composé de départ **199** (entrée 3).

Nous avons ensuite utilisé 6 équivalents de méthylcuprate. Dans ce cas, la conversion est totale et la réaction conduit à 38 % de l'iodure vinylique désiré **200**, 46 % du composé diméthylé **202** et 7 % du bromure vinylique *Z* **201** (entrée 4). Nous avons également constaté la présence de 8 % des halogénures vinyliques **203** et **204** de stéréochimie *E*.

Nous avons ensuite essayé d'augmenter la proportion en faveur des halogénures désirés de stéréochimie *Z*. Pour ce faire, la réaction est réalisée à froid, en dessous de -80°C sur une période plus courte (entrée 5). Nous avons alors obtenu un mélange constitué de 56 % des halogénures vinyliques de stéréochimie *Z* (**200** et **201**), 27 % du composé diméthylé **202**, mais encore 15 % des halogénures vinyliques de stéréochimie *E* (**203** et **204**).

Ces dernières conditions donnant les meilleurs résultats, nous les avons appliquées sur le substrat nécessaire à la synthèse du fragment C⁹-C¹⁴ du (+)-discodermolide. Celui-ci est préparé à partir de l'aldéhyde **179** qui est tout d'abord converti en la dibromooléfine **193**.^[154]

En l'absence de triéthylamine, la dibromooléfine **193** n'est obtenue qu'avec un rendement de 20 %, le produit d'élimination de l'éther silylé **205** étant alors très majoritaire (Schéma 151).

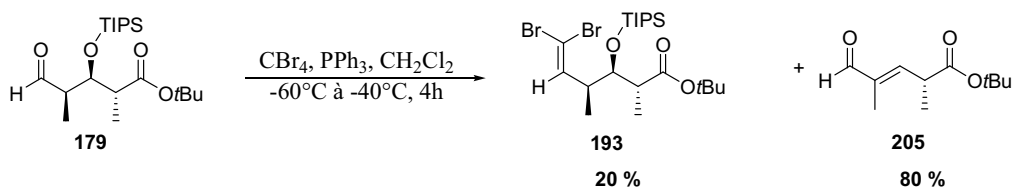


Schéma 151

[157] Lipshutz, B. H. ; Sharma, S. ; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4032-4034.

Il est à noter que la réaction réalisée par Baker^[158] sur un substrat similaire **206** n'a pas engendré cette réaction parasite (Schéma 152). Il semblerait donc que dans notre cas, la présence de l'ester *tert*-butylique ou bien la nature du groupement silylé, ici le TIPS, soient à l'origine de la formation de ce sous-produit.

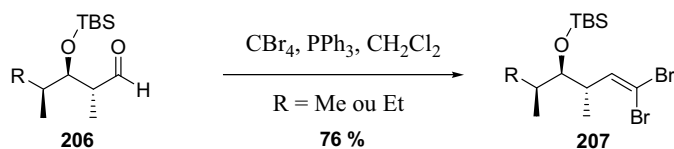


Schéma 152 : Bromation de l'aldéhyde réalisée par le groupe de Baker

L'emploi d'une base^[159] est alors envisagée. Ainsi en présence de triéthylamine, seul le composé dibromé **193** est isolé avec un rendement de 84 % (Schéma 153).

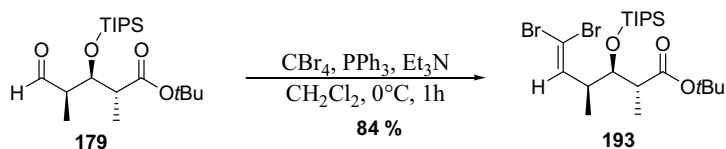


Schéma 153

L'addition du méthylcuprate^[160] est ensuite réalisée sur le substrat dibromé **193** et conduit à un mélange constitué de trois composés **184**, **208**, **209** caractérisés par le déplacement chimique de leurs protons éthyléniques (Schéma 154).

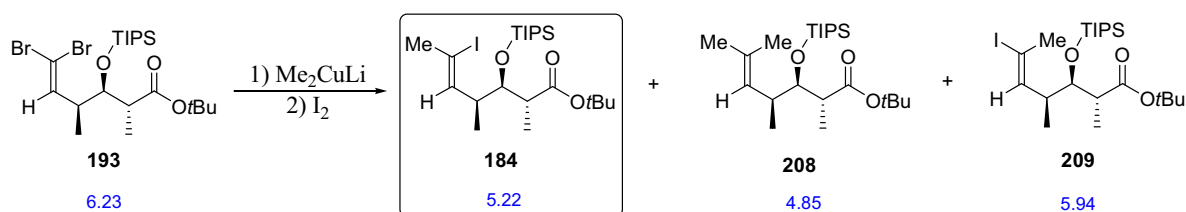


Schéma 154 : Réaction de Tanino-Miyashita (en bleu, les déplacements chimiques en ppm des protons éthyléniques des différentes espèces en RMN ¹H dans le CDCl₃)

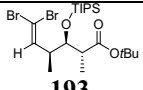
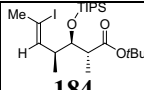
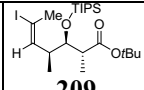
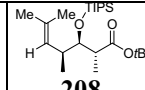
Les résultats obtenus au laboratoire pour la réaction de Tanino-Miyashita à partir du substrat dibromé **193** dans différentes conditions avec le méthylcuprate figurent dans le tableau suivant (tableau 6).

[158] Baker, R. ; Head, J. C. ; Swain, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1988**, 85-97.

[159] a) Et₃N : Ramachandran, P. V. ; Srivastava, A. ; Hazra, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *9*, 157-160. b) K₂CO₃ : Roethle, P. A. ; Chen, I. T. ; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960-8961. c) 2.6-lutidine : Langville, N. F. ; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3203-3206.

[160] Roethle, P. A. ; Chen, I. T. ; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960-8961.

Tableau 6 : Conditions opératoires utilisées lors de la réaction de Tanino-Miyashita

entrée	1) cuprate	2) I ₂ (t.a.)	 193	 184	 209	 208
1	Me ₂ CuLi (6 éq), Et ₂ O, -90°C à -80°C, 40 min;	I ₂ (13 éq), THF, 50 min	38 %	25 %	20 %	16 %
2	Me ₂ CuLi (6 éq), Et ₂ O, -90°C à -60°C, 1h;	I ₂ (12 éq), THF, 3h		46 %	34 %	17 %
3	Me ₂ CuLi (3 éq), Et ₂ O, -90°C à -60°C, 1h;	I ₂ (6 éq), THF, 45 min	43 %	46 %	11 %	
4	Me ₂ CuLi (4.5 éq), Et ₂ O, -90°C à -70°C, 1h;	I ₂ (9 éq), THF, 45 min	13 %	72 %	14 %	

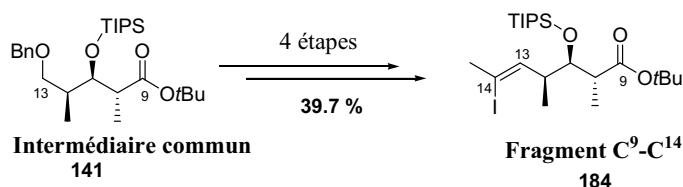
En opérant à -80°C avec 6 équivalents de méthylcuprate, la réaction conduit à 45 % des iodures vinyliques **184** et **209** avec une très mauvaise sélectivité ($Z/E = 1.25/1$) et à 38 % de l'oléfine de départ **193** (entrée 1).

Lorsqu'on augmente la température jusqu'à -60°C pour la formation du vinylicuprate, l'iodure désiré **184** est obtenu avec un rendement de 46 % accompagné de 34 % de l'isomère (*E*) **209** ainsi que de 17 % de l'oléfine diméthylée **208** (entrée 2).

L'augmentation de la température lors de l'ajout du méthylcuprate permettant d'obtenir une consommation totale du produit de départ, nous avons ensuite réalisé la réaction à -60°C en diminuant la quantité de méthylcuprate à 3 équivalents (entrée 3). Cependant, dans ces conditions, il reste 43 % de la dibromooléfine **193**, l'iodure vinylique **184** étant obtenu avec un rendement de 57 % ($Z/E = 4.6/1$).

Le meilleur résultat est obtenu en utilisant 4.5 équivalents de méthylcuprate puisque l'iodure vinylique **184** est obtenu avec un rendement de 86 % et une sélectivité correcte ($Z/E = 5.1/1$) (entrée 4).

A travers ces essais, nous avons pu réaliser la synthèse du fragment C⁹-C¹⁴ (**184**) avec un rendement nettement supérieur à celui obtenu lors de la réaction de Zhao-Wittig (39.7 %).



➤ Hydrozirconation

Une autre méthode permettant d'accéder au motif vinyliodure est l'hydrozirconation d'un alcyne réalisée par Panek^[93,94] lors de la synthèse du (+)-discodermolide.

En effet, à partir d'un alcyne silylé **210**, une hydrozirconation régiosélective suivie d'un couplage de Negishi et d'une iododésilylation permettent l'obtention d'un iodure vinylique de stéréochimie *Z* **213** (Schéma 156).

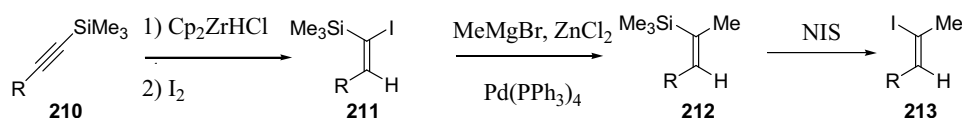


Schéma 156 : Stratégie utilisée par le groupe de Panek pour synthétiser l'iodure vinylique se stéréochimie *Z*

Nous sommes donc reparti de l'oléfine dibromée précédente **193** pour la convertir en alcyne silylé **194**. Cependant, même réalisée à froid la réaction n'a permis d'isoler que 24 % du composé **194**, le reste n'étant que des produits de dégradation (Schéma 157).

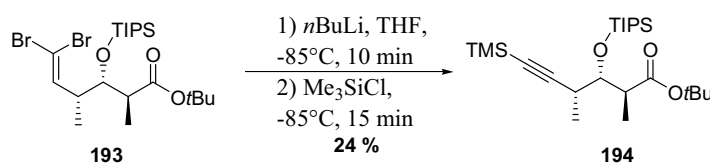


Schéma 157

Parallèlement à la synthèse de l'alcyne **194**, nous avons essayé de réaliser une hydrozirconation sur un substrat modèle. Cependant, l'hydrozirconation de l'alcyne silylé **210** a conduit avec une mauvaise conversion à un mélange de plusieurs produits dont le composé **214**. (Schéma 158/159)

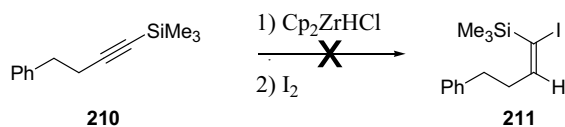


Schéma 158

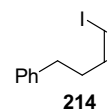


Schéma 159

L'alcyne **194** étant difficile à synthétiser et les premiers essais d'hydrozirconation menés sur l'alcyne silylé modèle **210** n'étant pas concluants, cette voie a été abandonnée.

Il est à noter que la présence de l'ester *tert*-butylique en position C⁹ est probablement à l'origine des difficultés rencontrées lors des essais de préparation du composé **193**, la présence d'un proton acide en α pouvant favoriser l'élimination du groupement OTIPS. C'est pour cette raison que nous avons choisi de reprendre la synthèse du fragment C⁹-C¹⁴ en remplaçant l'ester *tert*-butylique par un éther silylé.

II.E.2.c. Vers un nouveau fragment C⁹-C¹⁴

Le nouveau fragment C⁹-C¹⁴ **215** visé pourra ainsi être obtenu par les mêmes étapes à partir du composé **156** obtenu précédemment (Schéma 160).

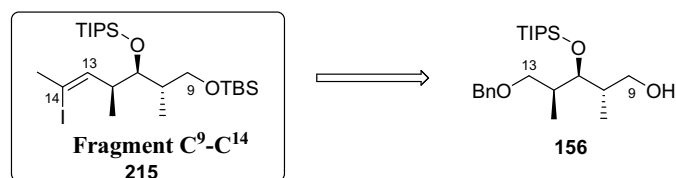


Schéma 160

Après une protection de l'alcool **156** par un groupement silylé TBS avec un rendement de 97 %, le groupement benzyle du composé **216** est enlevé par une réaction d'hydrogénolyse dans le THF avec un rendement non optimisé de 49 %. L'alcool primaire **217** est ensuite oxydé avec du périodinane de Dess-Martin et conduit à l'aldéhyde **218** avec un rendement de 96 % (Schéma 161).

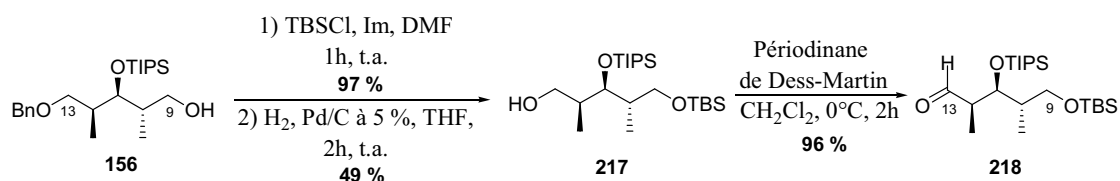


Schéma 161

Le composé **218** est ensuite mis en présence de tétrabromure de carbone et de triphénylphosphine pour conduire au produit dibromé **219**. Malheureusement en l'absence de base des produits d'élimination sont observés.

L'utilisation de carbonate de potassium comme base conduit au composé tribromé **220** avec un rendement de 61 %. Dans ces conditions, l'alcool primaire en C⁹ est libéré et substitué par un atome de brome (Schéma 162).^[161]

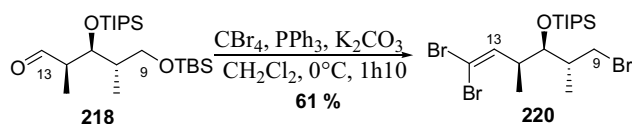


Schéma 162

L'utilisation de triéthylamine^[162] permet par contre d'obtenir le composé désiré **219** avec un rendement non optimisé de 32 % (Schéma 163).

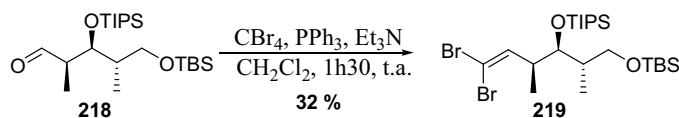


Schéma 163

Nous avons ensuite réalisé la réaction de Tanino-Miyashita sur ce substrat. L'emploi de 4.5 équivalents de méthylcuprate dans les mêmes conditions que précédemment conduit à un mélange

[161] Mattes, H. ; Benezra, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1697-1698.

[162] Ramachandran, P. V. ; Srivastava, A. ; Hazra, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 9, 157-160.

inséparable constitué de 80 % d'iodure vinylique **215/222** ($Z/E = 5/3$) et de 14 % du composé diméthylé **221** (Schéma 164). (Rapport mesuré en RMN ^1H à l'aide des déplacements chimiques des protons éthyléniques)

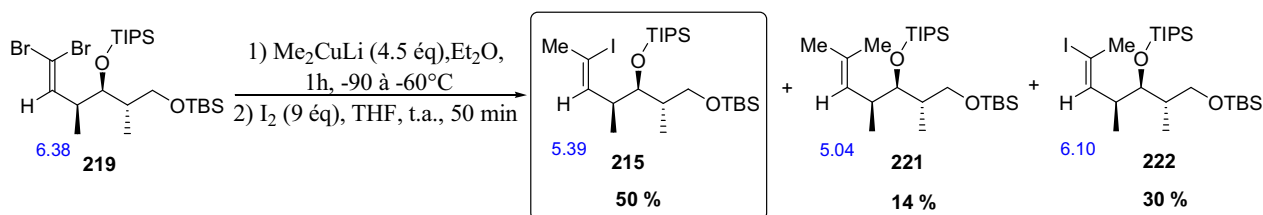


Schéma 164 : Réaction de Tanino-Miyashita (en bleu, les déplacements chimiques en ppm des protons éthyléniques des différentes espèces en RMN ^1H dans le CDCl_3)

Afin de confirmer par RMN ^1H la nature des iodures vinyliques obtenus, le mélange obtenu précédemment contenant les esters *tert*-butyliques **184/209** est réduit en alcool **223/224** et protégé par un groupement TBS **215/222** (Schéma 165).

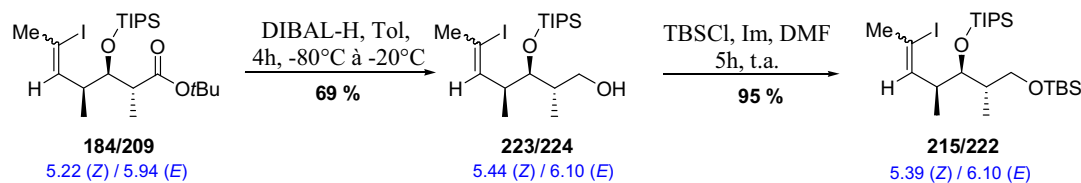


Schéma 165

*La présence de nombreux sous-produits et la non reproductibilité des résultats par rapport à ceux obtenus précédemment avec l'ester *tert*-butylique nous ont finalement conduit à abandonner cette approche en vue d'une synthèse à grande échelle.*

II.E.3. Synthèse du fragment $\text{C}^9\text{-C}^{13}$

La synthèse des iodures vinyliques trisubstitués de stéréochimie Z se révélant assez difficile, nous avons décidé de modifier notre approche et d'introduire la double liaison $\text{C}^{13}\text{-C}^{14}$ lors d'une métathèse intramoléculaire. Cette dernière réaction permet en effet lorsqu'elle a lieu dans un cycle à 14 chaînons la formation de la double liaison Z , en particulier en utilisant le catalyseur de Schrock^[163] (Schéma 166/167).

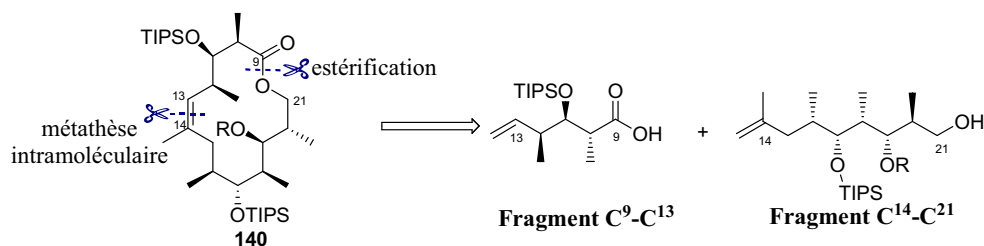


Schéma 166

[163] Xu, Z. ; Johannes, C. W. ; Hour, A. F. ; La, D. S. ; Cogan, D. A. ; Holifena, G. E. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10302-10316.

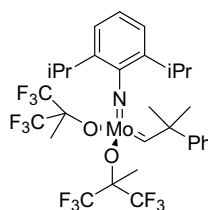


Schéma 167 : Catalyseur de Schrock

Pour synthétiser le fragment C⁹-C¹³, l'aldéhyde **179** est engagé dans une réaction de Wittig^[164] en présence de bromure de méthyltriphenylphosphonium et de *n*-butyllithium. L'oléfine **225**, substrat nécessaire à la réaction de métathèse est ainsi synthétisée avec un rendement de 90 % (Schéma 168).

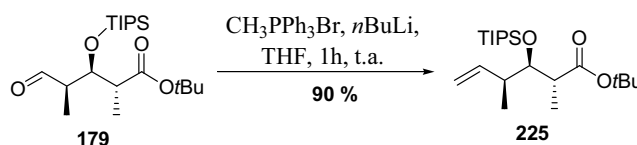


Schéma 168

Il nous reste alors à trouver les conditions^[165] pour transformer la fonction ester *tert*-butylique en acide carboxylique en évitant la racémisation en α de l'ester ou l'élimination du groupement TIPS.

L'utilisation de TFA^[166] ne permet d'isoler que très peu du produit attendu et ce probablement à cause de la déprotection du groupement silylé. L'utilisation d'hydroxyde de lithium^[167] s'est avérée également infructueuse, aucune conversion n'étant observée. Les deux principales méthodes permettant d'obtenir l'acide carboxylique en une seule étape ayant échoué, nous avons choisi de réduire l'ester en aldéhyde puis de le réoxyder en acide carboxylique.

L'ester *tert*-butylique **225** est ainsi réduit avec du DIBAL-H en un mélange constitué de 12 % de l'aldéhyde **226** et 82 % de l'alcool **227** (Schéma 169).

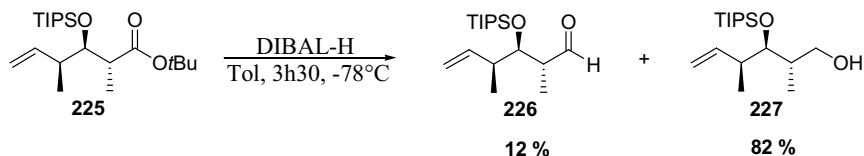


Schéma 169

[164] a) Lim, S. H. ; Curtis, M. D. ; Beak, P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 711-714. b) Fürstner, A. ; Nevado, C. ; Waser, M. ; Tremblay, M. ; Chevrier, C. ; Teplý, F. ; Aïssa, C. ; Moulin, E. ; Müller, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9150-9161.

[165] Déprotection des esters : a) Salomon, C. J. ; Mata, E. G. ; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 3691-3748. b) Greene, T. W. ; Wuts P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{ème} édition, **1999**, 377-378.

[166] Ling, T. ; Macherla, V. R. ; Manam, R. R. ; McArthur, K. A. ; Potts, B. C. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2289-2292.

[167] Kende, A. S. ; Liu K. ; Kaldor, I. ; Dorey, G. ; Koch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8258-8270.

Celui-ci est ensuite réoxydé en l'aldéhyde **227** à l'aide du périodinate de Dess-Martin dans des conditions tamponnées par de l'hydrogencarbonate de sodium^[168] avec un rendement de 93 %. Enfin l'acide carboxylique **228** est obtenu après une oxydation de l'aldéhyde dans des conditions utilisées par Paterson^[89b] avec un rendement de 96 % (Schéma 170).

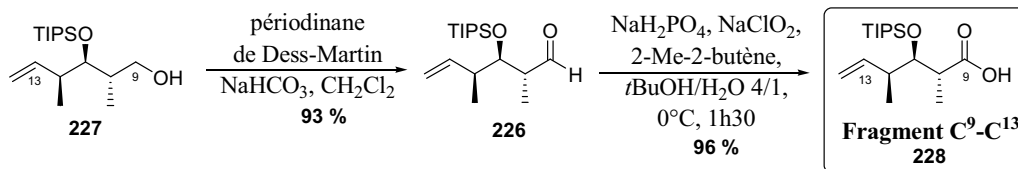


Schéma 170

En résumé, le fragment C⁹-C¹³ **228** a été obtenu en 6 étapes à partir de l'intermédiaire commun **141** avec un rendement global de 50 % (Schéma 171).

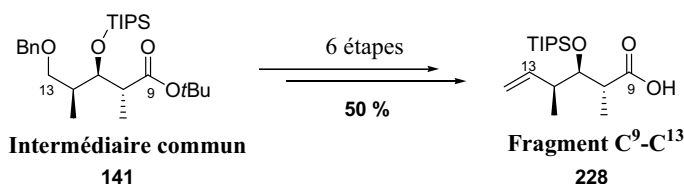


Schéma 171

II.F. Synthèse du fragment C

II.F.1. Schéma rétrosynthétique

Le fragment C du (+)-discodermolide comporte 5 centres stéréogènes contigus. La principale difficulté va donc consister à introduire successivement à partir de l'ester de Roche (*S*), deux motifs hydroxyle-méthyle, le premier de configuration *syn*, le second de configuration *anti* (Schéma 172).

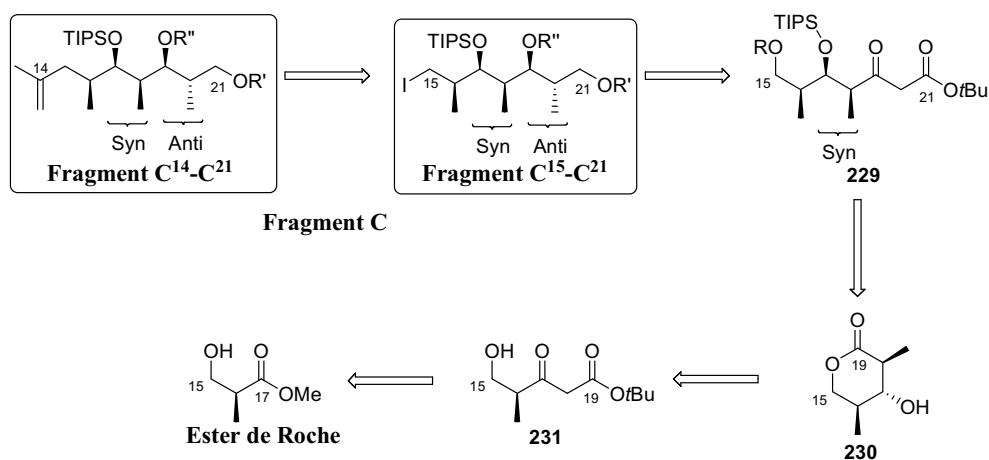


Schéma 172

[168] a) Trost, B. M. ; Harrington, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5028-5029. b) Scheerer, J. R. ; Lawrence, J. F. ; Wang, G. C. ; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8968-8969.

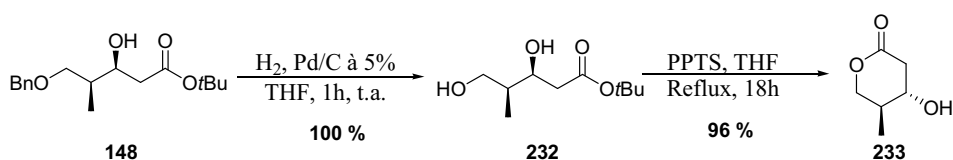
Les méthodes utilisées jusqu'à maintenant, à savoir l'hydrogénation asymétrique et la méthylation diastéréosélective, nous permettent d'obtenir des motifs hydroxyle-méthyle uniquement de configuration *anti*. L'accès au motif hydroxyle-méthyle de configuration *syn* nous a conduit à adopter une nouvelle stratégie de stéréosélection cyclique consistant à réaliser une méthylation diastéréosélective d'une β -hydroxylactone.

Nous avons envisagé deux fragments C possibles pour la synthèse du (+)-discodermolide, le fragment C¹⁴-C²¹ ou le fragment C¹⁵-C²¹ selon la stratégie utilisée. Le fragment C¹⁴-C²¹ pourrait provenir du fragment C¹⁵-C²¹ après introduction de la double liaison. Le fragment C¹⁵-C²¹, comportant le motif hydroxyle-méthyle *anti*, pourrait, quant à lui, être préparé à partir du β -cétoster 229 à l'aide d'une séquence hydrogénation asymétrique/méthylation diastéréosélective. Le composé 229 possédant le motif hydroxyle-méthyle *syn*, pourrait provenir de l'ouverture de la lactone 230 puis de son homologation. L'hydrogénation asymétrique du β -cétoster 231 suivie par une réaction de lactonisation pourrait donner le composé 230 après une méthylation diastéréosélective. Enfin, le β -cétoster 231 pourrait être obtenu par une homologation de Claisen de l'ester de Roche (*S*) (Schéma 172).

II.F.2. Synthèse du fragment C¹⁵-C²⁴

II.F.2.a. Préparation de la lactone 230

Dans un premier temps, l'hydrogénolyse de l'hydroxyester 148 en présence de palladium sur charbon dans le THF conduit de façon quantitative au dihydroxyester 232. La lactonisation de ce composé en présence PPTS au reflux du THF, permet ensuite d'obtenir la lactone 233 avec un rendement de 96 % (Schéma 173).



Les deux premiers centres stéréogènes étant contrôlés, nous avons envisagé d'introduire le troisième par une méthylation diastéréosélective. A l'inverse des cas précédents, l'objectif est d'obtenir un motif « hydroxyle-méthyle » *syn* pour la forme linéaire ce qui est équivalent à un motif « hydroxyle-méthyle » *trans* pour la forme cyclique.

La méthylation diastéréosélective^[119,169,170,171] de la lactone **233** avec de l'iodométhane conduit à la lactone α -méthylée **230** avec un rendement de 54 % et un bon excès diastéréoisomérique (e.d. > 95 %, déterminé par RMN ¹H) (Schéma 174).

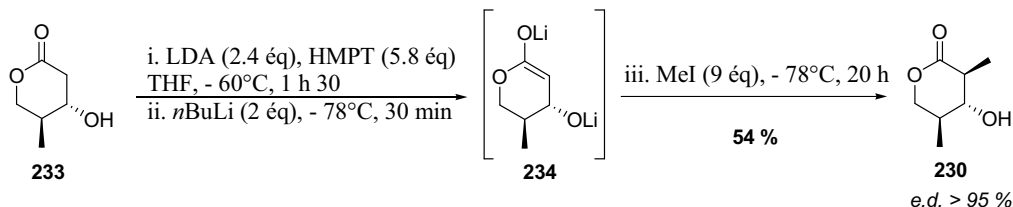


Schéma 174

L'excellente diastéréosélectivité observée peut s'expliquer par la formation de l'énolate intermédiaire **234**. Cet intermédiaire existe très majoritairement en équilibre sous deux conformations demi-chaises **234a** et **234b** (Schéma 175). Quatre approches correspondant à une attaque axiale sont envisageables, deux par conformation demi-chaise et par face de l'énolate. Les approches I et II sont défavorisées par l'interaction entre l'électrophile et l'alcoolate en β . L'approche III est quant à elle défavorisée car elle conduit, après attaque axiale de l'électrophile, à une conformation croisée très haute en énergie contrairement à la conformation chaise à laquelle l'approche IV conduit et qui correspond au diastéréoisomère **230** désiré (Schéma 175).

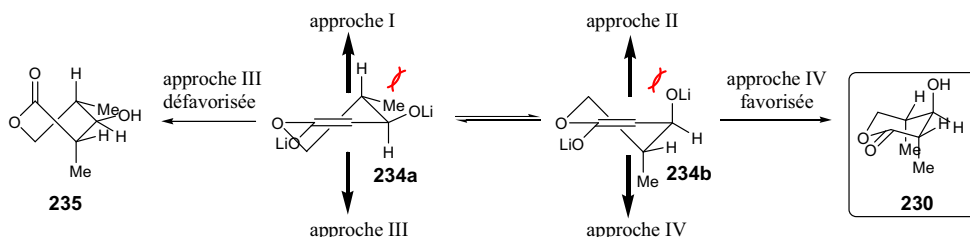


Schéma 175 : Justification de la diastéréosélectivité observée pour la méthylation diastéréosélective de la lactone

Malgré le rendement modeste de cette dernière étape, les trois premiers centres stéréogènes sont maintenant introduits proprement et avec une bonne sélectivité.

II.F.2.b. Ouverture de la lactone **230**

Les trois premiers centres stéréogènes étant introduits, la synthèse du β -hydroxyester **237** comportant deux centres stéréogènes supplémentaires avec une séquence hydroxyle-méthyle *anti*

[169] Fukui, M. ; Okamoto, S. ; Sano, T. ; Nakata, T. ; Oishi, T. *Chem. Phar. Bull.* **1990**, *38*, 2890-2892.

[170] Seebach, D. ; Chow, H.-K. ; Jackson, R. F. W. ; Sutter, M. A. ; Thaisrivongs, S. ; Zimmermann, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281-1308.

[171] Tholander, J. ; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 613-622.

pourrait être réalisée à partir du β -cétoester **229** par une séquence hydrogénation/méthylation diastéréosélective (Schéma 176).

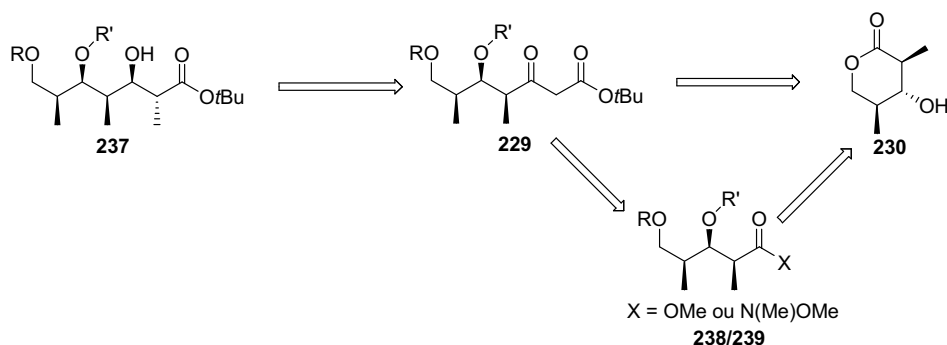


Schéma 176

Le β -cétoester **229** pourrait quant à lui provenir soit de l'homologation directe de la lactone **230** soit de l'homologation d'un dérivé carbonylé (ester méthylique **238** ou amide de Weinreb **239**) résultant lui-même de l'ouverture de la lactone **230**.

➤ Protection de l'hydroxyle par un groupement silylé

Dans un premier temps, nous avons envisagé de protéger la fonction hydroxyle sous forme d'éther silylé, avant de procéder à l'ouverture de la lactone **230**. L'utilisation du triflate de triisopropylsilyle en présence de 2,6-lutidine nous a conduit au seul produit de β -élimination **241** avec un rendement de 71 %, aucune trace du produit silylé **240** n'étant observée. Par contre, l'utilisation de chlorure de triisopropylsilyle en présence d'imidazole a permis d'obtenir **240** avec un rendement modeste de 27 %, le produit majoritaire obtenu étant là aussi **241** (Schéma 177).

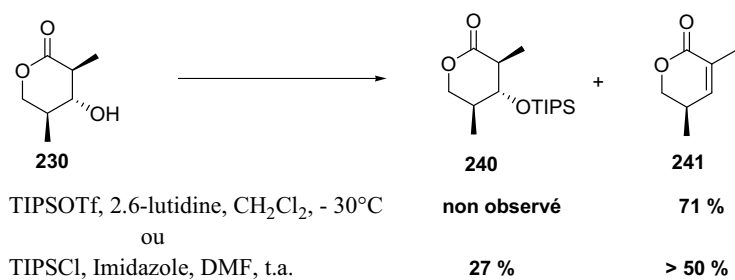


Schéma 177

➤ Homologation de Claisen de la lactone **230**

Devant la difficulté à protéger l'alcool, nous avons envisagé l'homologation directe de la lactone **230** par addition de l'anion de l'acétate de *tert*-butyle à -78°C (Schéma 178).

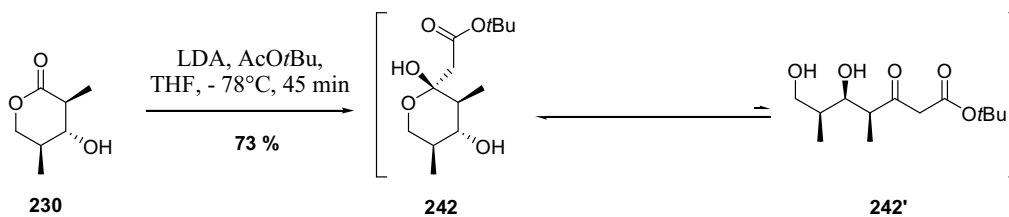


Schéma 178

Ce genre d'addition conduit généralement à un mélange entre la forme fermée hémiacétal et la forme ouverte β -cétoester dans des proportions variant entre 9:1 et 3:7.^[172] Dans notre cas, le produit d'addition a été obtenu avec un rendement de 73 % sous la forme exclusive de l'hémiacétal **242**, aucune trace de la forme ouverte **242'** n'a été observée (Schéma 178).

L'absence de **242'** dans le produit de la réaction peut s'expliquer par l'extrême stabilité de l'hémiacétal **242** obtenu. En effet, celui-ci peut adopter une conformation pour laquelle quatre substituants sont placés en position équatoriale. De plus, dans cette conformation, le groupement hydroxyle anomérique se trouve en position axiale permettant une stabilisation supplémentaire de cette conformation par effet anomère (Schéma 179).

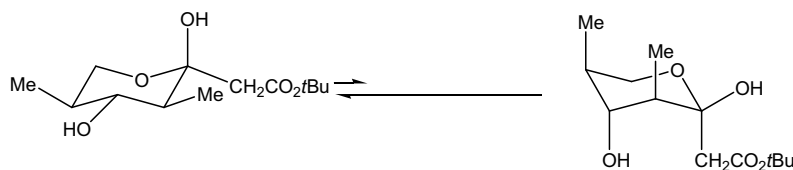


Schéma 179 : Justification de l'équilibre conformationnel pour le composé **242**

C'est probablement pour cette raison que l'hydrogénation du mélange **242/242'** en présence de RuCl_3 et de (*R*)-SYNPHOS n'a pas permis d'obtenir le trihydroxyester correspondant.

Pour avoir la forme ouverte possédant le motif β -cétoester, nous avons essayé d'ouvrir l'hémiacétal **242** en présence de DMP/acétone/PPTS de façon à bloquer le diol 1,3 sous forme d'un acétonide **243**. (Schéma 180) Cependant dans les conditions utilisées, la réaction conduit à un mélange inexploitable.

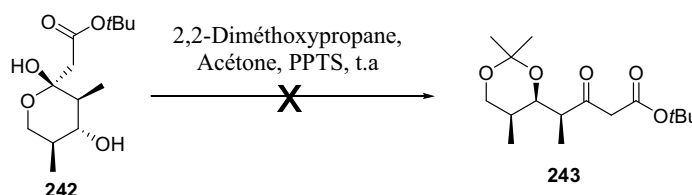


Schéma 180

[172] Loubinoux, B. ; Sinnes, J.-L. ; O'Sullivan, A. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 521-525.

En nous basant sur des travaux analogues rapportés dans la littérature,^[173] nous avons ensuite envisagé d'ouvrir l'hémiacétal **242** et de protéger les hydroxyyles libérés par des groupements silylés. Ainsi, en présence de 3 équivalents de *tert*-butanoate de potassium, l'ouverture de l'hémiacétal **242** a conduit au trianion qui en présence de 2 équivalents de TBSCl conduit au composé **244**.

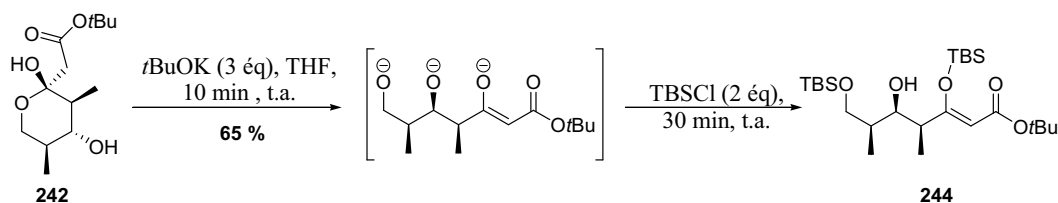


Schéma 181

L'éther d'énol silylé **244** est ensuite déprotégé en présence de fluorure de tétrabutylammonium pour conduire au β -cétoester **245** possédant le motif β -cétoester nécessaire à l'hydrogénation asymétrique (Schéma 182).

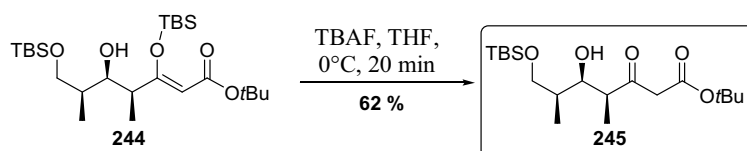


Schéma 182

Afin d'éviter tout risque de lactonisation entre l'ester *tert*-butylique en position C²¹ et l'hydroxyle porté par le carbone C¹⁷ et de façon à différencier par la suite les hydroxyles en C¹⁷ et C¹⁹, l'hydroxyle en C¹⁷ est protégé par un groupement silylé, TIPS (Schéma 183).

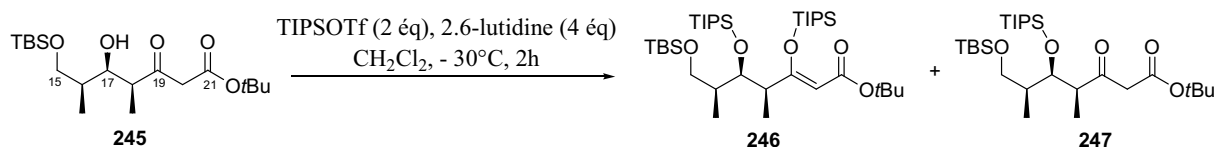


Schéma 183

Cependant, dans les conditions utilisées, l'éther d'énol silylé **246** a été obtenu majoritairement au lieu du composé désiré **247**.

➤ ouverture de la lactone **230**

Une autre approche pour l'ouverture de la lactone **230** a alors été étudiée. Celle-ci a été mise en présence de méthanoate de sodium dans le méthanol pour conduire au β,δ -hydroxyester **248** (Schéma 184).^[174,175]

[173] Lanners, S. ; Khiri, N. ; Solladié, G. ; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 619-622.

[174] Marples, B. A. ; Saint, C. G. ; Traynor, J. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 567-574.

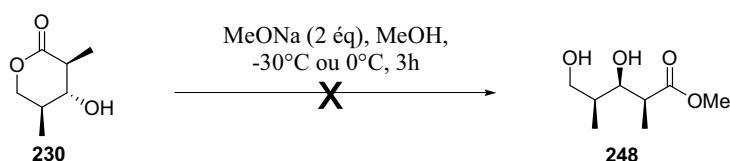


Schéma 184

Cette méthode donne en général de bons résultats pour la δ -valérolactone car il est alors possible de travailler au reflux du méthanol. Pour des δ -valérolactones polysubstituées, il est par contre nécessaire de travailler à plus basse température. Dans ces conditions, les rendements sont en général moins bons, tournant autour de 60 %.^[175] Pour la lactone **230**, il n'a jamais été possible d'isoler le produit d'ouverture **248**. La conversion n'est pas totale et de nombreux produits de dégradation sont observés (Schéma 184).

Pour empêcher le produit d'ouverture **248** de se refermer et de donner à nouveau la lactone **230**, il est possible de protéger la fonction hydroxyle secondaire. Nous avons trouvé dans la littérature deux méthodes combinant ouverture et protection employées sur des substrats proches du notre.

La première met en jeu l'ouverture de la lactone par formation d'un amide de Weinreb suivi immédiatement de la protection du diol obtenu sous forme d'acétonide.^[176] Ainsi, le traitement de la lactone **230** dans les conditions de Weinreb^[177] par la *N,O*-diméthylhydroxylamine en présence de triméthylaluminium conduit intermédiairement à l'amide **249** qui est engagé sans purification préalable dans la réaction de protection du diol 1,3 en présence de 2,2-diméthoxypropane et d'APTS pour donner l'acétonide **239** (Schéma 185).

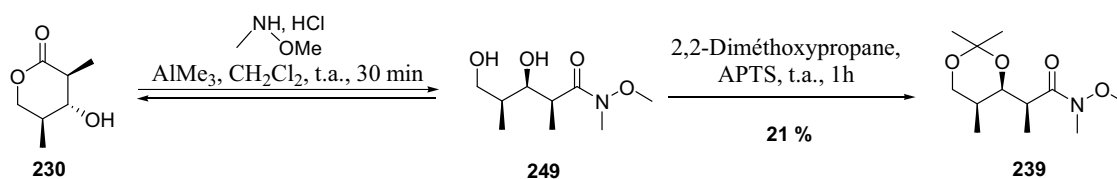


Schéma 185

Le rendement de 21 % sur les deux étapes n'a pas pu être optimisé, car d'une part l'amide **249** a tendance à se cycliser pour redonner la lactone **230** et d'autre part il se forme des produits de dégradation (Schéma 185).

[175] Liu, J. ; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1404-1407.

[176] Guindon, Y. ; Murtagh, L. ; Caron, V. ; Landry, S. R. ; Jung, G. ; Bencheqroun, M. ; Faucher, A.-M. ; Guérin, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5427-5437.

[177] Weinreb, S. M. ; Basha, A. ; Lipton, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171-4172.

L'autre méthode combinant ouverture et protection que nous avons trouvée permet de réaliser « en un seul pot » les deux étapes, évitant du coup le traitement intermédiaire du produit d'ouverture et donc sa tendance à cycliser observée jusqu'à présent.^[178] Cette méthode repose sur l'ouverture de la lactone par le 2,2-diméthoxypropane en milieu acide suivie de la protection *in situ* du diol 1,3 obtenu sous forme d'acétonide. La lactone **230** est donc ouverte et protégée simultanément en présence de 2,2-diméthoxypropane et par catalyse acide (APTS) pour conduire à l'acétonide **238** avec un rendement correct de 60 % (Schéma 186).

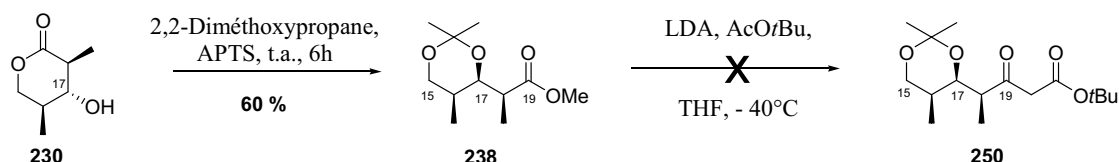


Schéma 186

Nous avons ensuite réalisé une homologation de Claisen sur ce composé. Malheureusement, le composé désiré **250** n'a pas été obtenu, seule une racémisation partielle de l'acétonide en C¹⁷ étant observée (Schéma 186).

En résumé pour cette partie, nous avons mis au point une stratégie linéaire permettant de synthétiser le composé **245** en 9 étapes avec un rendement de 9.9 % à partir de l'ester de Roche (**S**)-**34** (Schéma 187).

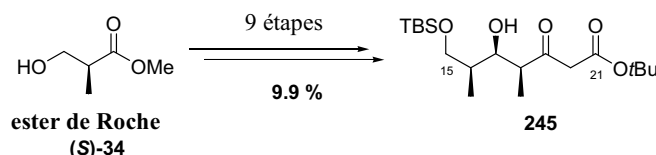


Schéma 187

Cependant, étant donné les rendements modestes obtenus pour cette voie, nous avons cherché de nouvelles approches pour introduire la stéréotriade méthyle-hydroxyle-méthyle *syn/syn* du fragment C¹⁵-C²¹.

II.F.2.c. Inversion de la stéréochimie de l'hydroxyle – réaction de Mitsunobu

La réaction de Mitsunobu^[179] est souvent utilisée en synthèse totale pour inverser la stéréochimie d'un hydroxyle secondaire. Cette réaction consiste à activer un hydroxyle secondaire par un intermédiaire phosphonium puis à effectuer une substitution nucléophile par un carboxylate.

[178] Pichlmair, S. ; Marques, M. M. B. ; Green, M. P. ; Martin, H. J. ; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4657-4659.

[179] Revue : Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1, 1-28.

La saponification de l'ester obtenu conduit à l'hydroxyle secondaire avec une inversion de configuration par rapport à l'hydroxyle de départ (Schéma 188).

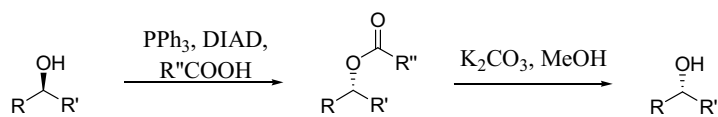


Schéma 188 : Inversion d'un centre stéréogène par une réaction de Mitsunobu

Dans le cas de la synthèse du fragment C¹⁵-C²¹, la réaction de Mitsunobu pourrait être réalisée sur l'alcool **252** afin d'obtenir **251**. L'avantage de cette approche est que **252** peut être facilement obtenu à partir de **142** par une séquence hydrogénation asymétrique/méthylation diastéréosélective (Schéma 189).

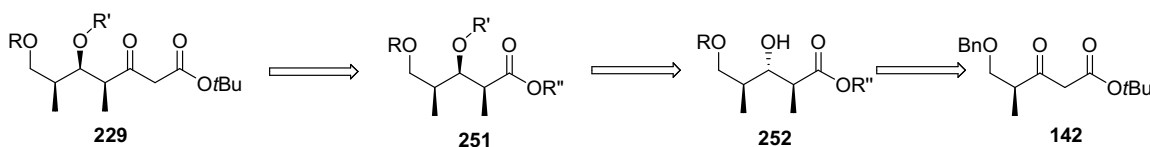


Schéma 189

Afin de valider cette approche synthétique, des essais ont tout d'abord été réalisés sur un substrat analogue constitué d'un mélange (65/35) de deux diastéréoisomères **253/254**.

La réaction réalisée en présence de DIAD et de l'acide *para*-nitrobenzoïque^[180], conduit au produit de β -élimination **255**^[181] avec un rendement de 40 %, aucun produit d'estérification n'étant observé (Schéma 190).

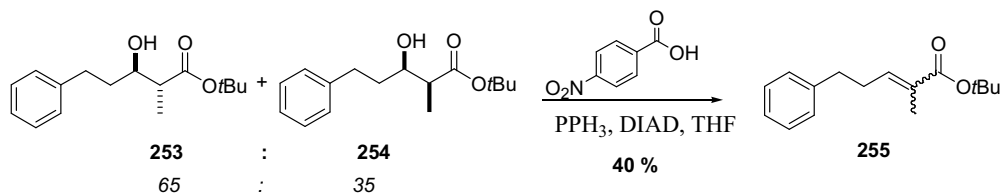


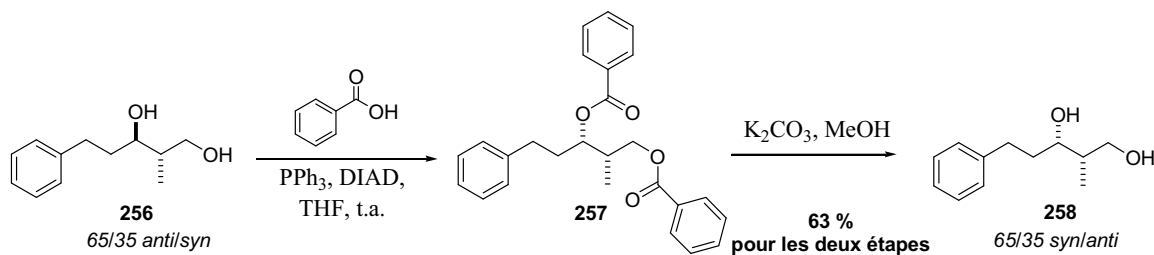
Schéma 190

Cette réaction secondaire étant favorisée par la présence du groupement ester, nous avons choisi de le réduire en alcool correspondant **256**. La réaction de Mitsunobu^[182] est donc réalisée sur le diol **256** et conduit au diester **257** qui après hydrolyse donne le diol **258** correspondant avec un rendement de 63 % sur les deux étapes (Schéma 191).

[180] a) Dandapani, S. ; Jeske, M. ; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9447-9462. b) Burke, S. D. ; Hong, J. ; Lennox, J. R. ; Mongin, A. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6952-6967.

[181] Moreau, B. ; Ginisty, M. ; Alberico, D. ; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1235-1240.

[182] Mandal, M. ; Yun, H. ; Dudley, G. B. ; Lin, S. ; Tan, D. S. ; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10619-10637.

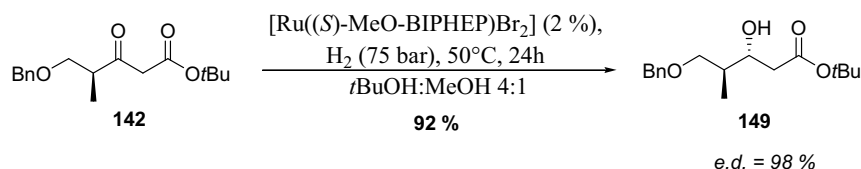


L'inversion de la proportion des diastéréoisomères *anti/syn* (65/35 à 35/65) pour le diol **258** par rapport au diol de départ **256** est observée par RMN ^1H sur le signal correspondant au groupement méthyle (Schéma 192). (doublet à 0.94 ppm pour l'isomère *syn*, doublet à 0.92 pour l'isomère *anti*)



Schéma 192 : RMN ^1H entre 1.0 ppm et 0.87 ppm des diols de départ **256** et d'arrivée **258** dans le CDCl_3
(δ des 4 signaux (en ppm) = 0.96, 0.93, 0.93, 0.91)

Etant donné la réussite de cette réaction, nous l'avons appliquée au composé **252** en vue de la synthèse de la stéréotriade *syn/syn* du fragment $\text{C}^{15}\text{-C}^{21}$ du (+)-discodermolide. L'hydrogénation du β -cétoester **142** avec 2 % du complexe chiral $[\text{Ru}((S)\text{-MeO-BIPHEP})\text{Br}_2]$ généré *in situ* conduit au β -hydroxyester **149** avec un rendement de 92 % et un excès diastéréoisomérique de 98 % (Schéma 193).



Le groupement méthyle est ensuite introduit diastéroselectivement lors d'une méthylation de type Frater-Seebach avec un rendement non optimisé de 57 % et un excès diastéréoisomérique supérieur à 95 % (autre diastéréoisomère non observé en RMN ^1H). Enfin l'ester *tert*-butylique **252** est réduit quantitativement en alcool pour conduire au diol **259** (Schéma 194).

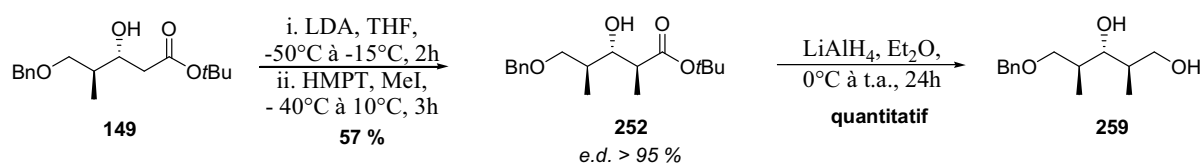


Schéma 194

Nous avons ensuite réalisé la réaction de Mitsunobu sur le diol **259** dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le substrat test **256**. Malgré la consommation totale du diol initial **259** lors de la formation du diester intermédiaire (constatée par CCM), le diol final **260** obtenu après la saponification, est identique en tout point au composé de départ (Schéma 195).

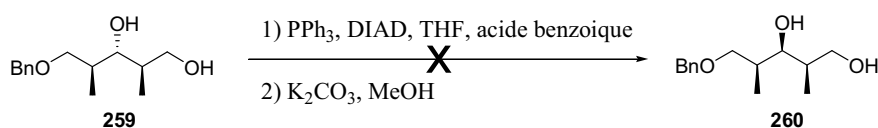


Schéma 195

L'inversion de la stéréochimie de l'hydroxyle n'a donc pas eu lieu. Il semblerait que la gêne stérique apportée par les deux groupements méthyles empêche l'estérification de l'hydroxyle secondaire tandis que l'estérification de l'hydroxyle aurait bien lieu.

Effectivement, lorsque la réaction de Mitsunobu est réalisée sur l'alcool secondaire **261**, aucune conversion n'est observée, ce qui tend à montrer que l'encombrement stérique est la principale raison de cet échec (Schéma 196).

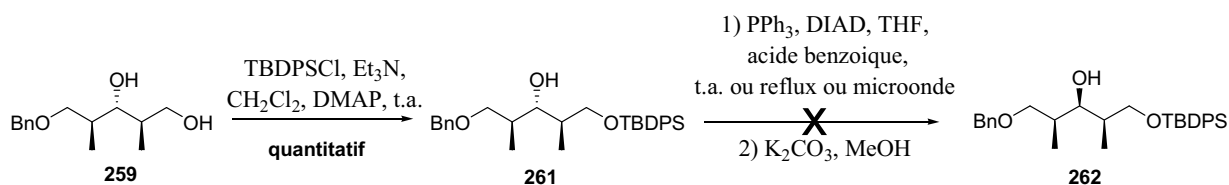


Schéma 196

Devant la difficulté à réaliser la réaction de Mitsunobu, nous avons abandonné cette approche synthétique au profit d'approches plus directes permettant d'introduire en une étape plusieurs centres stéréogènes pour la synthèse du fragment C¹⁵-C²¹.

II.F.2.d. Aldolisation diastéréosélective

Le fragment C¹⁵-C²¹ pourrait être obtenu par une aldolisation^[183] entre la cétone **264** et l'aldéhyde **265** suivie d'une réduction diastéréosélective de la cétone en C¹⁷ permettant d'obtenir le motif diol 1,3 *syn* (Schéma 197).

[183] Solsona, J. G. ; Nebot, J. ; Romea, P. ; Urpí, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6533-6536.

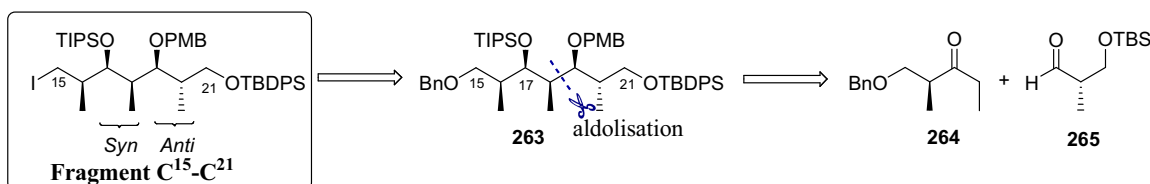


Schéma 197

La cétone **264** et l'aldéhyde **265** pourraient quant à eux être synthétisés à partir de l'ester de Roche (*S*).

➤ Synthèse de la cétone 265

L'ester de Roche (*S*) protégé **145** conduit en présence de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine et de bromure d'isopropylmagnésium à l'amide de Weinreb **266** avec un rendement de 76 %. L'addition de bromure d'éthylmagnésium sur ce composé permet ensuite d'obtenir la cétone **264** avec un rendement de 85 % (Schéma 198).

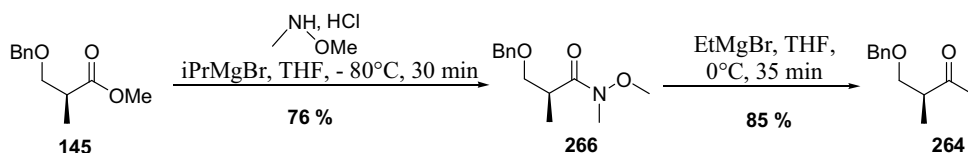


Schéma 198

➤ Synthèse de l'aldéhyde 265

Après protection de l'ester de Roche (*S*)-**34** par un groupement TBS, le composé **267** est réduit en un mélange constitué de l'aldéhyde **265** (40 %) et de l'alcool **268** (58 %). Ce dernier est alors oxydé en l'aldéhyde **265** via une oxydation de Swern (Schéma 199).

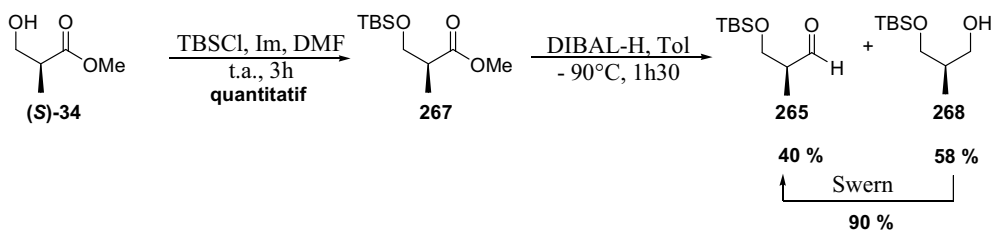
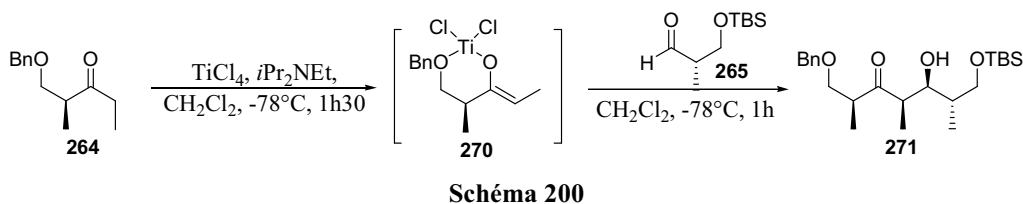


Schéma 199

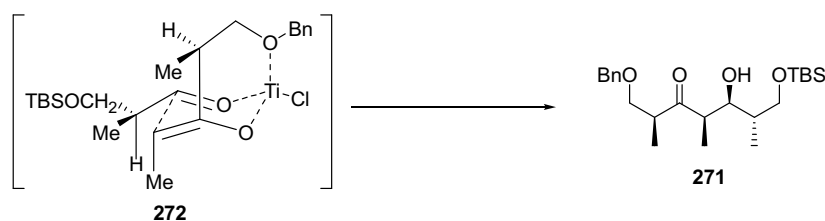
➤ Aldolisation

La cétone **264** et l'aldéhyde **265** précédemment synthétisés sont engagés dans une réaction d'aldolisation. En présence de tétrachlorure de titane et de diisopropyléthylamine, à -78°C, la cétone **264** conduit intermédiairement à l'énolate de titane de stéréochimie *Z* **270**. Celui-ci réagit

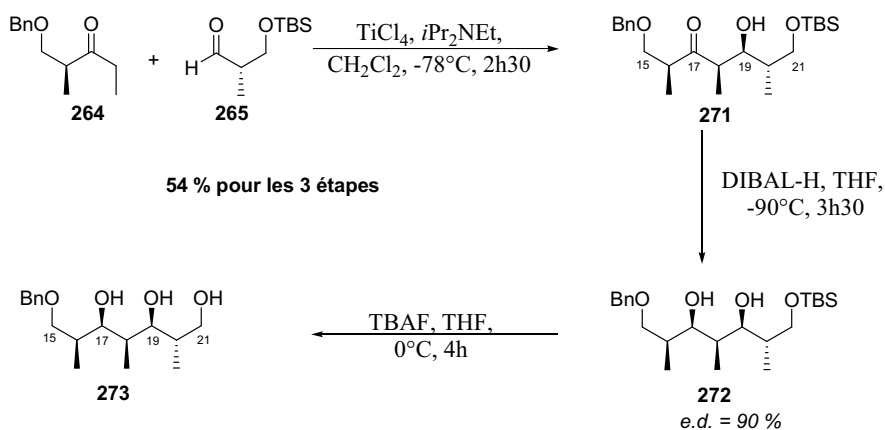
ensuite avec l'aldéhyde **265** et conduit à la β -hydroxycétone **271** avec une séquence méthyle-hydroxyle-méthyle *syn/anti* (Schéma 200).



La sélectivité observée au cours de la réaction peut être justifiée par le passage par un état de transition chaise **272**,^[183] le titane permettant une chélation entre l'aldéhyde, la cétone et le groupement OBn (Schéma 201).



La réduction diastéréosélective de la cétone du composé **271** a ensuite été réalisée à l'aide de DIBAL-H dans le THF et conduit au diol **272** avec un très bon e.d. (95/5 : déterminé par RMN ¹H). Enfin, sa désilylation avec du fluorure de tétrabutylammonium permet d'obtenir le triol **273** avec un rendement non optimisé de 54 % pour les 3 étapes (Schéma 202).



Les cinq centres stéréogènes contrôlés, il reste quelques étapes d'aménagement fonctionnel afin d'obtenir le fragment C¹⁵-C²¹.

La première difficulté consiste à protéger sélectivement les trois hydroxyles du triol. Sachant qu'un hydroxyle primaire est plus réactif qu'un secondaire, il nous a semblé évident d'utiliser un groupement acétone pour protéger temporairement le diol 1,3 en C¹⁹,C²¹.

Nous avons utilisé le *para*-anisaldéhydediméthyle acétal en milieu acide pour former l'acétonide **274**. L'avantage de cette protection est qu'elle permet en présence de DIBAL-H de libérer sélectivement l'alcool primaire en laissant l'alcool secondaire protégé sous forme d'éther de PMB (**275**).^[184]

Toutefois, à la différence des résultats décrits dans la littérature, nous avons observé une migration partielle de l'acétonide en C¹⁹, C²¹ vers les hydroxyles portés par les carbonnes C¹⁷ et C¹⁹ (**276**).^[185] Toutes les tentatives pour déplacer l'équilibre vers le composé **276** n'ont cependant pas permis de l'isoler proprement (Schéma 203).

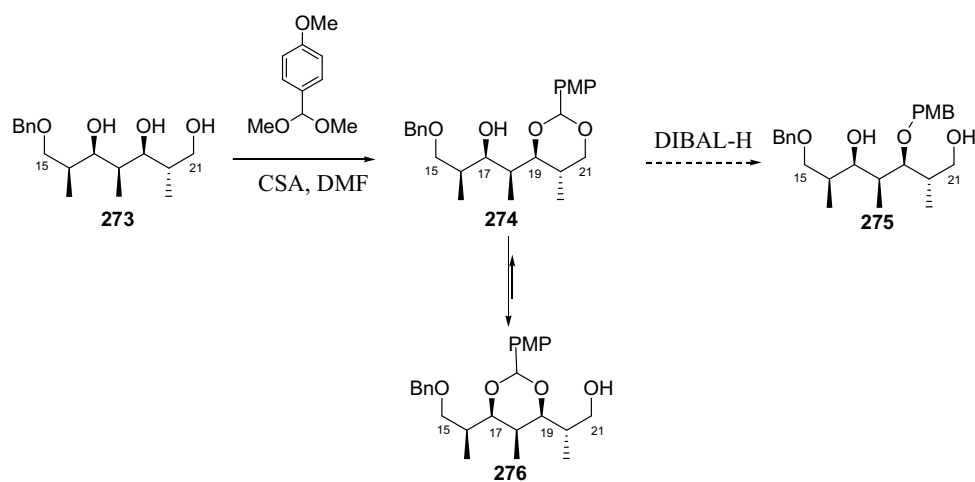


Schéma 203

Cette méthode se révélant inefficace pour protéger sélectivement les trois hydroxyles, nous avons protégé quantitativement l'hydroxyle primaire du triol **273** par un groupement silylé TBDPS. Les deux épimères obtenus **277/278** ont pu être séparés à ce stade.

Afin de confirmer la position relative des hydroxyles secondaires, les diols *syn* et *anti* sont protégés en acétonides respectivement **279** et **280** avec des rendements de 89 % et 78 % (Schéma 204).

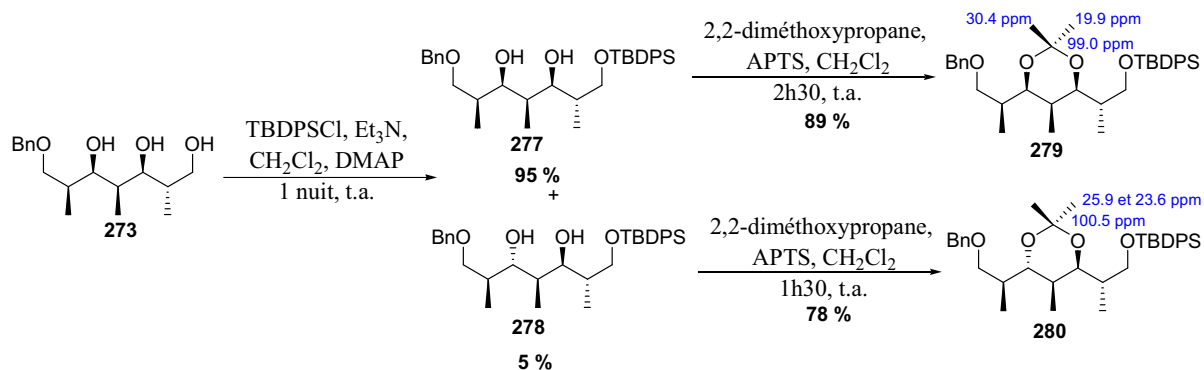


Schéma 204

[184] Evans, D. A. ; Ng, H. P. ; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446-11459.

[185] Karisalmi, K. ; Koshinen, A. M. P. *Synthesis* **2004**, *9*, 1331-1342.

D'après les études de Rychnovsky^[186], dans le cas des acétonides de diols 1,3-*syn*, possédant une conformation de type chaise, le déplacement chimique du carbone quaternaire est d'environ 98.5 ppm et les déplacements chimiques des deux groupements méthyles sont d'environ 30 ppm pour celui situé en position équatoriale et 19 ppm pour celui en position axiale. A l'inverse dans le cas des acétonides de diols 1,3-*anti* possédant une conformation de type croisée, le déplacement chimique du carbone quaternaire est d'environ 100.5 ppm tandis que les deux groupements méthyles résonnent à 25 ppm. (Schéma 205)



Schéma 205 : Représentation des conformations chaises et croisée des acétonides de diols 1,3

L'étude des spectres RMN ¹³C des deux acétonides **279** et **280** nous a ainsi permis de confirmer les positions relatives *syn* ou *anti*.

Les hydroxyles du composé **279** étant tous protégés, nous avons ensuite décidé de fonctionnaliser la position C¹⁵ en vue du couplage avec le fragment C⁹-C¹⁴.

Une réaction d'hydrogénolyse permet de libérer l'hydroxyle porté par le carbone C¹⁵ avec un rendement de 90 %. L'alcool primaire **281** est ensuite transformé en l'iodure **282** en présence d'iode, de triphénylphosphine et d'imidazole avec un rendement de 92 % (Schéma 206).^[187]

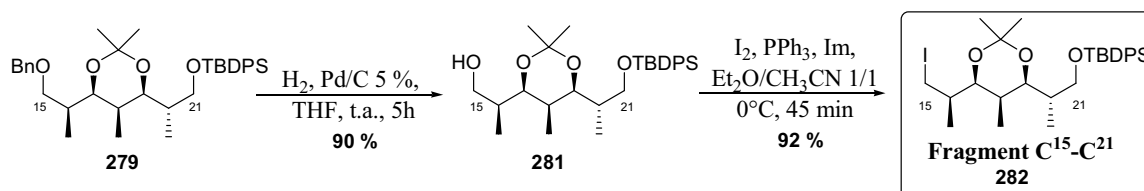


Schéma 206

En résumé, le fragment C¹⁵-C²¹ **282** a été synthétisé en 12 étapes à partir de l'ester de Roche (**S**)-**34**, avec un rendement global de 20.3 % pour la séquence la plus longue comportant 10 étapes. (Schéma 207)

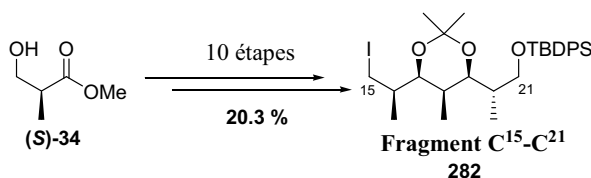


Schéma 207

[186] a) Rychnovsky, S. D. ; Rogers, B. N. ; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17. b) Rychnovsky, S. D. ; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753-1765.

[187] Corey, E. J. ; Pyne, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4883-4886.

II.F.2.e. Synthèse du fragment C¹⁴-C²¹

Le fragment C¹⁵-C²¹ **282** ayant été synthétisé à l'échelle de 500 mg, nous avons du faire un choix entre les deux approches présentées précédemment (Schéma 208).

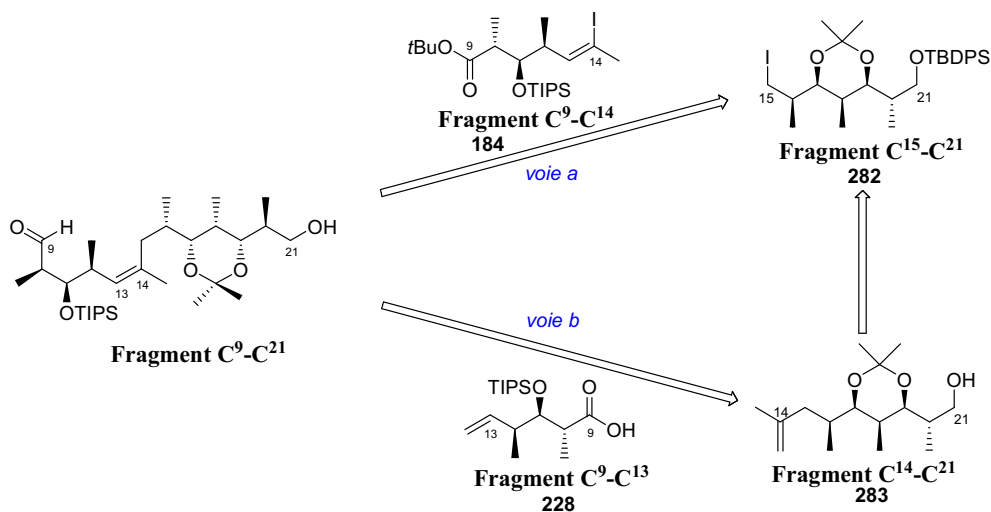


Schéma 208

Nous pouvons soit mettre au point des conditions pour réaliser un couplage au palladium entre l'iodure C¹⁵-C²¹ (**282**) et le fragment C⁹-C¹⁴ (**184**) (voie a), soit incorporer un motif oléfinique au fragment C¹⁵-C²¹ en vue d'une métathèse intramoléculaire avec le fragment C⁹-C¹³ (**228**) (voie b). Etant donné la difficulté à obtenir des quantités suffisantes de l'iodure vinylique C⁹-C¹⁴, nous nous sommes orientés vers la seconde approche, qui présente par ailleurs une plus grande originalité.

Le fragment C¹⁴-C²¹ (**283**) comportant un motif oléfinique nécessaire à la métathèse intramoléculaire ainsi que l'alcool nécessaire à la réaction d'estérification avec le fragment C⁹-C¹³ pourrait être obtenu à partir du fragment C¹⁵-C²¹ (**282**) (Schéma 208).

Afin d'introduire le motif oléfinique, nous avons envisagé une réaction de couplage avec le bromure d'isopropénylmagnésium catalysée par du cuivre (Schéma 209).^[188,189,190,191]

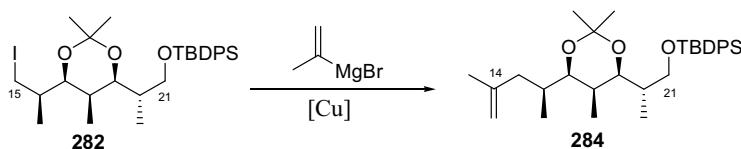


Schéma 209

[188] a) Wang, Y. ; Dong, X. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090-3098 ; b) Mulzer, J. ; Pichlmair, S. ; Green, M. P. ; Marques, M. M. B. ; Martin, H. J. *PNAS* **2004**, *101*, 11980-11985.

[189] Mécanisme : a) Fouquet, G. ; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 82-83. b) Tamura, M. ; Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, 205-228.

[190] Revue : Lipschutz, B. H. *Organometallics in Synthesis*, édition Schlosser, **2002**, 667-815.

[191] Kochi, T. ; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652-15653.

Dans un premier temps, la réaction a été effectuée sur le substrat test **285** afin de déterminer les meilleures conditions opératoires. Les conditions utilisées figurent dans le tableau ci-dessous. (tableau 8)

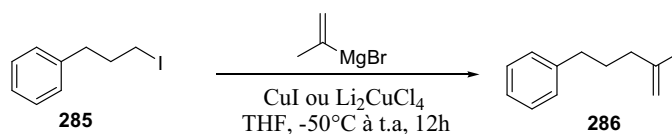


Schéma 210

Tableau 7 : Conditions utilisées pour la formation de l'oléfine

entrée	Quantité de magnésien	Source de cuivre (quantité)	conversion
1	1.2 éq	CuI (0.1 éq)	47 %
2	2 éq	CuI (0.1 éq)	72 %
3	2 éq	Li ₂ CuCl ₄ (0.1 éq)	60 %
4	2 éq	Li ₂ CuCl ₄ (0.2 éq)	95 %
5	4 éq	Li ₂ CuCl ₄ (0.1 éq)	98 %

L'utilisation d'une quantité catalytique de cuivre (0.1 éq) en présence de 1.2 éq de magnésien conduit à une conversion de 47 % (entrée 1). Si la quantité de magnésien est augmentée à 2 éq, la conversion est améliorée à 72 % (entrée 2). Dans les mêmes conditions, l'utilisation de tétrachlorocuprate de dilithium conduit à une conversion plus faible (60 %) (entrée 3).

L'augmentation de la quantité de cuivre ou de magnésien permet cependant d'obtenir l'oléfine **286** avec de bons rendements (entrée 4 et 5).

L'application de ces dernières conditions (4 éq magnésien, 0.1 éq Li₂CuCl₄) à l'iodure **282** ne permet pas d'obtenir le composé **284** avec une conversion complète (42 %). Toutefois, l'utilisation des conditions décrites dans la littérature pour ce type de réaction,^[192] à savoir un large excès d'organomagnésien (9.6 éq) et de CuI (2.4 éq), entraîne une conversion complète et conduit à un mélange inséparable des composés **284**, **287** ainsi qu'un produit non caractérisé dans lequel **284** est très majoritaire (Schéma 211).

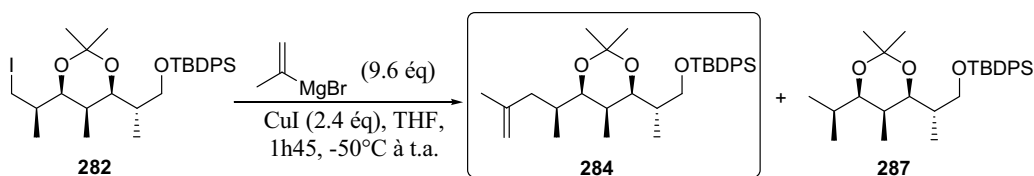


Schéma 211

[192] Whitehead, A. ; Waetzig, J. D. ; Thomas, C. D. ; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1421-1424.

Il est à noter que ces mêmes conditions appliquées au substrat test **285** ont permis d'obtenir l'alcène correspondant **286** de façon quantitative.

II.F.2.f. Conclusion et perspectives

A ce stade de la synthèse, nous avons introduit pour le fragment C les cinq centres stéréogènes.

Il nous reste donc à optimiser les conditions nécessaires à la synthèse du motif oléfinique du fragment C¹⁴-C²¹ en vue de l'approche estérification/métathèse intramoléculaire/ouverture lactone (Schéma 212).

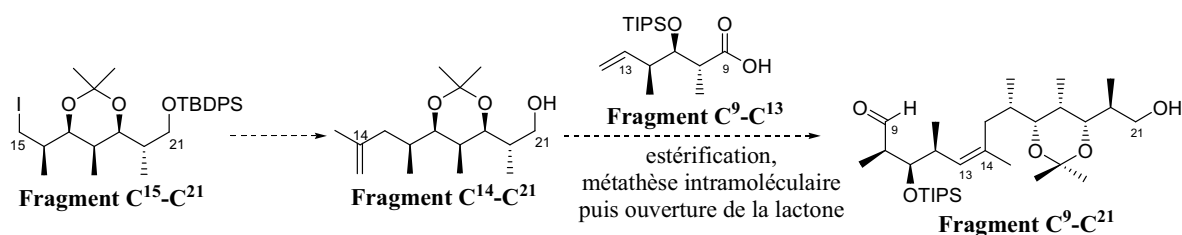


Schéma 212

Nous pouvons également envisager de réaliser un couplage de Suzuki avec le fragment C⁹-C¹⁴ (Schéma 213).

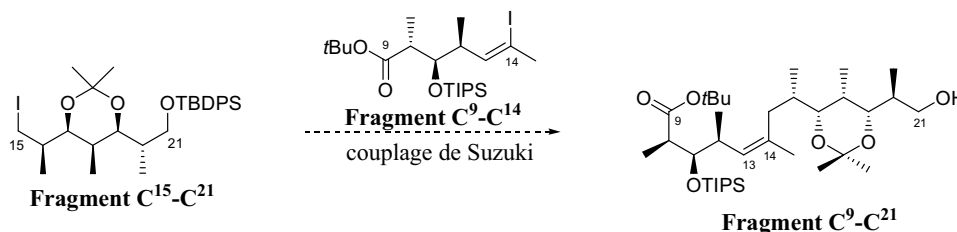


Schéma 213

Conclusion et perspectives

A partir de l'ester de Roche (*S*), nous avons réalisé grâce à une méthode itérative de construction de motifs polypropionates, la synthèse des deux premiers fragments du (+)-discodermolide (C¹-C⁷ et C⁹-C¹⁴) ainsi que la synthèse du troisième fragment C¹⁵-C²¹ à l'aide d'une aldolisation diastéréosélective (Schéma 214).

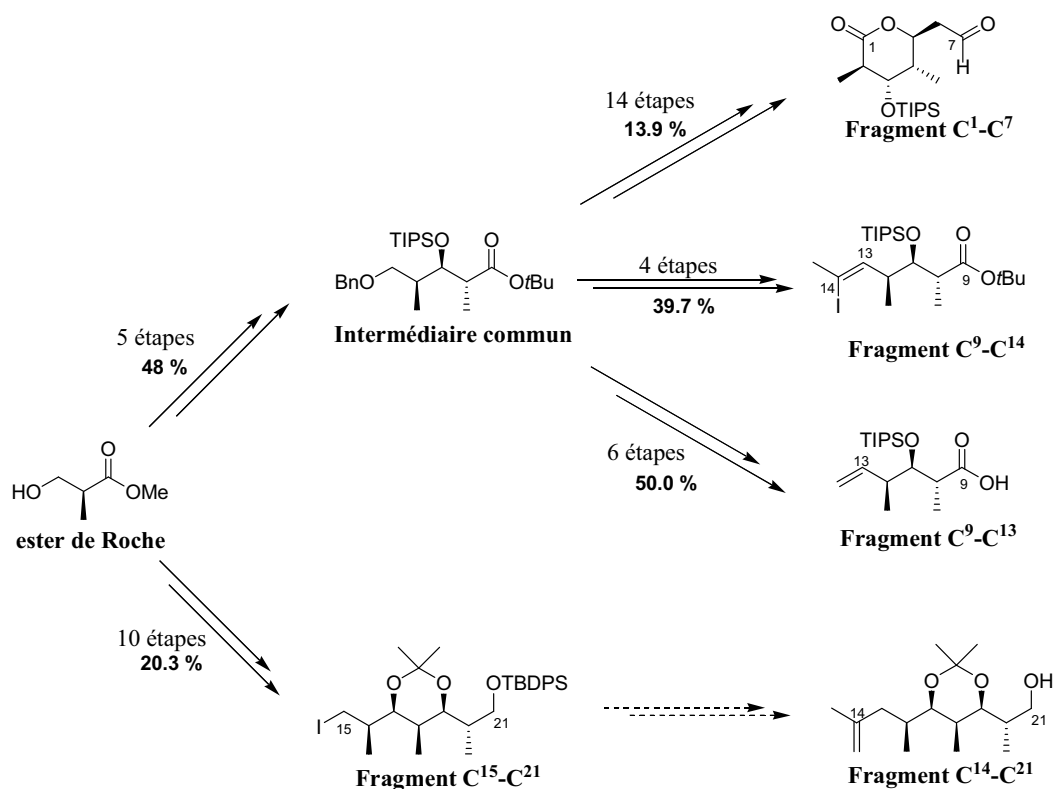


Schéma 214

Selon une stratégie hautement convergente, nous avons mis en place 12 des 13 centres stéréogènes que compte la molécule naturelle avec d'excellentes stéréosélectivités (e.d. > 90 %).

En vue de la synthèse du fragment C⁹-C²¹, il nous reste maintenant soit à achever la synthèse du fragment C¹⁴-C²¹ afin de l'assembler avec le fragment C⁹-C¹³ via une séquence estérification/métathèse intramoléculaire/ouverture de la lactone soit à assembler les fragments C⁹-C¹³ et C¹⁵-C²¹ via un couplage de Suzuki. Il restera ensuite, en nous inspirant des méthodes décrites dans la littérature, à introduire le motif diène terminal et à assembler ce nouveau fragment avec le fragment C¹-C⁷ pour obtenir après quelques étapes d'aménagement fonctionnel le (+)-discodermolide (Schéma 215).

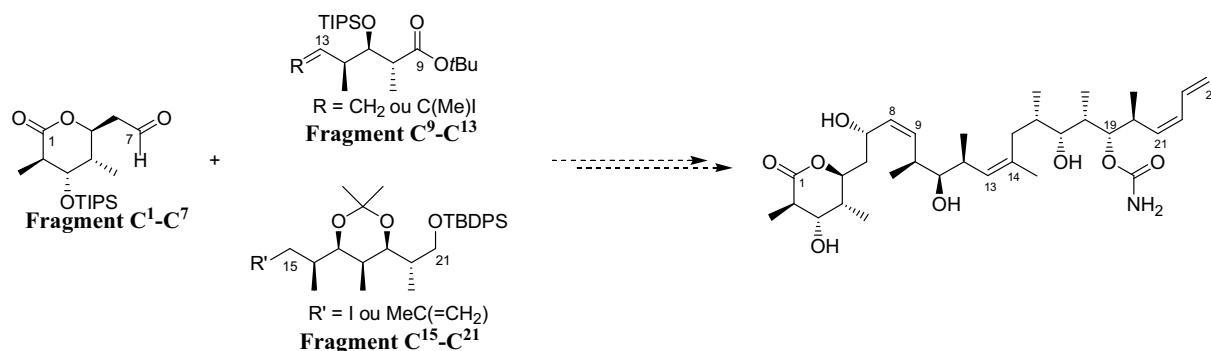


Schéma 215

Chapitre 3 : Approche synthétique du dolabélide A

I. Présentation des dolabélides

I.A. Généralités sur la famille des dolabélides

Afin de découvrir de nouvelles substances antitumorales, des chercheurs ont étudié de nombreuses espèces sous-marines comme par exemple le lièvre de mer *Dolabella auricularia* (Image 3).^[193]



Image 3 : Lièvre de mer *Dolabella Auricularia*

Le lièvre de mer *Dolabella auricularia* (appartenant à la famille des Aplysiidae) est un mollusque mesurant environ 10 cm vivant dans la mer du Japon et dans l'océan indien. Son étude a permis d'isoler plusieurs macromolécules possédant des propriétés très intéressantes comme les dolastatines 10 et 15^[194] dont les IC₅₀ vis-à-vis de cellules cancéreuses sont inférieures au nanomolaire (Schéma 216). Ces oligopeptides cytotoxiques puis leurs analogues, dont le mode d'action est l'inhibition de la polymérisation de la tubuline, ont été l'objet de nombreux essais cliniques^[195]. Dans les années 90, une nouvelle famille de macrolides a pu être isolée de ce lièvre marin : les dolabélides.

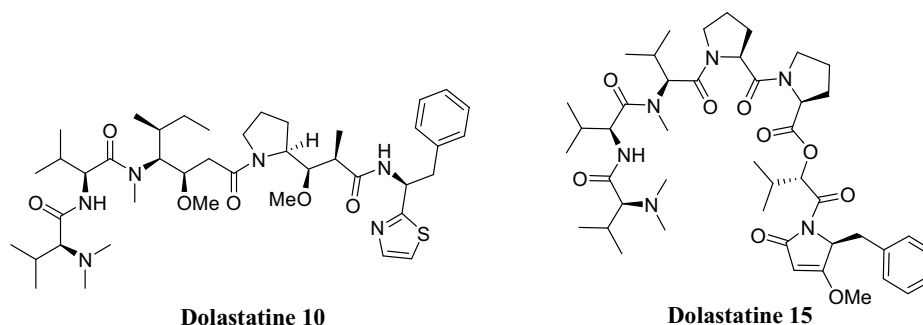


Schéma 216 : Structure des dolastatines 10 et 15

[193] Source : <http://www.fritzles.de/schneck.htm>

[194] Pettit, G. R. ; Kamano, Y. ; Herald, C. L. ; Fujii, Y. ; Kizu, H. ; Boyd, M. R. ; Boettner, F. E. ; Doubek, D. L. ; Schmidt, J. M. ; Chapuis, J.-C. ; Michel, C. *Tetrahedron* **1993**, 49, 9151-9170.

[195] Lansiaux, A. ; Bailly, C. *Bulletin du cancer* **1999**, 86, 897-901.

Les dolabélides A et B isolés en 1995^[196], et les dolabélides C et D isolés en 1997^[197], sont quatre macrocycles à 22 ou 24 chaînons de structure assez semblable (Schéma 217). Ces molécules comportent notamment onze centres stéréogènes dont huit sont porteurs de fonctions hydroxyles ou dérivés. Les dolabélides A-D possèdent une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules tumorales HeLa-S₃ avec respectivement des IC₅₀ de 6.3 ; 1.3 ; 1.9 et 1.5 µg/mL.

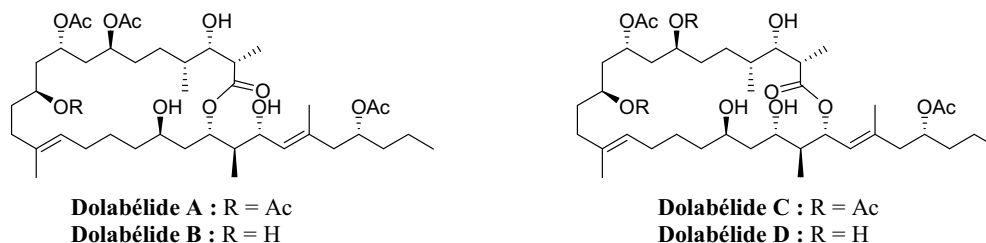


Schéma 217 : Structure des dolabélides A-D

Leurs structures ont pu être déterminées par l'équipe du Professeur Yamada à l'aide de différentes techniques spectroscopiques telles que la spectrométrie de masse haute résolution (HRFABMS), la RMN 1D (¹H et ¹³C) et la RMN 2D (COSY, NOESY). Les configurations absolues des centres stéréogènes ont été, quant à elles, établies en employant la méthode de Mosher modifiée^[198].

Compte tenu des structures particulières des dolabélides et de leurs prometteuses IC₅₀, et étant donné le faible rendement d'extraction de ces composés, seul la synthèse totale se révèle être le moyen d'obtenir des quantités suffisantes de ces composés afin de pouvoir réaliser des tests biologiques poussés (Tableau 8).

Tableau 8 : Isolement et propriétés cytotoxiques des dolabélides vis-à-vis des cellules de type HeLa-S₃

	Quantité de mollusque extraite (kg)	Masse isolée (mg)	Rendement d'extraction (%)	IC ₅₀ (µg/mL)
dolabélide A	40	35.2	0.000088	6.3
dolabélide B	40	9.6	0.000024	1.3
dolabélide C	138	99.0	0.000072	1.9
dolabélide D	175	2.7	0.000015	1.5

Cinq équipes (Leighton, Prunet, Genêt, Keck, Hanson) ont successivement rapporté leurs résultats concernant les approches synthétiques de cette famille de macrolactones. Néanmoins, seul le groupe de Leighton a pour le moment réussi à synthétiser l'une d'entre elles, le dolabélide D.

[196] Ojika, M.; Nagoya, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7491-7494.

[197] Suenaga, K.; Nagoya, T.; Shibata, T.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 155-157.

[198] Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.

Après avoir succinctement résumé les travaux réalisés par les quatre autres groupes, nous développerons ceux réalisés au laboratoire.

I.B. Approches synthétiques des dolabélides

D'un point de vue rétrosynthétique, la stratégie de ces quatre groupes repose sur un découpage des dolabélides en deux fragments de taille et de complexité similaires que nous allons maintenant détailler.

I.B.1. Synthèse du dolabélide D par Leighton

I.B.1.a. Rétrosynthèse

L'équipe de Leighton a rapporté tout d'abord en 2003^[199] ses résultats concernant la synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰ des dolabélides A et B. Après avoir adapté les groupements protecteurs, elle a finalement décrit, en 2006^[200], la première synthèse totale d'un membre de la famille des dolabélides, le dolabélide D.

D'un point de vue rétrosynthétique, le dolabélide D a été découpé en deux fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰. Ceux-ci pourront être réunis par une estérification entre l'hydroxyle porté par le carbone C²³ et l'acide carboxylique en position C¹ puis par une macrocyclisation lors d'une métathèse intramoléculaire entre les deux oléfines portées par les carbones C¹⁴ et C¹⁵ (Schéma 218).

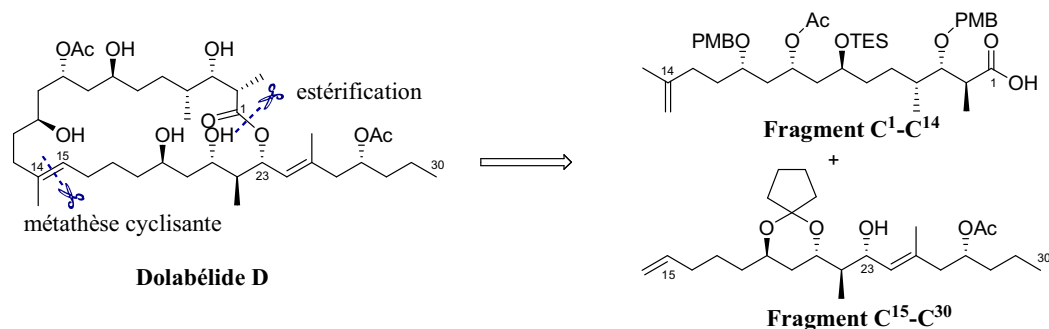


Schéma 218

I.B.1.b. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

La synthèse du fragment C¹-C¹⁴ est réalisée en utilisant comme étape clé une méthode d'allylsilylation et de crotylsilylation développée par le groupe de Leighton^[201].

[199] Schmidt, D. R. ; Park, P. K. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3535-3537.

[200] Park, P. K.; O'Malley, S. J. ; Schmidt; D. R. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796-2797.

[201] a) Kubota, K. ; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946-948. b) Hackman, B. M. ; Lombardi, P. J. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375-4377.

Dans un premier temps, une allylsilylation énantiosélective de l'aldéhyde **288** conduit à l'alcool homoallylique correspondant avec un très bon excès énantiomérique (e.e. = 99 %). Sa protection par un groupement *para*-méthoxybenzyle, PMB, puis une oxydation de Wacker de l'oléfine terminale permettent d'obtenir la cétone méthylée **289** (Schéma 219).

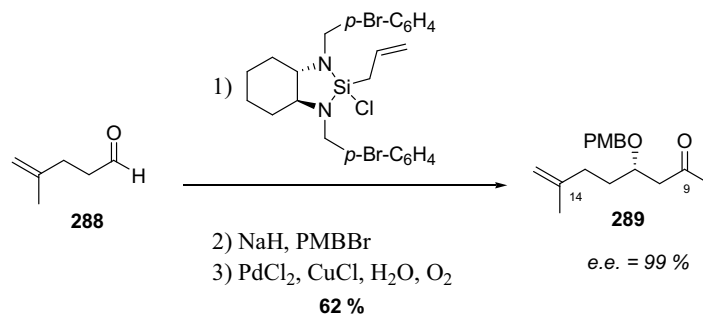


Schéma 219

Une crotylsilylation énantiosélective de la méthacroléine **290** (e.e. = 88 %) suivie par une protection de l'alcool libre par un PMB et par une réaction d'hydroformylation en présence de 2,2-diméthoxypropane conduisent à l'acétal **291**. Celui-ci, engagé dans une hydroboration de Still-Barrish^[202], permet d'obtenir l'alcool primaire avec une bonne diastéréosélectivité (e.d. = 86 %). L'aldéhyde C¹-C⁷ **292** est finalement synthétisé après une transformation de l'alcool en un ester allylique et une hydrolyse de l'acétal masquant l'aldéhyde (Schéma 220).

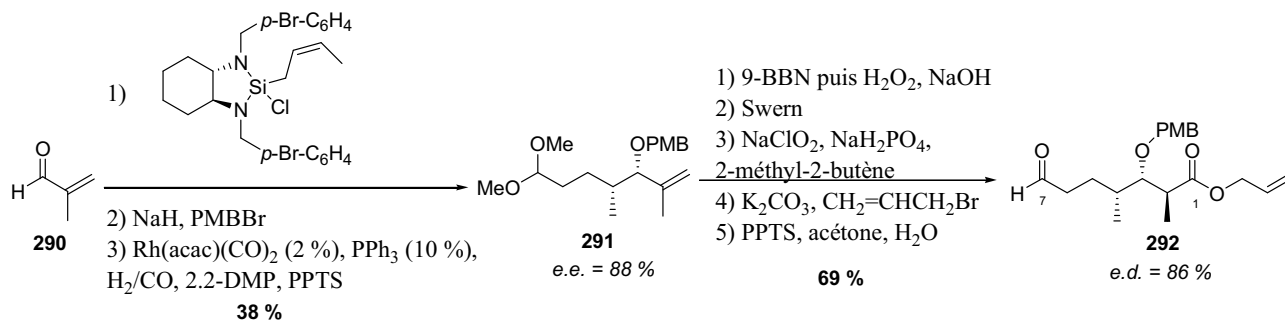


Schéma 220

Une réaction d'aldolisation diastéréosélective entre la cétone **289** et l'aldéhyde **292** permet de former la β -hydroxycétone correspondante avec une bonne diastéréosélectivité en faveur du composé 1,5-*anti* (e.d. = 82 %). Après protection de l'alcool par un groupement silylé TES, une réduction diastéréosélective de la cétone **293** avec le L-sélectride (e.d. = 67 %) suivie d'une acétylation et d'une déprotection de l'ester allylique conduisent au fragment C¹-C¹⁴ (Schéma 221).

[202] Still, W. C. ; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487-2489.

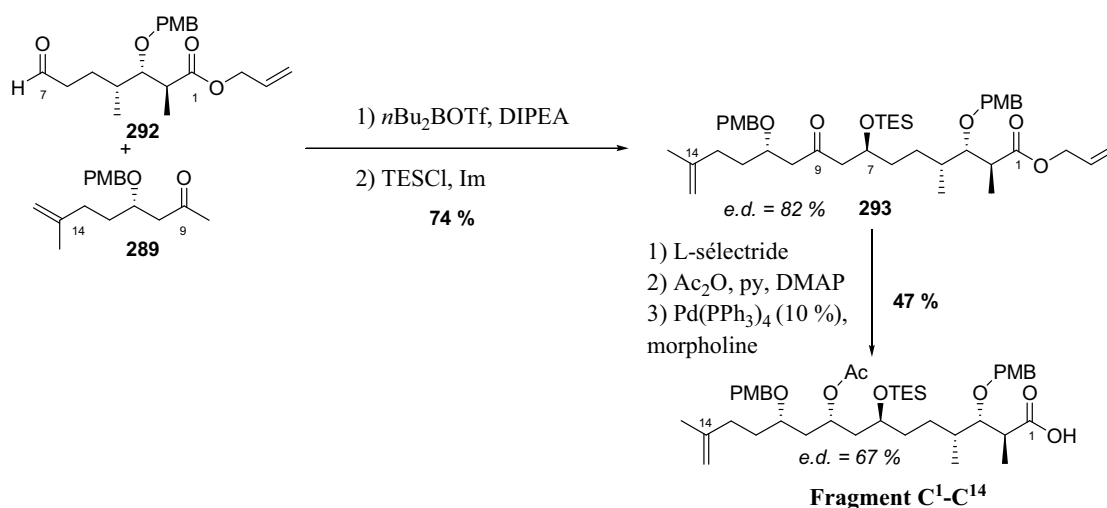


Schéma 221

La synthèse convergente du fragment C¹-C¹⁴ a été accomplie en 13 étapes pour la plus longue séquence linéaire avec un rendement global de 9 % à partir de la méthacroléine.

I.B.1.c. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

La synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰ débute par l'obtention d'un silane chiral^[203] via une réaction d'alcoolyse asymétrique d'un silane.

L'alcoolyse diastéréosélective du (*Z*)-*tert*-butylcrotylsilane par l'alcool énantiomériquement pur **294**, préparé à partir de la (*R*)-épichlorohydrine^[204], en présence d'un catalyseur à base de chlorure de cuivre et du ligand (*R,R*)-2,4-bisdiphénylphosphinopentane (BDPP) conduit au silane **295**. Obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (4/1), ce dernier est engagé dans une réaction tandem de silylformylation et de crotylsilylation catalysée par un complexe de rhodium^[205] suivie d'un traitement avec du méthyllithium. Le diol **297** est ainsi généré avec un rendement de 56 % et avec un excès diastéréoisomérique de 60 % (Schéma 222).

[203] Schmidt, D. R. ; O'Malley, S. J. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1190-1191.

[204] Yamaguchi, M. ; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391-394.

[205] a) Zacuto, M. J. ; O'Malley, S. J. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7890-7891. b) Zacuto, M. J. ; O'Malley, S. J. ; Leighton, J. L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8889-8900.

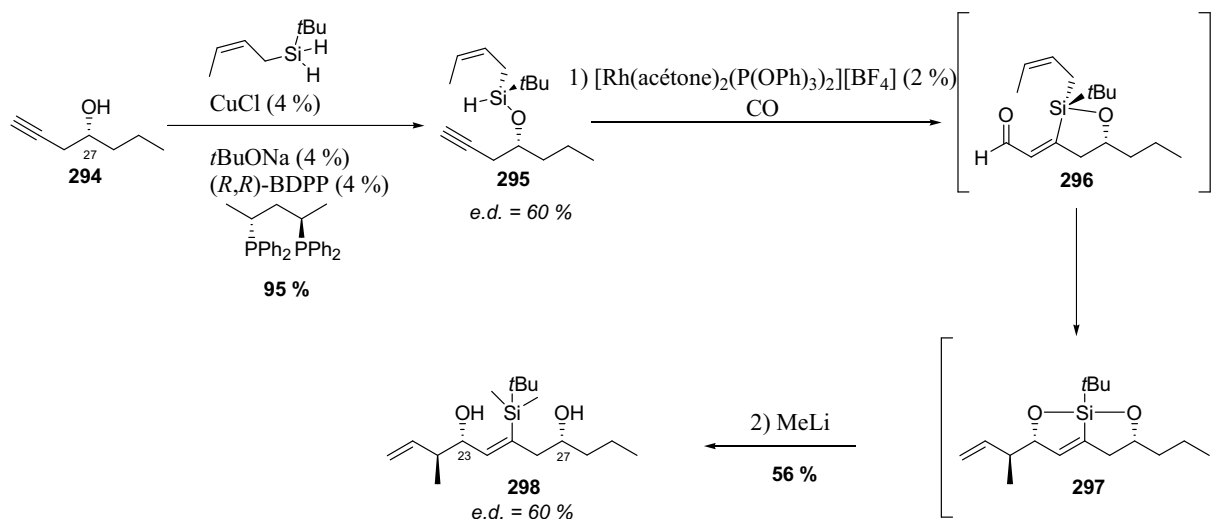


Schéma 222 : Réaction tandem silylformylation/crotylsilylation

En une seule étape, grâce à un transfert stéréospécifique de la chiralité du silicium sur le carbone par la réaction tandem, sont ainsi formés un diol 1,5-*syn*, deux liaisons C-C, et le motif vinylsilane qui sera utilisé dans la suite de la synthèse.

Après une protection chimiosélective de l'alcool secondaire le moins encombré, le traitement avec du *n*-butyllithium en présence de bromure de cuivre et d'iodométhane conduit à une migration 1,4 de type Brook^[206] du groupement silylé sur l'hydroxyle libre. L'élongation de la chaîne carbonée par une oxydation de type Wacker, l'acétylation de l'alcool libéré en C²⁷ et l'aldolisation diastéréosélective^[207] permettent ensuite d'obtenir l'hydroxycétone **300** avec un bon excès diastéréoisomérique (e.d. > 82 %). Enfin, la réduction de ce composé selon la méthode d'Evans^[208] en un diol 1,3-*anti*, sa protection sous forme d'acétonide et la déprotection de l'éther silylé conduisent au **fragment C¹⁵-C³⁰** (Schéma 223).

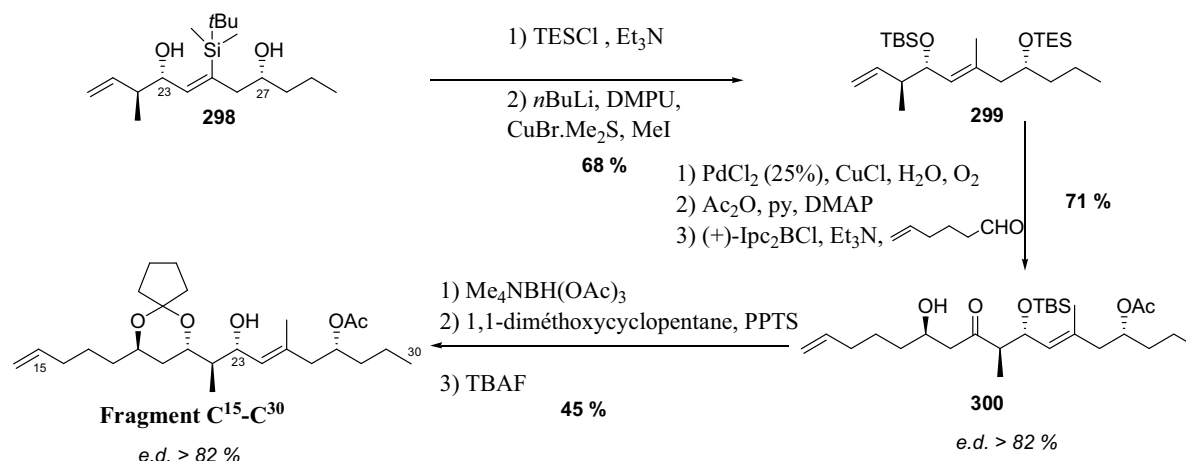


Schéma 223

[206] Taguchi, H. ; Ghoroku, K. ; Tadaki, M. ; Tsubouchi, A. ; Takeda, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3811-3814.

[207] Paterson, I. ; Goodman, J. M. ; Lister, M. A. ; Schumann, R. C. ; McCure, C. K. ; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663-4684.

[208] Evans, D. A. ; Chapman, K. T. ; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.

La synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰ a été réalisée en 10 étapes avec un rendement global de 11 % à partir de l'alcool chiral **294**.

I.B.1.d. Synthèse totale du dolabélide D

L'estérification de Yamaguchi entre l'hydroxyle libre porté par le carbone C²³ du fragment C¹⁵-C³⁰ et l'acide carboxylique du fragment C¹-C¹⁴ permet d'accéder à l'ester **301** après une déprotection globale des différents groupements protecteurs autres que les acétates.

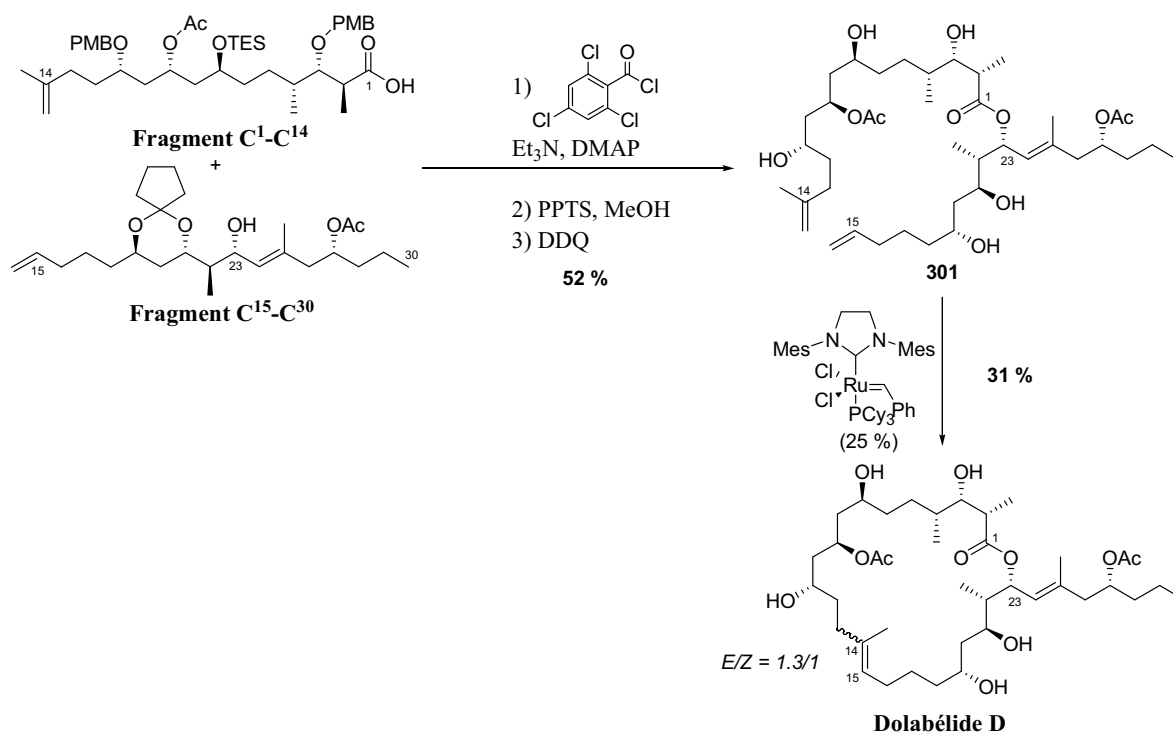


Schéma 224

Enfin, une réaction de métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération (25 mol%) conduit au dolabélide D avec un rendement de 31 % et une sélectivité E/Z ~ 1.3/1 (Schéma 224).

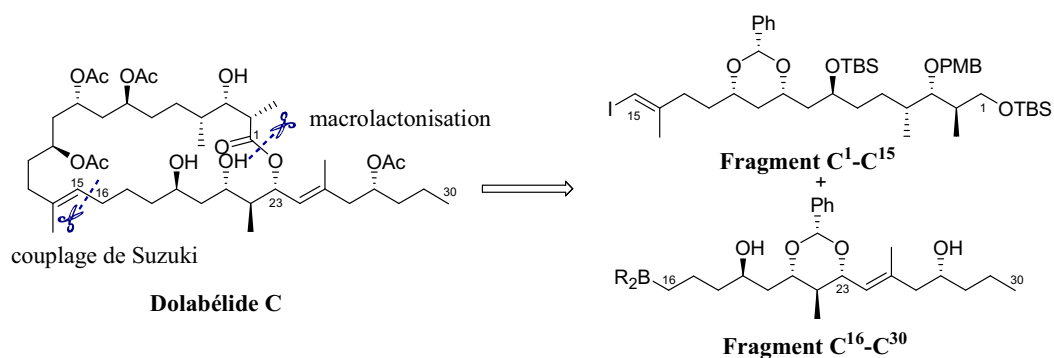
Le dolabélide D a ainsi été synthétisé en 27 étapes avec un rendement de 1.4 % pour la séquence linéaire la plus longue comportant 17 étapes et des excès diastéréo- et énantiomériques compris entre 60 % et 99 %.

I.B.2. Approche synthétique du dolabélide C par Prunet

I.B.2.a. Rétrosynthèse

L'équipe de Prunet a rapporté successivement en 2002 puis en 2006 ses résultats concernant les approches synthétiques des fragments C¹⁶-C²⁴[209] et C¹-C¹⁵[210] du dolabélide C.

Dans la stratégie de rétrosynthèse envisagée par ce groupe, le dolabélide C est déconnecté en deux synthons correspondant aux fragments C¹-C¹⁵ et C¹⁶-C³⁰ du produit naturel qui pourraient être réunis par un couplage de Suzuki entre un iodure vinylique et un borane afin de former la liaison C¹⁵-C¹⁶ puis par une réaction de macrolactonisation (Schéma 225).



I.B.2.b. Synthèse du fragment C¹⁶-C²⁴

Le premier centre stéréogène du fragment C¹⁶-C²⁴ est créé lors d'une allylation asymétrique de Brown^[211] à partir de l'aldéhyde **302** en présence de diisocaranylallylborane avec un excès énantiomérique de 72 %. Après la fonctionnalisation adéquate de l'alcool **303**, une homoaldolisation de type Hoppe^[212] non sélective est réalisée et conduit à la formation d'un mélange inséparable des deux diastéréoisomères *anti* **304** dans des proportions 1 : 1. Ces deux composés ne sont séparés qu'avant l'étape d'oxydation menant à la sulfone **305**. L'addition conjuguée intramoléculaire de l'anion d'un hémiacétal formé *in situ* avec le benzaldéhyde en présence de *tert*-butylate de potassium permet de créer le motif diol 1,3-*syn* de ce fragment. Cette réaction est l'étape clé de la synthèse^[213], elle permet d'insérer un nouveau centre stéréogène avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 90 %. Le fragment C¹⁶-C²⁴ **306** a été ensuite obtenu après deux étapes de réduction et d'oxydation pour introduire l'aldéhyde en position C²⁴ (Schéma 226).

[209] Grimaud, L. ; de Mesmay, R. ; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 419-421.

[210] Vincent, A. ; Prunet, J. *Synlett* **2006**, 2269-2271.

[211] Jadhav, P. K. ; Bhat, K. S. ; Perumal, P. T. ; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439.

[212] Hoppe, D. ; Zschage, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 69-71.

[213] Evans, D.A. ; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446-2453.

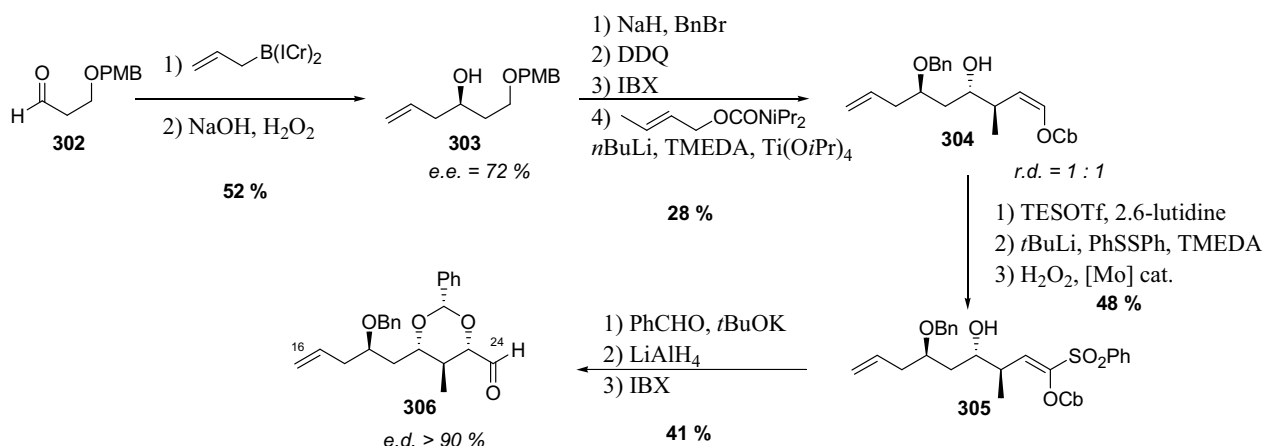


Schéma 226

Le fragment $\text{C}^{16}\text{-C}^{24}$ précurseur du fragment $\text{C}^{16}\text{-C}^{30}$ a ainsi été synthétisé en 12 étapes avec un rendement global de 1.4 % à partir de l'aldéhyde **302**. Néanmoins un inconvénient majeur de cette approche réside dans le fait que l'un des deux diastéréoisomères **304** est inutilisable.

I.B.2.c. Synthèse du fragment $\text{C}^1\text{-C}^{15}$

En 2006, l'équipe de Prunet a rapporté ses travaux portant sur la synthèse du fragment $\text{C}^1\text{-C}^{15}$ du dolabélide C. A partir de l'époxyde optiquement pur **307** isolé à partir du composé racémique par un dédoublement cinétique hydrolytique (HKR) de Jacobsen^[214], le fragment $\text{C}^7\text{-C}^{14}$ est obtenu en quatre étapes. Après ouverture de l'époxyde **307** avec du bromure de vinylmagnésium, une métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle permet de générer le composé (*E*)-**308**. Une addition 1.4 diastéréosélective intramoléculaire de l'anion d'un hémiacétal puis une réduction de l'ester conduisent à l'aldéhyde **309** comportant le motif diol 1,3-*syn* (Schéma 227).

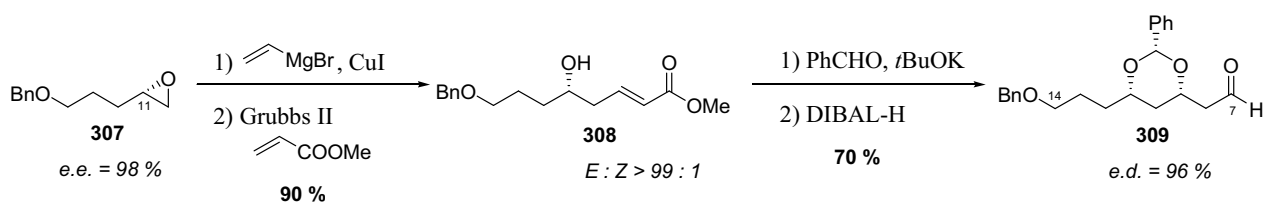
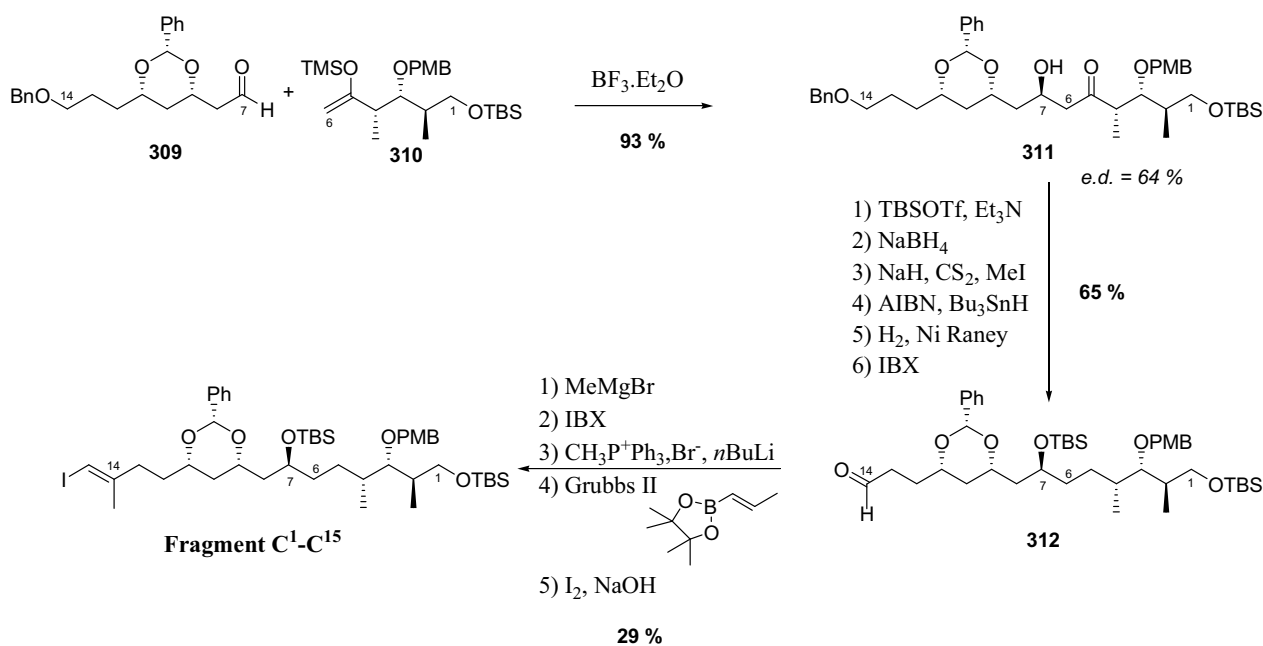


Schéma 227

Cet aldéhyde est ensuite engagé dans une réaction d'aldolisation diastéréosélective de Mukaiyama avec l'éther d'énol silylé **310** lui-même obtenu en deux étapes à partir d'un synthon décrit par Heathcock^[108] lors de la synthèse du discodermolide. L'hydroxycétone **311** est générée avec un excès diastéréoisomérique moyen de 64 % (Schéma 228).

[214] Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421-431.



Afin d'obtenir le fragment C¹-C¹⁵, différentes étapes de fonctionnalisation sont ensuite réalisées. L'alcool secondaire libre est tout d'abord protégé par un groupement silylé. La cétone est réduite en alcool lequel est éliminé en utilisant la méthode de désoxygénation de Barton-McCombie^[215]. Le groupement benzyle est enlevé sélectivement par une réaction d'hydrogénéolyse puis l'alcool primaire généré est oxydé en aldéhyde **312**. Ce dernier est transformé en une méthylcétone puis en un alcène *gem*-disubstitués par une réaction de Wittig. Une métathèse croisée avec un vinylboronate suivie d'un échange bore-iode permet d'obtenir finalement le **fragment C¹-C¹⁵** (Schéma 228).

*En conclusion, la synthèse du fragment C¹-C¹⁵ a été réalisée en 17 étapes avec un rendement global de 11.0 % à partir de l'époxyde chiral **307** et des excès diastéréo- et énantiomériques compris entre 64 % et 99 %.*

I.B.3. Approche synthétique du dolabélide B par Keck

I.B.3.a. Rétrosynthèse

En 2003, l'équipe de Keck^[216] a publié ses travaux portant sur la synthèse du fragment C¹-C¹³ du dolabélide B.

[215] a) Barton, D. H. R. ; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585. b) Barton, D. H. R. ; Dorchak, J. ; Jaszbereny, J. Cs. *Tetrahedron* **1992**, 36, 7435-7446.

[216] Keck, G. E. ; McLaws, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4911-4914.

La synthèse de ce groupe repose sur un découpage de la macromolécule en deux fragments C¹-C¹³ et C¹⁴-C³⁰ qui pourraient être réunis par un couplage de Suzuki entre un iodure vinylique et un borane afin de former la liaison C¹³-C¹⁴ puis par une réaction de macrolactonisation (Schéma 229).

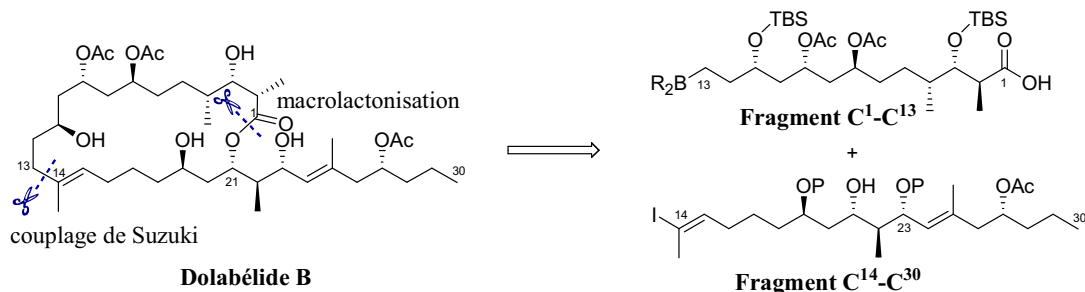


Schéma 229

I.B.3.b. Synthèse du fragment C¹-C¹³

La synthèse du fragment C¹-C¹³ du dolabélide B débute par une réaction de crotylstannylation en présence de tétrachlorure de titane entre l'aldéhyde (**R**)-**87** et le (*Z*)-crotyltributylstannane. Cette réaction développée par l'équipe de Keck^[217], permet d'installer les trois centres stéréogènes en C₂, C₃ et C₄ avec la stéréochimie *anti/syn* recherchée et une bonne diastéréosélectivité de 15 : 1 (*anti/syn* : *anti/anti*). L'alcool secondaire **313** est ensuite protégé par un groupement silylé puis une réaction d'hydroformylation de l'alcène, catalysée par un complexe de rhodium, permet d'obtenir l'aldéhyde **314** avec une très bonne régiosélectivité. En effet, à cause de l'encombrement stérique provoqué par le groupement méthyle en C⁴, la formation de l'aldéhyde linéaire par rapport à celle de l'aldéhyde ramifié est favorisée (96 : 4) (Schéma 230).

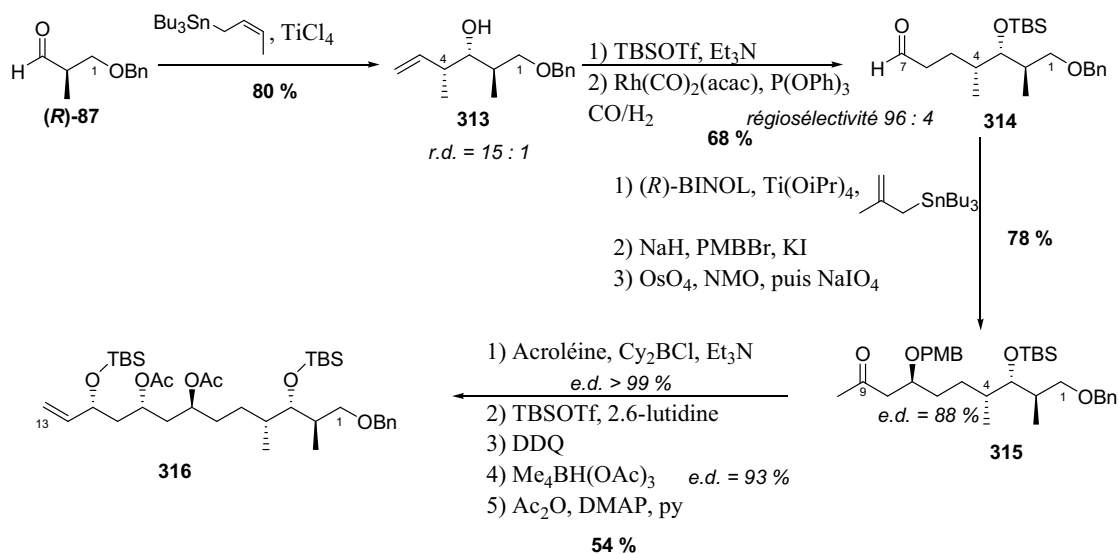


Schéma 230

[217] Keck, G. E. ; Savin, K. A. ; Cressman, E. N. K. ; Abbott, D. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7889-7896.

La méthallylation de l'aldéhyde **314** avec l'allylstannane catalysée par un complexe du titane associé au ligand (*R*)-BINOL^[218] conduit à l'alcool homoallylique avec une diastéréosélectivité de 94 : 6. Après la protection de cet alcool par un groupement *para*-méthoxybenzyle, l'alcène obtenu est transformé en une cétone **315** à l'aide d'une coupure oxydante. L'aldolisation de ce composé avec l'acroléine, dans les conditions de Paterson^[219], conduit au diol 1,5-*anti* (C⁷/C¹¹) sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Une protection de l'alcool C¹¹ par un groupement silylé, une déprotection sélective du PMB, une réduction diastéréosélective d'Evans de la β -hydroxycétone (e.d. = 93 %) puis une acétylation du diol permettent finalement d'obtenir le composé **316** (Schéma 230).

Le composé 316 possédant tous les centres stéréogènes du fragment C¹-C¹³ a été obtenu en 11 étapes avec un rendement global de 24 % à partir de l'aldéhyde (R)-87. Néanmoins, pour terminer la synthèse de ce fragment, il reste encore à enlever l'éther benzylique et à oxyder l'alcool résultant en un acide carboxylique, puis à fonctionnaliser la double liaison C¹²-C¹³ par une réaction d'hydroboration afin de pouvoir envisager le couplage de Suzuki.

I.B.4. Approche synthétique des dolabélides A-D par Hanson

I.B.4.a. Rétrosynthèse

L'équipe de Hanson a rapporté successivement en 2008 ses résultats concernant les synthèses des fragments C¹-C¹⁴^[220] et C¹⁵-C³⁰^[192] de la famille des dolabélides.

La stratégie rétrosynthétique de ce groupe pour cette famille de macromolécules repose sur un découpage en deux synthons C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰. Ces derniers pourraient être réunis par une estérification entre un hydroxyle porté par les carbones C²¹ ou C²³ du fragment C¹⁵-C³⁰ et un acide carboxylique en position C¹ du fragment C¹-C¹⁴, puis par une macrocyclisation lors d'une métathèse intramoléculaire (Schéma 231).

[218] a) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468. b) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544.

[219] Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585-8588.

[220] Waetzig, J. D.; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 109-112.

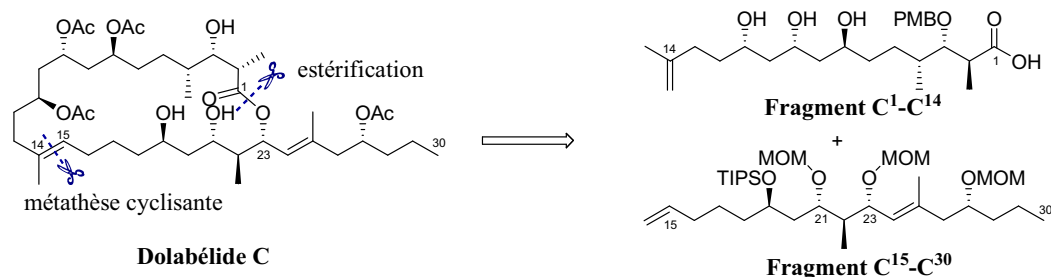


Schéma 231

I.B.4.b. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

La synthèse du fragment C¹-C¹⁴ des dolabélides débute par une conversion de l'ester de Roche silylé (**(R)**-267 en aldéhyde. Le composé formé est engagé dans une réaction de crotylboration et conduit à la formation de l'alcool homoallylique de façon énantiopure. Après une protection de l'alcool libre par un groupement *para*-méthoxybenzyle, une réaction de métathèse croisée entre l'oléfine terminale **317** et le phosphate chiral (**(R,R)**-318^[221] en présence du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs (6 mol %) permet d'introduire deux nouveaux centres stéréogènes C⁷ et C⁹ en *anti* l'un par rapport à l'autre (Schéma 232).

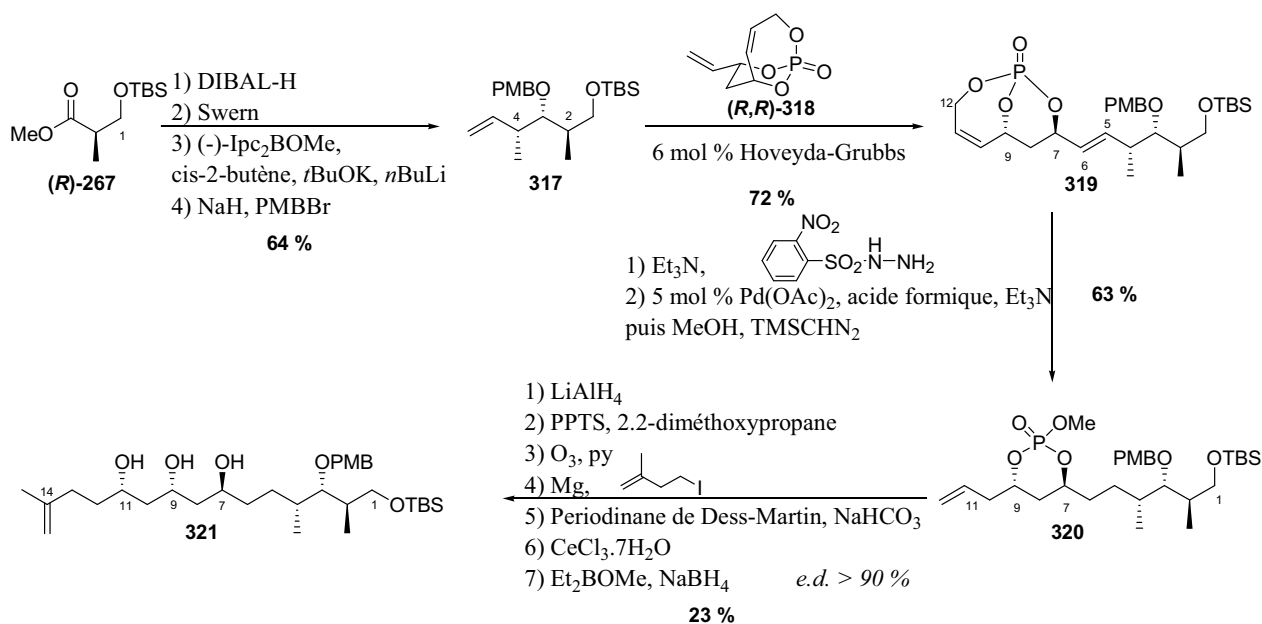


Schéma 232

Une réduction de la double liaison exocyclique C⁵-C⁶ du composé **319** en présence d'un diimide généré *in situ* à partir de l'*o*-nitrobenzènesulfonylhydrazine suivie par une transposition oléfinique

[221] Waetzig, J. D. ; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1673-1676.

en oléfine terminale catalysée par de l'acétate de palladium, et enfin une méthylation de l'intermédiaire phosphate conduisent au composé **320**.^[222]

Après avoir remplacé le phosphate **320** par un acétonide, l'ozonolyse de l'oléfine terminale conduit à un aldéhyde lequel est attaqué par de l'iodure de 3-méthyl-3-buténemagnésium. Le fragment C¹-C¹⁴ **321** est alors synthétisé après oxydation de l'alcool secondaire formé, déprotection de l'acétonide et réduction diastéréosélective de la β-hydroxycétone dans les conditions de Prasad^[223] (e.d. > 90 %) (Schéma 232).

*En conclusion, à l'aide du phosphate chiral permettant l'introduction de 2 centres stéréogènes, la synthèse linéaire du fragment C¹-C¹⁴ a été réalisée en 13 étapes avec un rendement global de 7 % à partir de l'ester de Roche silylé (**R**)-267.*

I.B.4.c. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

La même équipe a également décrit la préparation du fragment C¹⁵-C³⁰ reposant sur l'utilisation d'un phosphate chiral (**S,S**)-**318**^[224] afin de créer un motif diol 1,3-*anti*.

Dans un premier temps, le fragment C²⁴-C³⁰ (**322**) est synthétisé en deux étapes à partir de l'hydroxyalcyne chiral **294**, préalablement préparé à partir de la (*R*)-épichlorohydrine commerciale.^[204] Après une réaction de carboalumination catalysée par un complexe de zirconium dans les conditions de Wipf^[225], l'alcool secondaire porté par le carbone C²⁷ est protégé par un groupement méthoxyméthyle (Schéma 233).

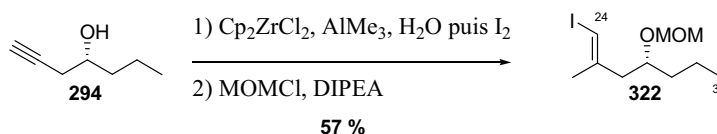


Schéma 233

Le fragment C¹⁷-C²³ est quant à lui obtenu à partir du phosphate chiral (**S,S**)-**318**. Après une réaction d'hydroboration chimiosélective de l'alcène terminal de ce phosphate, l'alcool primaire obtenu est protégé par un groupement *para*-méthoxybenzyle. Une addition S_N2' régio- et

[222] Myers, A. G. ; Zheng, B. ; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.

[223] Chen, K.-M. ; Hardtmann, G. E. ; Prasad, K. ; Repic, O. ; Chapiro, M. *J. Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155-158.

[224] Whitehead, A. ; McReynolds, M. D. ; Moore, J. D. ; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3375-3378.

[225] Wipf, P. ; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1068-1071.

diastéroselective d'un cuprate suivie d'une méthylation de l'intermédiaire phosphate conduit alors à un unique diastéroisomère **323** (Schéma 234).

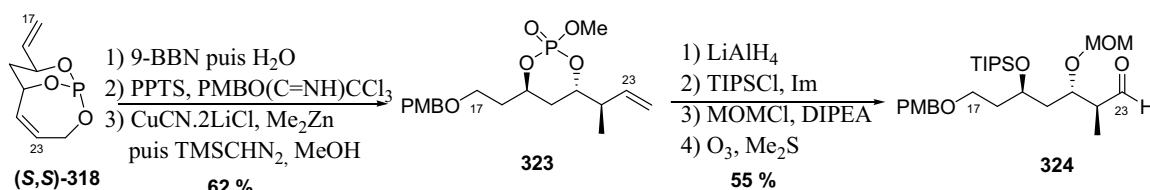


Schéma 234

L'aldéhyde C¹⁷-C²³ (**324**) est finalement obtenu après hydrolyse du phosphate, protections sélectives des hydroxyles en C¹⁹ et C²¹ puis ozonolyse (Schéma 234).

Après un échange iode-lithium réalisé en présence de *tert*-butyllithium sur l'iodure vinylique **322**, l'organolithien est additionné sur l'aldéhyde **324** et conduit à deux diastéroisomères. Le mélange de ces deux composés est alors oxydé avec du périodinane de Dess-Martin puis réduit sélectivement dans des conditions de Suzuki^[226] avec du tétrahydruroaluminat de lithium pour générer l'alcool désiré **325** dans un rapport diastéroisomérique 4.3 : 1 (Schéma 235).

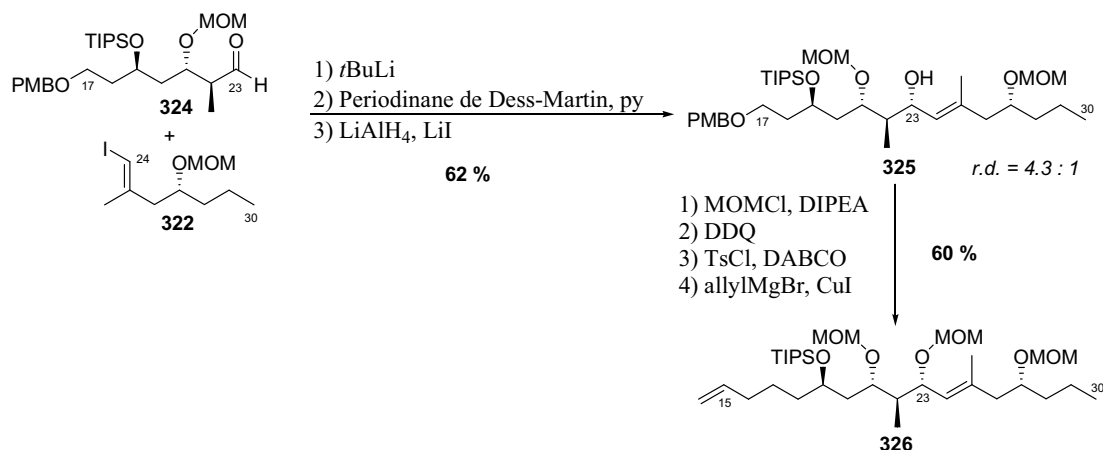


Schéma 235

Un aménagement fonctionnel constitué d'une protection de l'alcool allylique par un groupement MOM, d'un remplacement du groupement PMB par un tosylo et d'une addition d'un allylmagnésien en présence d'iodure de cuivre, permet d'obtenir finalement le fragment C¹⁵-C³⁰ (**326**) (Schéma 235).

Le fragment C¹⁵-C³⁰ (**326**) a été synthétisé en 14 étapes à partir du phosphate chiral (*S,S*)-**318** avec un rendement global de 13 % pour la séquence la plus longue.

[226] Mori, Y. ; Kuhara, M. ; Takeuchi, A. ; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5419-5422.

Une autre approche du fragment C¹⁵-C³⁰ a été réalisée par ce groupe. Une réaction de métathèse croisée avec le phosphate **(S,S)**-**318**, suivie d'une réduction sélective de la double liaison exocyclique permet dès le départ d'insérer trois carbones supplémentaires. Le même enchaînement réactionnel que précédemment conduit alors à l'aldéhyde **328** (Schéma 236).

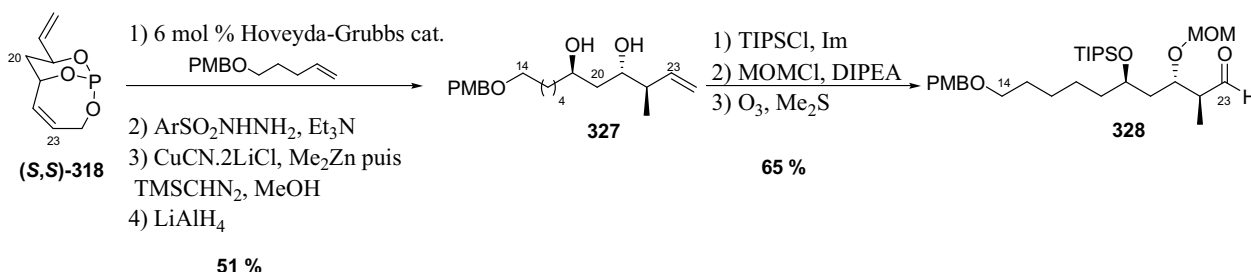


Schéma 236

L'addition de l'iodure vinylique **322** sur l'aldéhyde **328** en présence de *tert*-butyllithium, l'oxydation avec du périodinate de Dess-Martin puis la réduction diastéréosélective avec du tétrahydruroaluminat de lithium conduisent à l'alcool désiré **329** avec un meilleur rapport diastéréoisomérique (r.d. = 5 : 1) (Schéma 237).

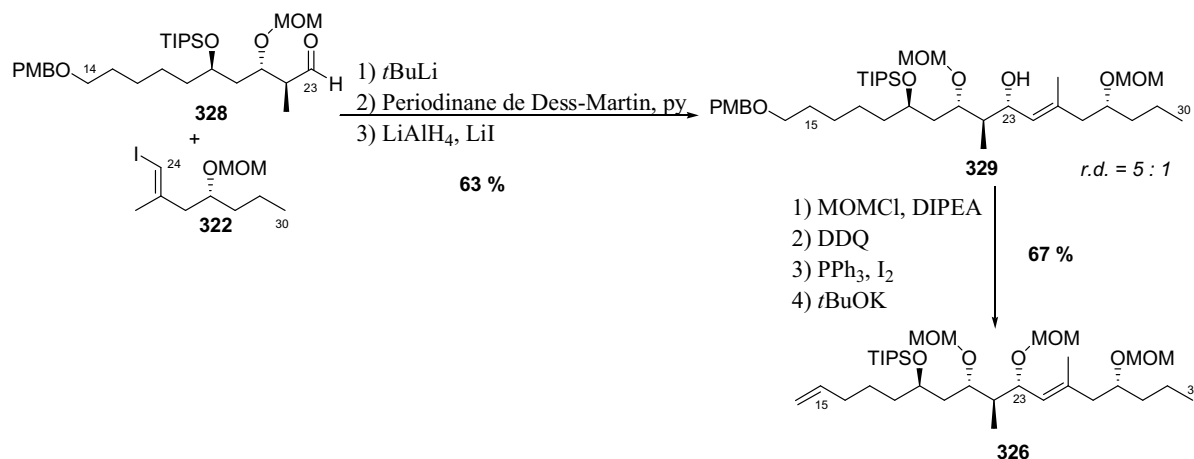


Schéma 237

Une protection de l'alcool allylique par un MOM, un remplacement de l'éther PMB par un iode puis son élimination en présence de *tert*-butoxyde de potassium permettent d'obtenir finalement le fragment C¹⁵-C³⁰ (**326**) (Schéma 237).

En conclusion, le fragment C¹⁵-C³⁰ (**326**) a été synthétisé dans cette deuxième approche en 14 étapes à partir du phosphate chiral **(S,S)**-**318** avec un rendement global de 14 % pour la séquence la plus longue. Les deux fragments n'ont pour le moment pas été réunis, néanmoins, la déprotection sélective de l'un des groupements MOM du fragment C¹⁵-C³⁰ pourrait se révéler délicate en vue de la synthèse de l'ensemble des dolabélides A-D.

II. Approche synthétique du dolabélide A

II.A. Stratégie et objectifs

D'un point de vue structural, les dolabélides A-D sont des macrocycles à 22 ou à 24 chaînons comportant :

- onze centres stéréogènes dont huit possèdent des fonctions hydroxyles ou des dérivés (rouge) et trois des groupements méthyles (bleu);
- deux doubles liaisons carbone-carbone trisubstituées de stéréochimie *E* (vert) ;
- une fonction lactone (Schéma 238).

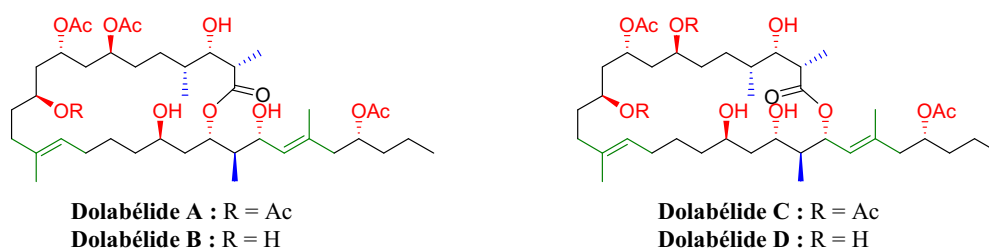


Schéma 238 : Structure des Dolabélides A-D

Toute la difficulté pour le chimiste va donc consister à mettre au point une stratégie adaptée pour construire ces molécules en respectant leurs différents éléments structuraux.

Afin de réaliser la synthèse d'au moins un de ces dolabélides, nous avons prévu d'utiliser comme outil de base, l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters catalysée par des complexes chiraux de ruthénium et ce afin de pouvoir installer chacun des groupements hydroxyles avec une excellente énantio- ou diastéréosélectivité. Les groupements méthyles pourront quant à eux être obtenus par des méthylation diastéréosélectives de β -hydroxyesters.

Etant donné que les différences entre les dolabélides reposent sur les fonctionnalisations des différents hydroxyles, il semble assez facile de pouvoir envisager une stratégie générale en utilisant des groupements protecteurs adaptés. Pour simplifier les Schémas rétrosynthétiques, seule l'approche du dolabélide A sera discutée dans sa globalité.

II.B. Rétrosynthèse du dolabélide A

Comme lors des approches synthétiques développées par les quatre autres groupes, la coupure de la fonction lactone semble être une évidence en vue de la synthèse du dolabélide A.

Celle-ci pourrait alors être formée soit par une réaction de macrolactonisation soit par une estérification entre un alcool libre porté par le carbone C²¹ et un acide carboxylique en position C¹. Afin d'obtenir deux fragments Nord et Sud de taille et de complexité similaires, une deuxième coupure est envisageable. Elle pourrait avoir lieu :

- soit au niveau de la liaison C¹³-C¹⁴ ; celle-ci serait alors formée par un couplage de Suzuki entre un borane C¹-C¹³ et un iodure vinylique C¹⁴-C³⁰ triplement substitué de stéréochimie *E*. Dans ce cas, la macrolactonisation permettra de former dans un second temps la lactone à 22 chaînons (Schéma 239).

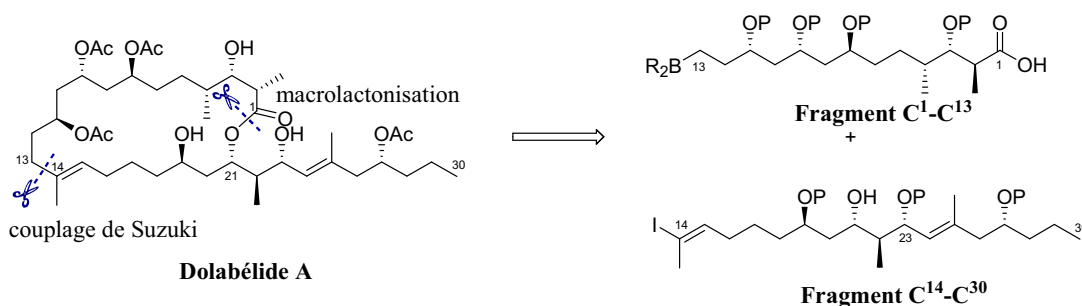


Schéma 239

- soit au niveau de la liaison C¹⁴-C¹⁵, celle-ci serait alors formée par une réaction de métathèse entre deux composés éthyléniques.

Dans ce cas, l'estérification entre l'alcool libre porté par le carbone C²¹ et l'acide carboxylique en position C¹ est nécessaire avant la réaction de métathèse^[227] afin de pouvoir avoir une chance de contrôler la stéréochimie *E* de la double liaison C¹⁴-C¹⁵ (Schéma 240).

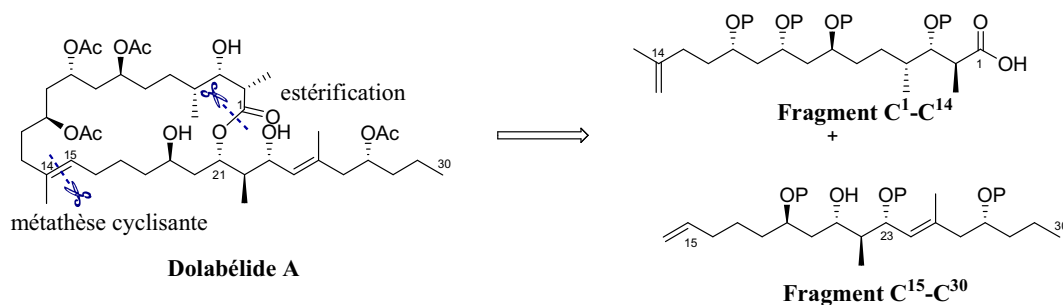


Schéma 240

En effet, dans le cas d'une réaction intermoléculaire entre deux oléfines^[228], la stéréochimie de la double liaison à former ne peut pas être contrôlée. De plus, de nombreux sous-produits sont souvent observés. Ayant des degrés de substitution différents, les doubles liaisons C¹³-C¹⁴ du fragment C¹-C¹⁴ et C¹⁴-C¹⁵ du fragment C¹⁵-C³⁰ ne possèdent pas la même réactivité.

[227] a) Revue sur la métathèse : Nicolaou, K. C. ; Bulger, P. G. ; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. b) Jin, J. ; Chen, Y. ; Li, Y. ; Wu, J. ; Dai, W.-M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2585-2588.

[228] Netscher, T. *J. Organometallic Chem.* **2006**, *691*, 5155-5162.

Par conséquent, des réactions de métathèse intermoléculaire entre deux mêmes fragments peuvent avoir lieu. La présence d'une autre double liaison (C²⁴-C²⁵) dans le fragment C¹⁵-C³⁰ pourrait également conduire à une réaction de métathèse intramoléculaire (Schéma 241).^[229]

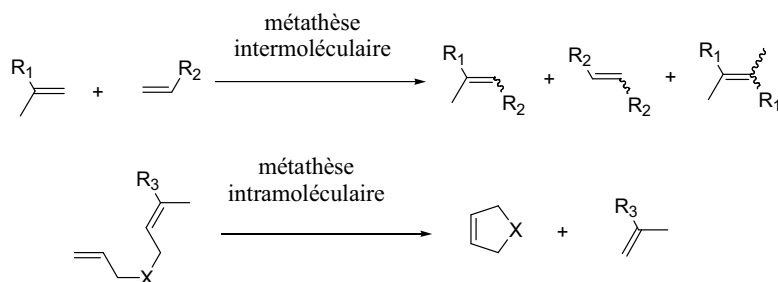


Schéma 241 : Réactions envisageables lors d'une métathèse

Afin de synthétiser le dolabélide A, nous avons dû choisir judicieusement les groupements protecteurs des hydroxyles, notés P sur les Schémas rétrosynthétiques précédents. Ainsi, nous avons choisi d'utiliser :

- des groupements méthoxyméthyle (MOM) ou acétal pour protéger les hydroxyles portés par les carbones C⁷, C⁹, C¹¹ et C²⁷ (qui correspondent aux groupements acétates présents sur la molécule) car ils peuvent être enlevés facilement en milieu acide ;
- des groupements *para*-méthoxybenzyle (PMB) ou triisopropylsilyl (TIPS) pour protéger les hydroxyles portés par les carbones C³, C¹⁹ et C²³ car ils sont plus résistants en milieu acide et peuvent être enlevés sélectivement avec respectivement du DDQ ou des ions fluorures ;
- un groupement *tert*-butyldiméthylsilyl (TBS) pour l'hydroxyle porté par le carbone C²¹, nécessaire pour la réaction d'estérification avec le fragment C¹-C¹⁴ (Schéma 242).

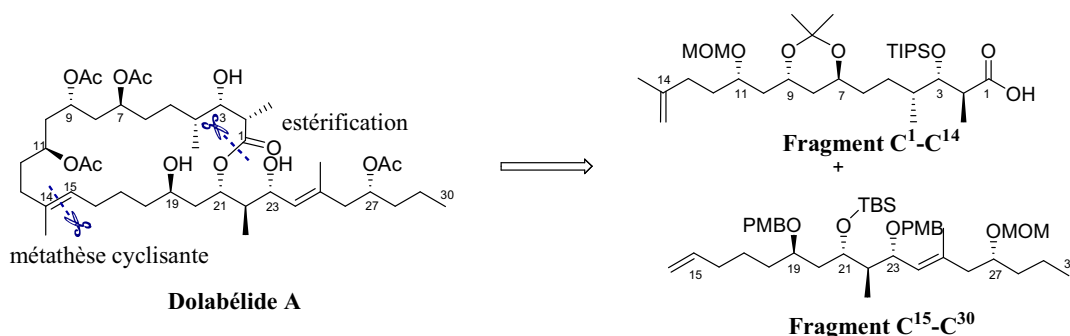


Schéma 242

[229] Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012-3043.

II.C. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

II.C.1. Rétrosynthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

Afin de synthétiser le fragment C¹⁵-C³⁰, deux approches synthétiques ont été envisagées.

- La première approche consiste à former la double liaison C²⁴-C²⁵ par une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons^[230] entre le β-cétophosphonate **330** et la cétone **331** (Schéma 243).

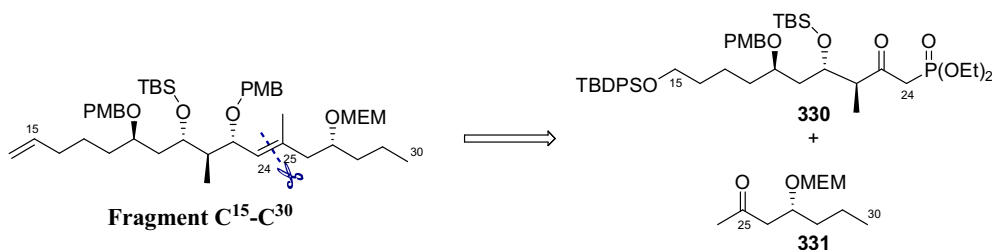


Schéma 243

- La seconde approche consiste à former la liaison C²³-C²⁴ par addition d'un organométallique sur un aldéhyde (Schéma 244).

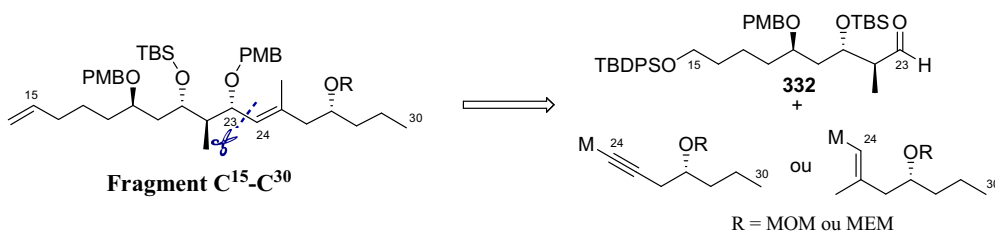


Schéma 244

L'addition d'un alcynylmétallique sur l'aldéhyde **332** conduirait après oxydation de l'hydroxyle secondaire à une ynone. Une addition diastérosélective 1,4 d'un méthylcuprate sur ce composé puis une réduction de la cétone permettrait ensuite d'obtenir le motif énol en position C²³-C²⁵. Ce motif pourrait également être obtenu après addition d'un vinylmétallique possédant déjà la stéréochimie *E* sur le même aldéhyde.

II.C.2. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

II.C.2.a. Formation de la double liaison C²⁴-C²⁵ par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

La première approche consistant à former la double liaison C²⁴-C²⁵ par une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons entre la cétone **331** et le β-cétophosphonate **330** a été étudiée par N.

[230] a) Wadsworth, W. S. Jr. ; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738. b) Wadsworth, W. S. Jr. *Org. React.* **1977**, 25, 73-253. c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.

Desroy au cours de sa thèse^[231,232] (Schéma 245).

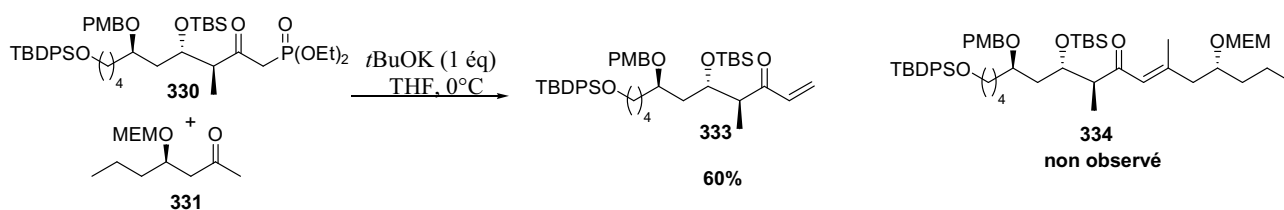


Schéma 245

Malheureusement, il s'est avéré que dans les conditions utilisées, la réaction ne conduisait pas au composé **334** attendu mais à l'énone **333** résultant d'une réaction de β-élimination (Schéma 245).

En conséquence, suite à ces résultats, cette voie a été abandonnée au profit de celle où est formée la liaison C²³-C²⁴ (Schéma 244).

II.C.2.b. Formation de la liaison C²³-C²⁴ par addition d'un alcyne vrai sur un aldéhyde

Au laboratoire, une première voie consistant à additionner l'anion de l'alcyne vrai **335** sur l'aldéhyde **332** pour former la liaison C²³-C²⁴ a été essayée par N. Desroy. Celle-ci a conduit à un mélange d'épimères **336** (r.d. = 2.3 : 1) avec un rendement de 76 %. Une oxydation de Swern de ce mélange a ensuite permis d'obtenir l'ynone **337** avec un rendement de 96 % (Schéma 246).

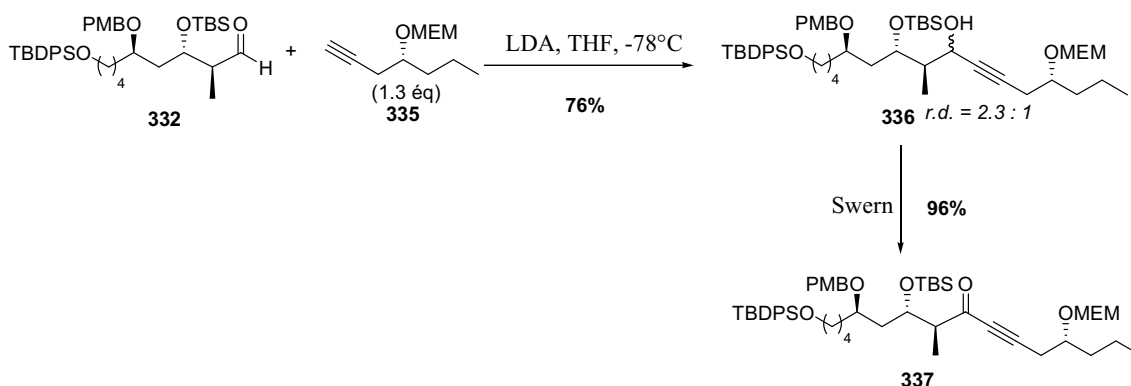


Schéma 246

L'addition diastéréosélective du méthylcuprate sur l'ynone **337** a ensuite entraîné la formation d'un mélange inséparable des isomères (*E*)-**338** et (*Z*)-**338** dans des proportions 2 : 1 (Schéma 247).

[231] N. Desroy, Thèse de Doctorat, Synthèse de β-lactames polycycliques et du fragment C15-C30 des Dolabélides, macrolides cytotoxiques d'origine marine, par catalyse organométallique, Université Pierre et Marie Curie (France), **2004**.

[232] Desroy, N. ; Le Roux, R. ; Phansavath, P. ; Chiummiento, L. ; Bonini, C. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1763-1766.

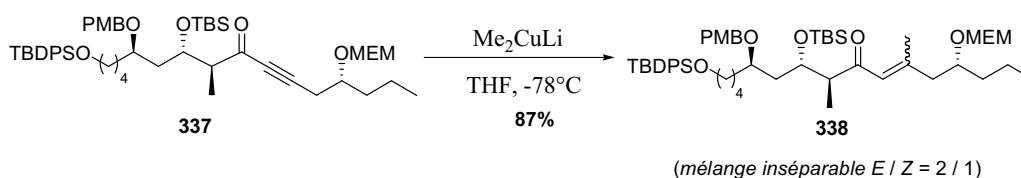


Schéma 247

Enfin, la réduction stéréosélective de la cétone **338** avec le L-Sélectride a conduit à un mélange séparable des deux isomères (*E*)-**339** et (*Z*)-**339**. L'isomère désiré *E* a ainsi pu être isolé avec un rendement de 52 % pour les 2 étapes à partir de l'ynone **337** (Schéma 248).

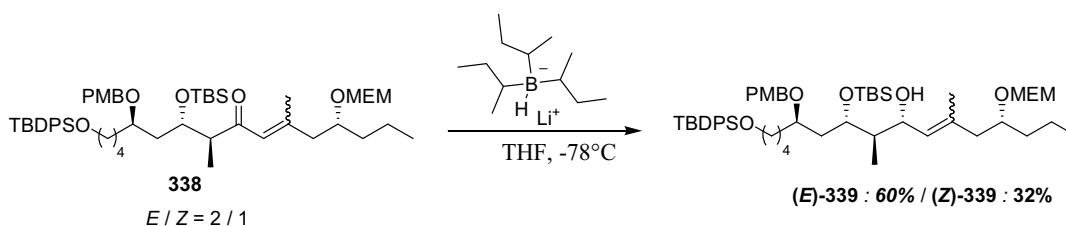


Schéma 248

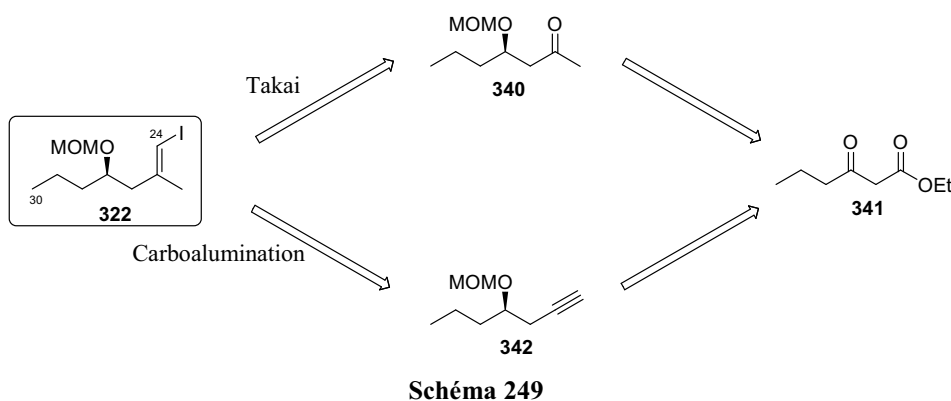
Bien que cette voie était la seule nous permettant d'obtenir l'énol (*E*)-**339** avec la bonne stéréochimie, elle ne pouvait pas être utilisable à grande échelle pour la synthèse totale du dolabélide A, l'isomère *Z* ne pouvant pas être recyclé. Mes travaux au sein du laboratoire, portant sur la synthèse du dolabélide A, ont commencé à ce stade. L'objectif était alors de contrôler la stéréochimie de la double liaison $\text{C}^{24}\text{-C}^{25}$ avant la formation de la liaison $\text{C}^{23}\text{-C}^{24}$. Pour cela, nous avons envisagé d'utiliser un iodure vinylique trisubstitué de stéréochimie *E*.

II.C.2.c. Synthèse de l'iodure vinylique $\text{C}^{24}\text{-C}^{30}$

D'après la littérature, deux types de précurseurs peuvent être utilisés pour accéder rapidement à ce type d'iodure vinylique trisubstitué :

- une cétone via une réaction de Takai,
- un alcyne via une réaction de carboalumination catalysée par du zirconium.

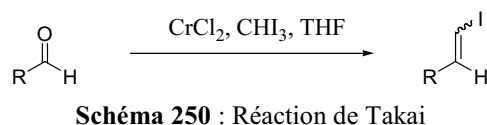
Pour ces deux approches, les précurseurs nécessaires pour la préparation de l'iodure vinylique $\text{C}^{24}\text{-C}^{30}$ (**322**) pourraient être obtenus à partir du même β -cétoester **341**, le butyrylacétate d'éthyle (Schéma 249).



Dans un premier temps, pour tester la validité de ces deux approches, nous avons effectué la synthèse en version racémique.

II.C.2.c.i. Réaction de Takai

La réaction de Takai^[233] permet de former à partir d'un aldéhyde un iodure vinylique avec une plus ou moins bonne diastéréosélectivité pour la double liaison (Schéma 250).



D'un point de vue mécanistique, le chlorure chromeux vient tout d'abord réaliser une ou deux additions oxydantes sur l'iodoforme. Deux espèces intermédiaires chromées **343** et **344** peuvent alors être générées (Schéma 251).

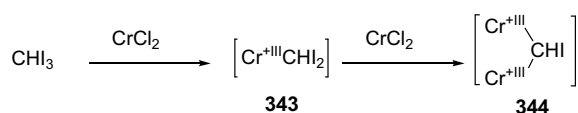


Schéma 251 : Formation des intermédiaires chromés

Deux mécanismes ont ensuite été envisagés par Takai. Dans un premier temps, l'espèce intermédiaire monochromée **343** réagit avec un aldéhyde et génère un alcoolate **345**. Après une nouvelle addition oxydante permettant d'obtenir un composé dichromé **346**, une élimination *anti* de l'alcoolate conduit à un iodure vinylique **347** avec une stéréochimie *E* pour la double liaison.

Un second mécanisme consiste à faire réagir l'espèce dichromée **344** avec un aldéhyde. Le même intermédiaire est alors directement obtenu et conduit au même iodure vinylique **347** par élimination (Schéma 252).

[233] Takai, K. ; Nitta, K. ; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.

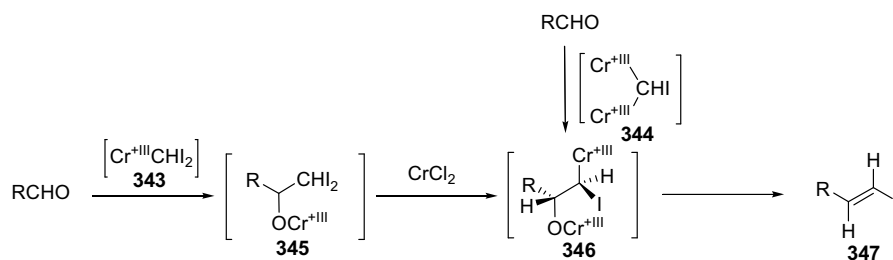


Schéma 252 : Mécanisme de la réaction de Takai

Lors de la synthèse totale de la zincophorine^[234], l'aldéhyde **348** est ainsi converti en l'iodure vinylique **349** avec une stéréochimie exclusivement *E* (Schéma 253).

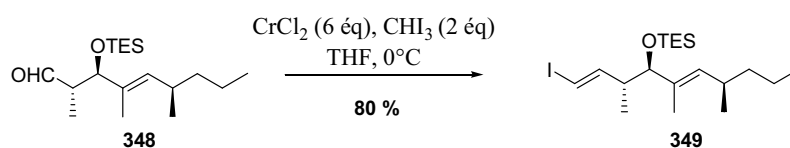


Schéma 253 : Exemple d'une réaction de Takai

La réaction de Takai a également été essayée avec des cétones pour conduire aux iodures vinyliques trisubstitués correspondants. Sur les quelques exemples décrits dans la littérature,^[235] une quasi-absence du contrôle de la stéréochimie de la double liaison a été observée (Schéma 254).

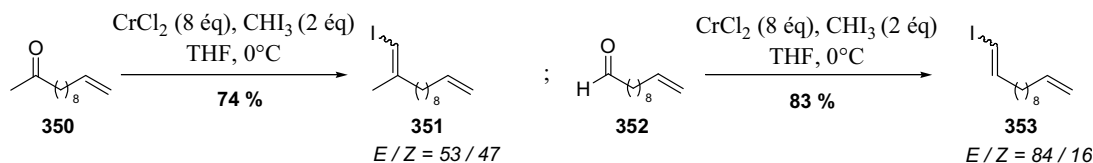


Schéma 254

Afin de tester cette réaction sur notre substrat, nous avons réalisé la synthèse racémique de la cétone **340**. Dans un premier temps, le butyrylacétate d'éthyle est réduit par du borohydrure de sodium dans de l'éthanol et conduit à l'hydroxyester **354** avec un rendement de 95 %. La fonction ester est ensuite transformée en un *N*-méthoxy-*N*-méthylamide **355** à l'aide du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine en présence de *n*-butyllithium^[236] avec un rendement de 79 %. L'hydroxyle libre est alors protégé avec un groupement méthoxyméthyle (MOM) à l'aide du chlorure de méthoxyméthyle en présence de diisopropyléthylamine avec un rendement de 91%. Enfin, le méthyllithium réagit avec l'amide de Weinreb **356** et conduit à la cétone **340** avec un rendement de 88 % (Schéma 255).

[234] Miyashita, M. ; Tanino, K. ; Komatsu, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4341-4345.

[235] a) Takai, K. ; Toshikawa S. ; Inoue A. ; Kokumai, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12990-12991. b) Takai, K. ; Toshikawa S. ; Inoue A. ; Kokumai, R. ; Hirano, M. *J. Organometallic. Chem.* **2007**, 692, 520-529. c) Roe, M. B. ; Whittaker, M. ; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8103-8106.

[236] Dmowski, W. ; Piasecka-Maciejewska, K. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 97, 85-89.

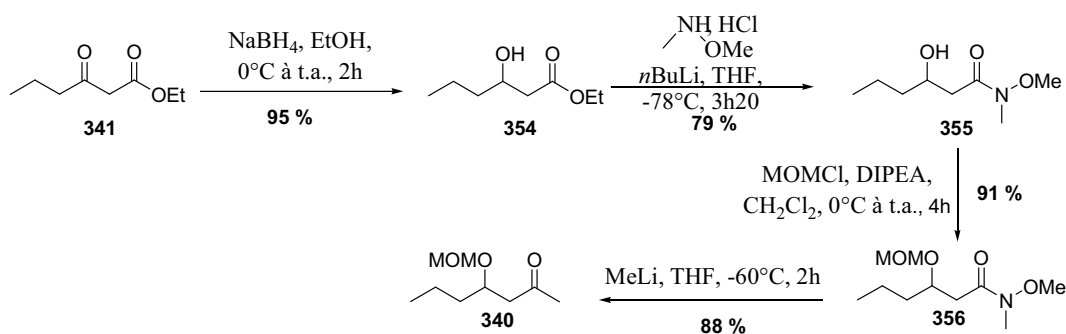


Schéma 255

La réaction de Takai, réalisée sur la cétone **340** en présence de 2 équivalents d'iodoforme et 6 équivalents de chlorure de chrome, conduit au produit de β -élimination **357**, les iodures vinyliques attendus **358** n'étant pas observés (Schéma 256).

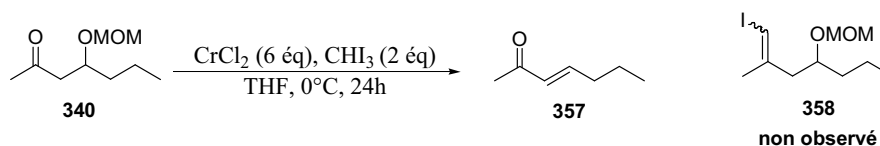


Schéma 256

Cette voie n'étant pas satisfaisante, elle a été abandonnée au profit de la synthèse de l'iodure vinylique C^{24} - C^{30} via un alcyne vrai.

II.C.2.c.ii. Synthèse de l'alcyne vrai **342**

Pour introduire la fonction alcyne, nous avons décidé dans un premier temps de passer par un aldéhyde qui pourrait être obtenu par réduction d'un ester. Ainsi, l'hydroxyester **354** est tout d'abord protégé par un groupement méthoxyméthyle en présence de diméthoxyméthane et de pentoxyde de phosphore avec un rendement de 84 %. L'ester **359** est ensuite réduit en aldéhyde **360** par action du DIBAL-H avec un rendement de 88 % (Schéma 257).

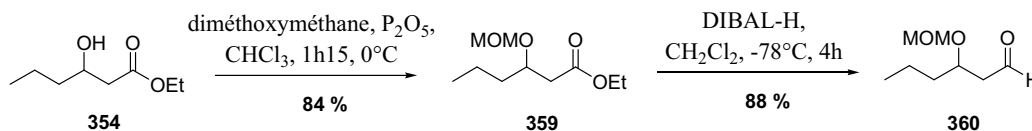


Schéma 257

Trois méthodes ont ensuite été essayées pour transformer l'aldéhyde **360** en l'alcyne vrai **342** (Schéma 258).

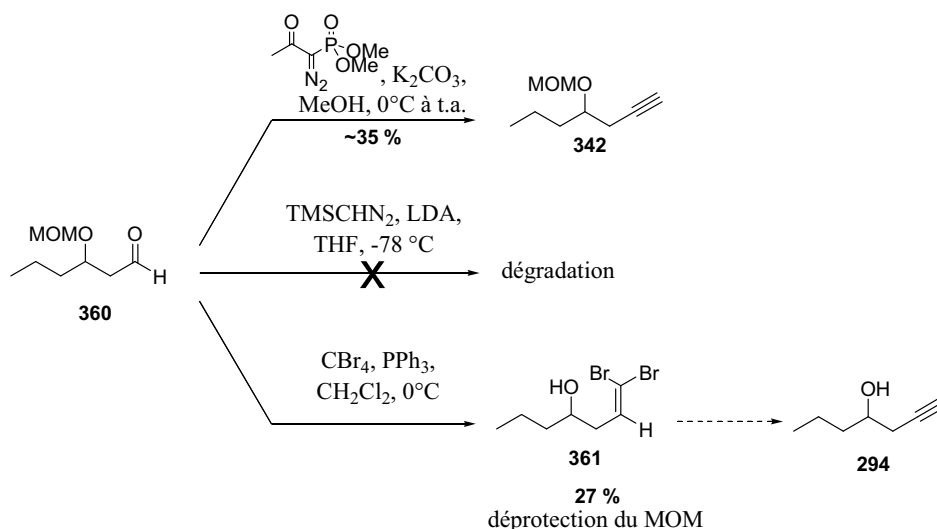


Schéma 258

- La transformation de l'aldéhyde **360** en l'alcyne vrai **342** avec un diazophosphonate suivant la méthode de Ohira-Bestmann^[237] n'a permis d'isoler que 35 % du produit désiré, le reste étant vraisemblablement des produits d'élimination du groupement OMOM non isolés du fait de leur caractère volatil.

- La méthode de Ohira-Shioiri^[238] utilisant le triméthylsilyldiazométhane n'a conduit elle qu'à des produits de dégradation.

- La réaction de Corey-Fuchs^[239] utilisant dans un premier temps du tétrabromure de carbone et de la triphénylphosphine a entraîné une déprotection du groupement MOM. L'alcool **361** n'étant isolé qu'avec un rendement de 27 %, la conversion de la dibromooléfine en alcyne n'a ensuite pas été réalisée.

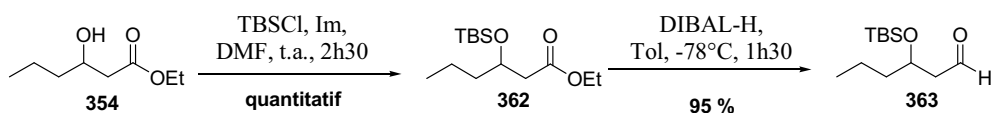
En conséquence, face à ces problèmes dus en majeure partie au groupement méthoxyméthyle, nous avons décidé de changer temporairement de groupement protecteur.

La synthèse a été réitérée avec un groupement silylé, le TBS, à partir de l'hydroxyester **354**. Après avoir protégé l'hydroxyle par le groupement silylé de façon quantitative, l'ester éthylique **362** est réduit en l'aldéhyde **363** avec un rendement de 95 % (Schéma 259).

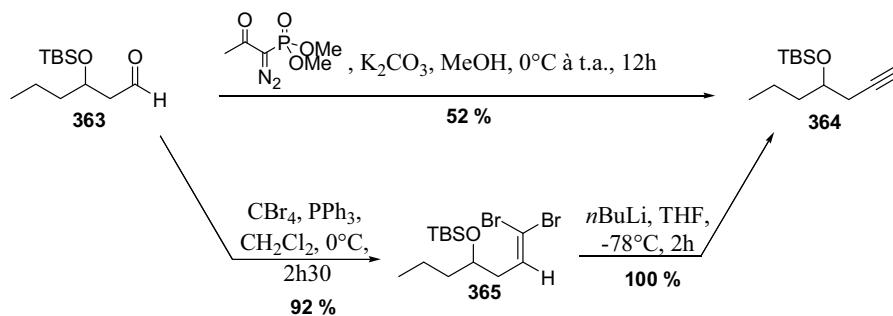
[237] a) Ohira, S. *Synth Commun.* **1989**, 19, 561-564. b) Müller, S. ; Liepold, B. ; Roth, G. J. ; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521-522. c) Roth, G. J. ; Liepold, B. ; Müller, S. G. ; Bestmann, H. J. *Synlett* **2004**, 59-62.

[238] a) Ohira, S. ; Okai, K. ; Moritani, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 721-722. b) Miwa, K. ; Aoyama, T. ; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 107-108.

[239] a) Corey, E. J. ; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769-3772.

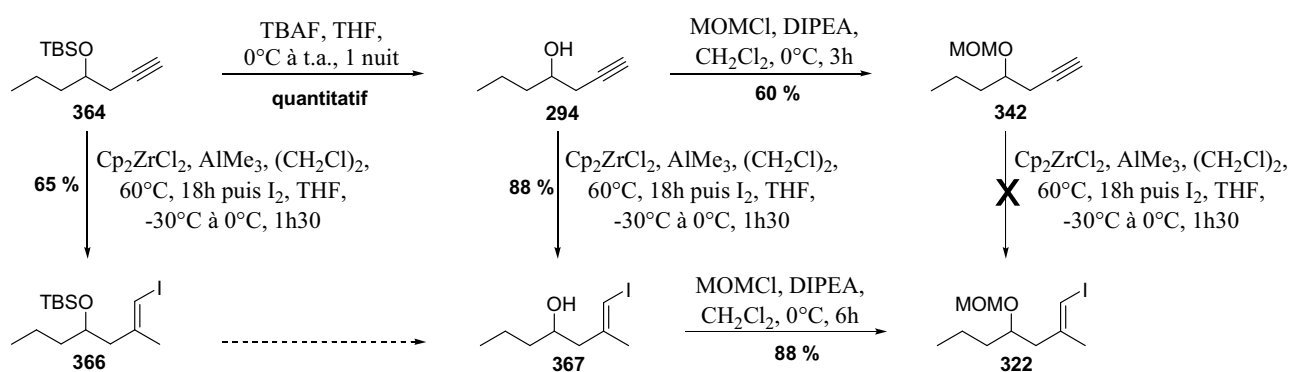


L'aldéhyde **363** est ensuite transformé en l'alcyne **364** selon deux méthodes. La réaction de Ohira-Bestmann s'effectue avec un rendement moyen de 52 % tandis que la réaction de Corey-Fuchs conduit à l'alcyne **364** avec un rendement pour les deux étapes de 92 % (Schéma 260).



II.C.2.c.iii. Carboaluminatation catalysée par le zirconium

L'alcyne **364** ayant été synthétisé, il reste maintenant à remplacer le groupement silylé par un groupement méthoxyméthyle (le groupement silylé n'étant pas compatible avec la suite de la synthèse envisagée) puis à transformer l'alcyne en un iodure vinylique. Pour cela, trois voies ont été testées (Schéma 261).



Dans un premier temps, l'éther silylé de l'alcyne **364** a été déprotégé en présence de TBAF puis l'hydroxyle libéré a été reprotégé par un groupement MOM avec un rendement de 60 %. La carboaluminatation de l'alcyne **342** qui s'en suit, n'a pas permis d'obtenir l'iodure vinylique désiré **322**. En effet, le triméthylaluminium est un acide de Lewis qui entraîne la dégradation du groupement MOM.

En revanche, la carboalumination de l'hydroxyalcyne **294** en présence d'une quantité catalytique de zirconium^[240] puis la protection de l'hydroxyle libre par un groupement MOM permettent de synthétiser l'iodure vinylique désiré **322** avec des rendements de 88 % pour chacune de ces deux étapes.

Enfin, une autre voie a consisté à réaliser directement la carboalumination de l'alcyne silylé **364**. L'iodure vinylique est alors obtenu avec un rendement de 65 % plus faible que le rendement global de la voie précédente conduisant à l'iodure vinylique **322**.

*La voie consistant à déprotéger l'éther silylé, à réaliser la carboalumination sur l'alcyne en présence d'une quantité catalytique de zirconium puis à protéger l'hydroxyle par un groupement MOM, est donc choisie pour être utilisée à grande échelle car elle permet de convertir l'alcyne **364** en l'iodure vinylique **322** de stéréochimie *E* avec les meilleurs rendements.*

La stéréosélectivité observée en faveur de l'alcène *E* lors de la réaction de la carboalumination peut être expliquée par une addition régiosélective du zirconium^[241] sur la triple liaison. Bien que le mécanisme de cette réaction n'a pas encore été totalement élucidé^[242], Negishi a montré qu'en l'absence de Cp₂ZrCl₂ ou en utilisant le complexe Cp₂ZrMeCl sans aluminium, seules des traces de l'iodure vinylique désiré étaient obtenues. L'aluminium et le zirconium sont donc tous deux nécessaires à cette réaction. Il a également été observé qu'un échange Me/Cl avait lieu entre le triméthylaluminium et le Cp₂ZrCl₂ pour conduire de manière réversible au dérivé Cp₂ZrMeCl (Schéma 262).

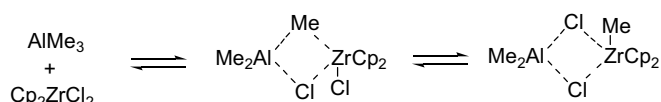


Schéma 262 : Échange Me/Cl entre l'aluminium et le zirconium

Les électronégativités de l'aluminium et du zirconium étant comparables, la réaction peut soit commencer par une carboalumination, soit par une carbozirconation laquelle est suivie par une transmétallation Zr/Al. Le zirconium est ensuite régénéré ce qui permet de rendre la réaction catalytique. Le piégeage à l'iode permet enfin de générer l'iodure vinylique désiré (Schéma 263).

[240] conditions expérimentales : Scheidt, K. A. ; Bannister, T. D. ; Tasaka, A. ; Wendt, M. D. ; Savall, B. M. ; Fegley, G. J. ; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6981-6990.

[241] a) Van Horn, D. E. ; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252-2254. b) Yoshida, T. ; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4985-4987. c) Negishi, E.-I. ; Van Horn, D. E. ; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639-6647.

[242] Negishi, E.-I. ; Kondakov, D. Y. ; Choueiry, D. ; Kasai, K. ; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577-9588.

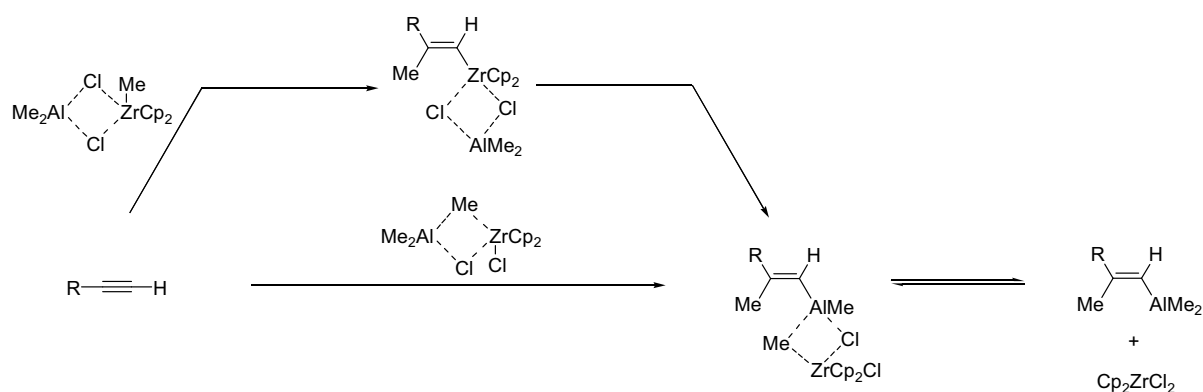


Schéma 263 : Mécanisme de la carboalumination catalysée par le zirconium

Le groupe de Wipf^[243] a observé que l'addition d'un ou deux équivalents d'eau à la réaction de carboalumination de Negishi réalisée à basse température accélère considérablement le processus de formation du vinylalane intermédiaire grâce à un pont oxygéné réalisé entre l'aluminium et le zirconium. Néanmoins, au laboratoire, ces conditions ont conduit en partie à l'hydrolyse de la liaison carbone-aluminium.

II.C.2.c.iv. Synthèse énantiosélective

La synthèse du fragment C²⁴-C³⁰ ayant été mise au point en version racémique, elle est réalisée maintenant de façon énantiosélective.

Le groupement hydroxyle est tout d'abord introduit lors de la première étape via une réaction d'hydrogénation énantiosélective du β -cétoester **341** utilisant 0.45% du mélange RuCl₃/(*R*)-SYNPHOS. Sous une pression de 10 bar de dihydrogène, à 80°C, dans l'éthanol, l'hydroxyester **354** est obtenu avec un rendement de 99 % et un excès énantiomérique de 99 % (déterminé par hplc).

Comme lors de la version racémique, après avoir protégé l'alcool de façon quantitative par un groupement silylé TBS, l'ester **354** est réduit par du DIBAL-H en l'aldéhyde **363** avec un rendement de 95 %. Une réaction de Corey-Fuchs permet ensuite d'obtenir l'alcyne protégé **364** avec un rendement de 92 %. Le groupement silylé est alors quantitativement enlevé, puis l'hydroxyalcyne **294** est engagé dans une réaction de carboalumination catalysée par le zirconium. La fonction hydroxyle de l'iodure vinylique **367** est enfin protégée par un groupement méthoxyméthyle pour conduire au fragment C²⁴-C³⁰ (**322**) (Schéma 264).

[243] Wipf, P. ; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1068-1071.

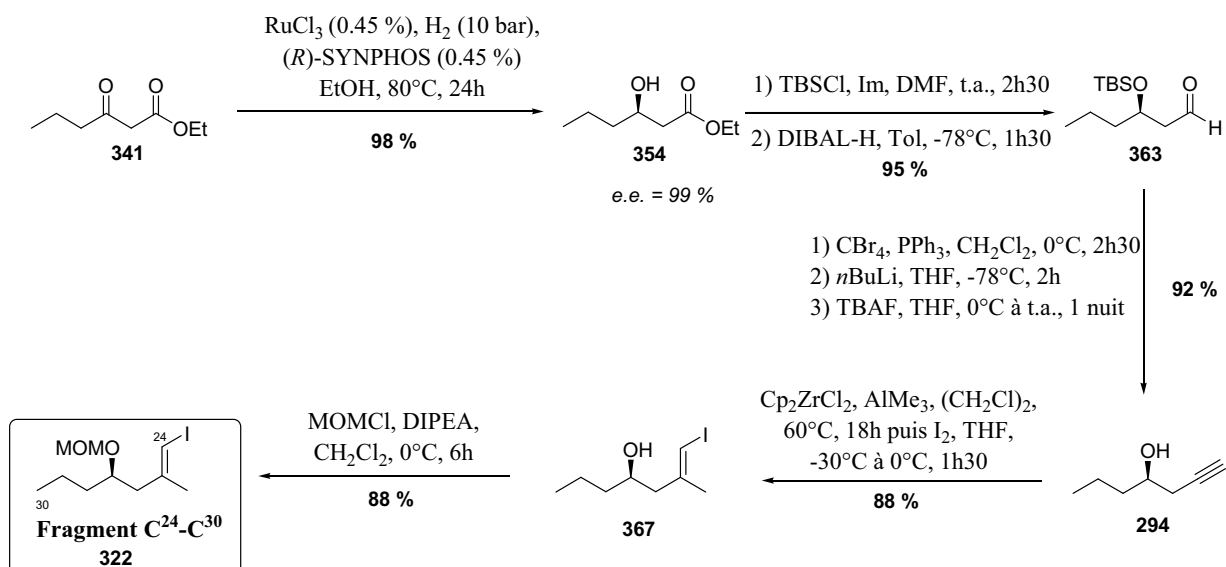


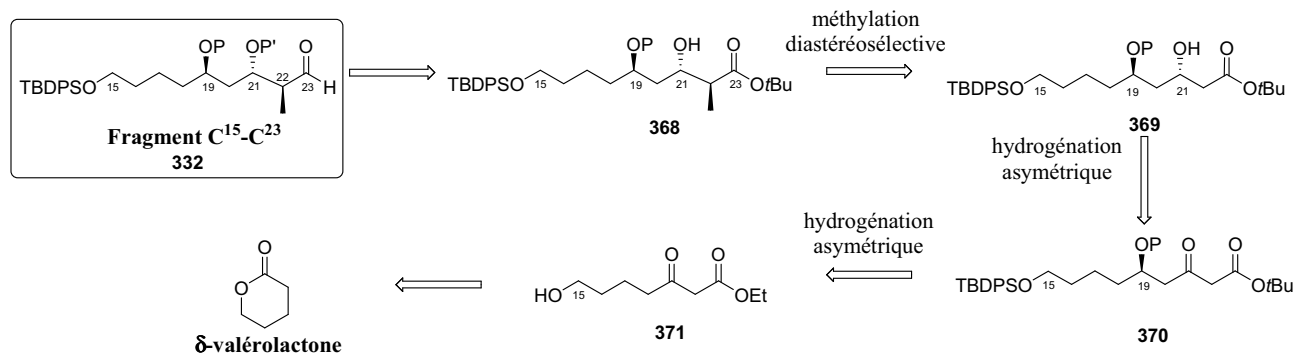
Schéma 264 : Synthèse énantiosélective du fragment C²⁴-C³⁰

Le fragment C²⁴-C³⁰ (**322**) est synthétisé en 8 étapes avec une excellente énantio- et diastéréosélectivité et un rendement global de 67 % à l'échelle de 6 g.

II.C.2.d. Synthèse du fragment C¹⁵-C²³

Le fragment C¹⁵-C²³ (**332**) comporte trois centres stéréogènes dont deux portent des fonctions hydroxyles protégées (C¹⁹ et C²¹) et le troisième un groupement méthyle (C²²). Etant donné que les différences entre les dolabélides A, B, C et D reposent essentiellement sur les fonctionnalisations des différents hydroxyles, il semble assez facile de pouvoir envisager une stratégie générale en utilisant des groupements protecteurs adaptés, notés P.

L'aldéhyde C¹⁵-C²³ pourrait être obtenu après une protection et une réduction de l'hydroxyester **368**. Le groupement méthyle, porté par le carbone C²², résulterait d'une méthylation diastéréosélective du composé **369**. Ce dernier pourrait provenir du β-cétoester **370** après hydrogénation asymétrique pour contrôler l'hydroxyle en C²¹. Le β-cétoester *tert*-butylique **370** pourrait quant à lui être obtenu à partir du β-cétoester éthylique **371** via une réaction d'hydrogénation asymétrique permettant le contrôle de l'hydroxyle porté par le carbone C¹⁹ et une homologation en β-cétoester. Le composé **371** pourrait enfin provenir de l'ouverture de la δ-valérolactone par une condensation de Claisen (Schéma 265).

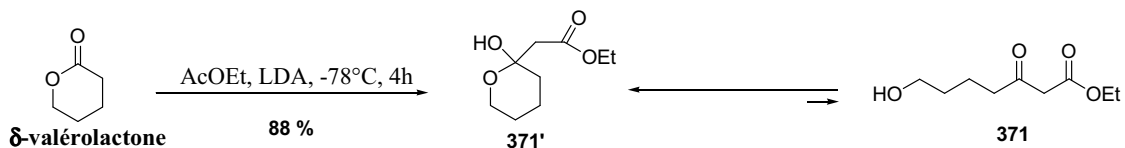


II.C.2.d.i. Synthèse du fragment C¹⁵-C²³ des dolabélides A et B

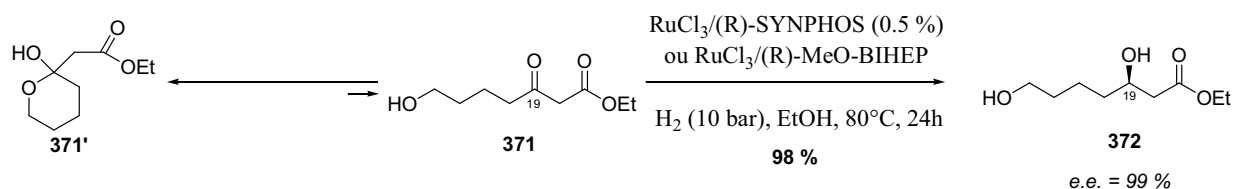
Une synthèse du fragment C¹⁵-C²³ a été réalisée précédemment par N. Desroy au cours de sa thèse.^[231] Mon travail a tout d'abord consisté à préparer cet aldéhyde **332** en optimisant les différentes étapes.

➤ Introduction du centre stéréogène en C¹⁹

La première étape consiste à réaliser une condensation de Claisen de l'anion de l'acétate d'éthyle sur la δ-valérolactone. La réaction conduit avec un rendement de 88 % à l'hémiacétal **371'** qui est en équilibre avec le β-cétoester **371** (Schéma 266).



L'hydrogénation asymétrique de ce mélange permet ensuite de synthétiser le diol **372** (Schéma 267).



La réaction d'hydrogénation est réalisée sous une pression de dihydrogène de 10 bar à 80°C dans l'éthanol, pendant 24h, en présence de 0.5 % du mélange RuCl₃/(R)-SYNPHOS ou

RuCl₃/(*R*)-MeO-BIPHEP et conduit dans les deux cas au diol **372** avec un rendement de 98 % et un excès énantiomérique de 99 %. (déterminé par hplc)

Afin de poursuivre la synthèse du fragment C¹⁵-C²³, une protection sélective de l'alcool primaire du diol **372** par un groupe *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) conduisant à l'hydroxyester **373**, est réalisée avec un rendement de 98 % (Schéma 268).

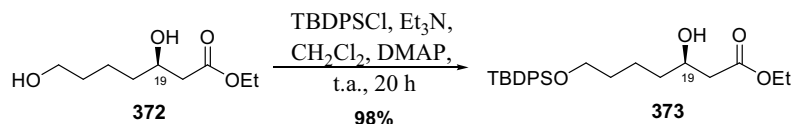


Schéma 268

➤ Introduction du centre stéréogène en C²¹

Afin d'introduire le second centre stéréogène en C²¹ à partir de l'hydroxyester **373**, nous devons réaliser la protection de l'hydroxyle en C¹⁹ par un groupement PMB, une homologation de Claisen puis une hydrogénation asymétrique du β-cétoester formé.

L'imidate **374** nécessaire pour protéger une fonction hydroxyle par un PMB n'étant pas commercial, nous l'avons préparé par condensation de l'alcool *para*-méthoxybenzylique sur le trichloroacétonitrile avec un rendement de 89 % (Schéma 269).^[244]

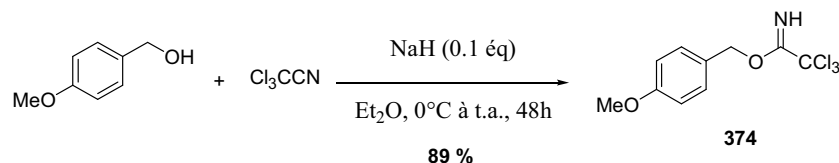


Schéma 269

La réaction de protection de l'hydroxyle **373** par un PMB est tout d'abord réalisée avec un rendement de 91 %. Une condensation de Claisen de l'ester éthylique **375** avec l'anion de l'acétate de *tert*-butyle permet ensuite de former le β-cétoester **370** avec un rendement de 91 % (Schéma 270).

[244] Adams, E. ; Hiegemann, M. ; Duddeck, H. ; Welzel, P. *Tetrahedron* **1990**, 46, 5975-5992.

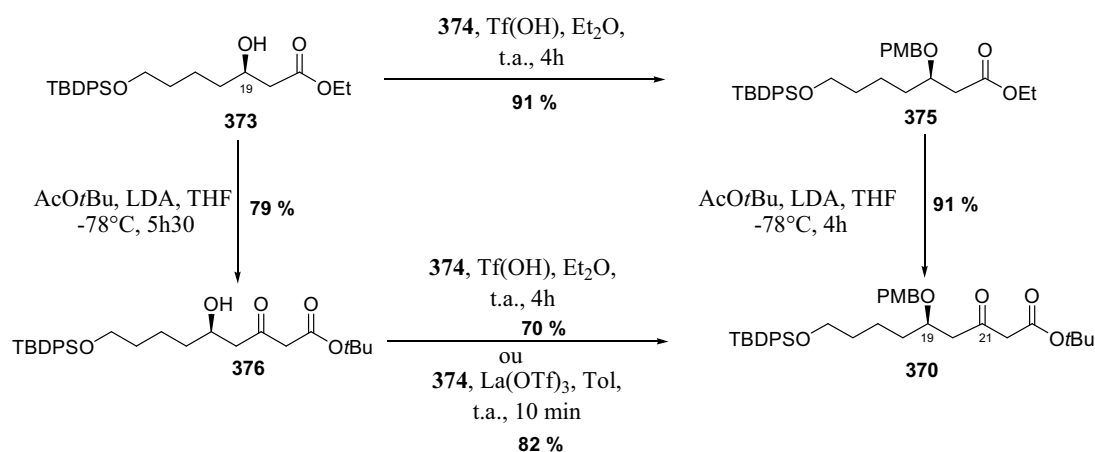


Schéma 270

Le même composé peut être obtenu à partir de l'hydroxyester **373** par une homologation en β -cétoester **376** (Rdt = 79 %) suivie par une protection de l'hydroxyle secondaire par un groupement PMB. L'utilisation du triflate de lanthane^[245] dans le toluène, pour catalyser cette réaction de protection à la place de l'acide triflique^[246] permet d'obtenir plus rapidement et avec un meilleur rendement le β -cétoester **370** (Schéma 270).

Le β -cétoester **370** est ensuite engagé dans une réaction d'hydrogénation asymétrique utilisant un complexe chiral de ruthénium dans les conditions mises au point précédemment par Nicolas Desroy et conduit au β -hydroxyester **369** avec un rendement de 80 % et un excès diastéréoisomérique de 96 % (déterminé par hplc) (Schéma 271).

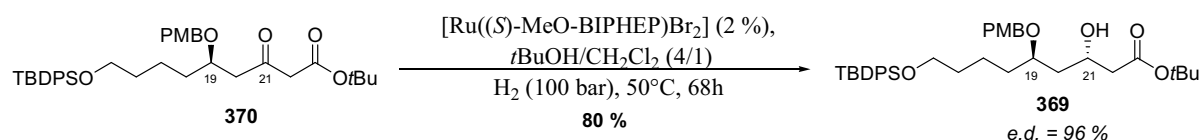


Schéma 271

Nous avons par la suite réalisé l'hydrogénation asymétrique dans des conditions plus douces en utilisant les complexes d'Ikariya-Mashima, les résultats figurent dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Conditions d'hydrogénation asymétrique pour le β -cétoester **370**

entrée	catalyseur	quantité	Conditions	solvant	Rdt (e.d. *)
1	Ikariya-Mashima-(S)-SYNPHOS 161	0.01 éq	25°C, 80b, 6h	MeOH	81% (95%)
2	Ikariya-Mashima-(S)-MeO-BIPHEP 160	0.01 éq	25°C, 80b, 6h	MeOH	82% (96%)
3	Ikariya-Mashima-(S)-MeO-BIPHEP 160	0.01 éq	25°C, 80b, 20h	MeOH	20% (87%), 79% D17

* : Les excès diastéréoisomériques ont été mesurés à l'aide d'une hplc.

[245] Rai, A. N. ; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2267-2269.

[246] Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142.

Ainsi, en présence de 1 % de catalyseur d'Ikariya-Mashima associé au ligand (*S*)-SYNPHOS **161** ou (*S*)-MeO-BIPHEP **160**, sous une pression de dihydrogène de 80 bar dans le méthanol à température ambiante pendant 6 h, l'hydroxyester **369** a été isolé avec respectivement des rendements de 81 % et 82 % et des excès diastéréoisomériques de 95 % et 96 % (entrées 1 et 2). Afin d'augmenter la conversion, nous avons laissé la réaction pendant 20 h dans les mêmes conditions (entrée 3). Nous n'avons observé alors que 20 % de l'hydroxyester **369**, le reste correspondant essentiellement au composé désilylé **378** (Schéma 272).

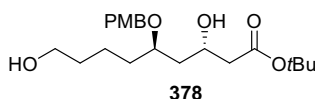


Schéma 272

➤ Méthylation de type Fráter-Seebach

Les deux premiers centres stéréogènes du futur fragment C¹⁵-C²³ étant contrôlés lors de réactions d'hydrogénation asymétrique, il reste maintenant à introduire le troisième centre stéréogène portant un groupement méthyle. Pour ce faire, une alkylation diastéréosélective du β-hydroxyester **369** a été réalisée en utilisant la méthode de Fráter-Seebach^[139] pour fournir le composé **368** avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 95 % et un rendement de 60 % (Schéma 273).

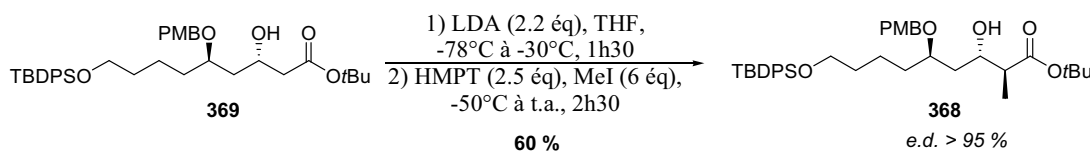


Schéma 273

L'excellente diastéréosélectivité observée (e.d. > 95 %) peut s'expliquer par la formation de l'énolate cyclique intermédiaire à six centres **379**, qui crée un encombrement de la face en arrière du plan de ce cycle, orientant l'addition vers la face la moins encombrée de la molécule, c'est à dire la face avant (Schéma 274).

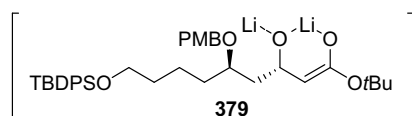


Schéma 274 : Enolate intermédiaire de la méthylation diastéréosélective

Cependant, notre souci a été de trouver des conditions permettant de convertir totalement le produit de départ **369** en produit méthylé **368** car la séparation des deux composés est relativement difficile.

L'utilisation de chlorure de lithium, permettant de casser les agrégats de lithium^[247], n'a pas permis d'augmenter significativement la conversion de cette réaction. A l'inverse, l'utilisation d'un grand excès de base (5 éq)^[169] en présence de tamis moléculaire 4Å a permis d'obtenir le composé **368** avec un rendement de 85 %, le reste étant notamment constitué de 2 % du composé diméthylé **379** (Schéma 275).

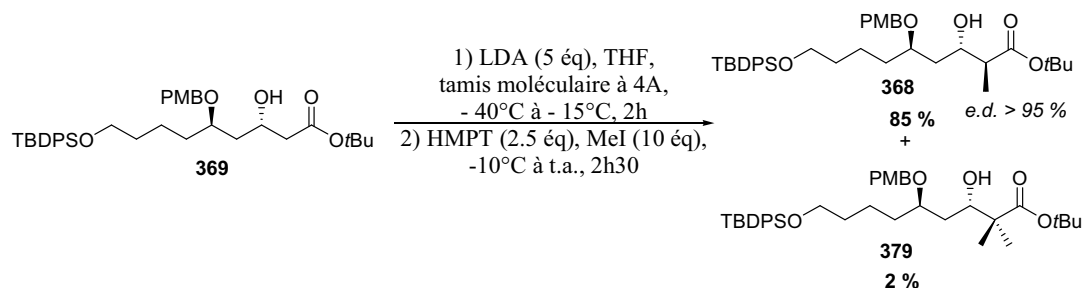


Schéma 275

Grâce à deux réactions d'hydrogénation asymétrique catalysées par des complexes chiraux du ruthénium et une méthylation diastéréosélective de Fráter-Seebach s'appuyant sur l'hydroxyle voisin préalablement contrôlé, les trois centres stéréogènes portés par les carbones C¹⁹, C²¹ et C²² du fragment C¹⁵-C²³ ont pu être séquentiellement introduits avec de très bons excès énantio- et diastéréoisomériques.

➤ Synthèse du fragment C¹⁵-C²³

Afin d'obtenir le fragment C¹⁵-C²³, il reste maintenant à protéger le groupement hydroxyle en C²¹ par un groupement silylé et à réduire l'ester *tert*-butylique en l'aldéhyde correspondant.

L'hydroxyle secondaire en C²¹ est tout d'abord protégé de façon quantitative par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) en présence de 2.6-lutidine et du TBSOTf (Schéma 276).

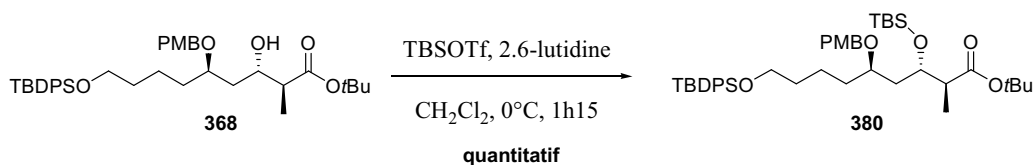


Schéma 276

Nous avons ensuite envisagé la réduction de l'ester *tert*-butylique **380** en aldéhyde. Néanmoins, à -78°C, avec 2.5 équivalents de DIBAL-H, nous avons observé parallèlement à

[247] a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 1624-1654. b) Gil, P.; Razkin, J.; Gonzalez, A. *Synthesis*, **1998**, 386-392.

l'aldéhyde désiré **332**, la formation de l'alcool **381** avant que le substrat de départ ne soit entièrement consommé (Schéma 277).

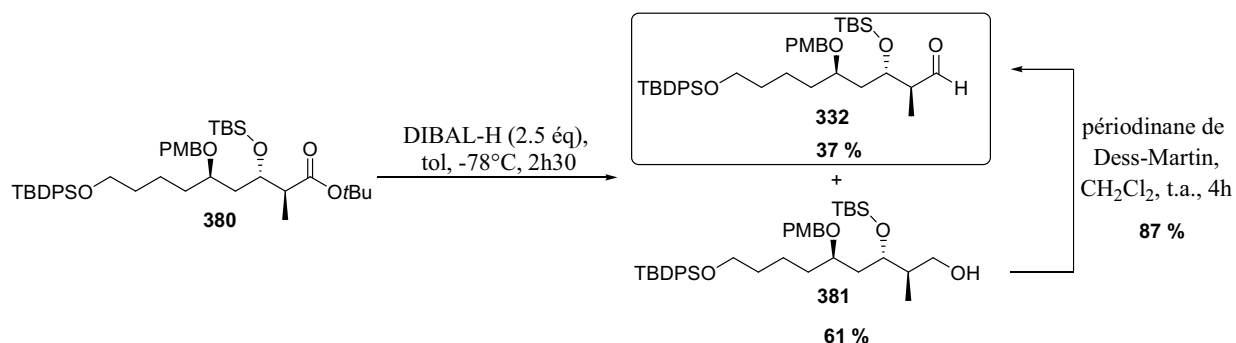


Schéma 277

La réduction de l'ester *tert*-butylique **380** a ainsi conduit à un mélange composé de l'aldéhyde **332** (37 %) et de l'alcool **381** (61 %) facilement séparables.

Remarque : D'autres réducteurs comme le tétrahydruroaluminat de lithium^[248], permettant d'obtenir directement l'alcool, n'ont pas été utilisés car ils sont connus pour entraîner la déprotection des éthers silylés.

L'oxydation de l'alcool **381** en aldéhyde **332** a ensuite été réalisée avec le périodinate de Dess-Martin^[141] avec un rendement de 87 %. En conséquence, à partir de l'ester **380**, nous avons pu isoler l'aldéhyde **332** avec un rendement global de 90 %.

Nous avons ainsi réalisé une synthèse efficace du fragment C¹⁵-C²³ (**332**) des dolabélides A et B en 10 étapes à partir de la δ -valérolactone avec un rendement global de 34 % en introduisant trois centres stéréogènes avec d'excellents excès énantio- et diastéréomériques. Ce fragment C¹⁵-C²³ a été synthétisé à l'échelle de 2.5 g (Schéma 278).

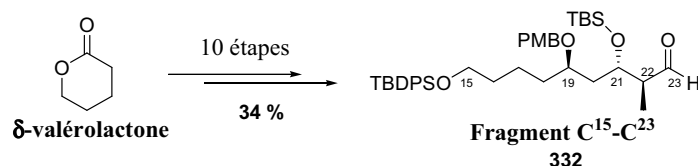


Schéma 278

II.C.2.d.ii. Synthèse du fragment C¹⁵-C²³ des dolabélides C et D

Parallèlement à mon travail d'optimisation et de préparation de l'aldéhyde C¹⁵-C²³ nécessaire à la synthèse des dolabélides A et B, nous nous sommes intéressés à la synthèse du fragment C¹⁵-C²³ nécessaire à la synthèse des dolabélides C et D.

[248] De Vries, E. F. J. ; Brussee, J. ; van der Gen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7133-7137.

Etant donné que les différences entre les dolabélides A-B et C-D reposent sur les fonctionnalisations des différents hydroxyles notamment ceux portés par les carbones C²¹ et C²³, avec la même stratégie que précédemment à partir de la δ -valérolactone, en utilisant des groupements protecteurs adaptés, nous avons envisagé la synthèse du fragment C¹⁵-C²³ des dolabélides C et D.

Pour la synthèse des dolabélides A et B, nous avons protégé les hydroxyles portés par les carbones C¹⁹ et C²¹ par des groupements différents, respectivement PMB et TBS (Schéma 279)

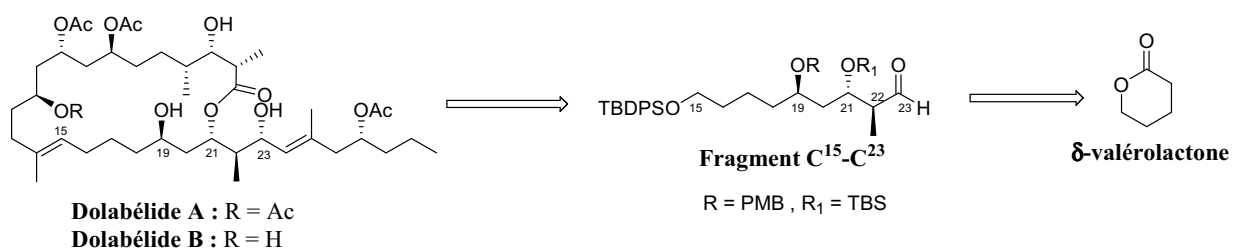


Schéma 279

Pour la synthèse des dolabélides C et D, nous envisageons de protéger les hydroxyles portés par les carbones C¹⁹ et C²¹ par un même groupement qui sera différent de celui utilisé pour l'hydroxyle en C²³ (Schéma 280).

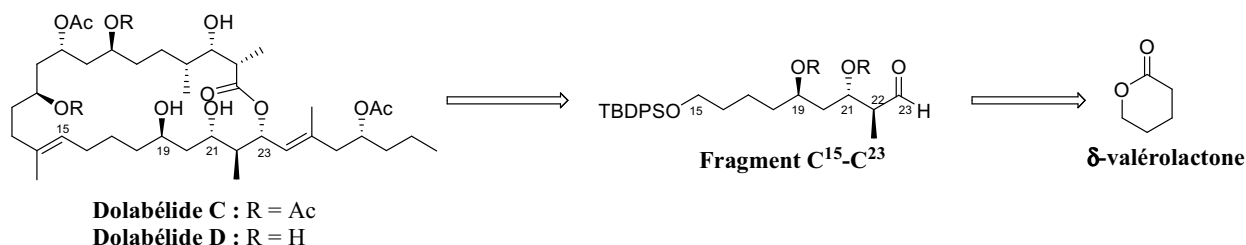


Schéma 280

➤ Préparation du β -cétoester 376

Comme lors de la synthèse du fragment C¹⁵-C²³ des dolabélides A et B, nous avons synthétisé le β -cétoester **376** en quatre étapes avec un rendement de 67 % à partir de la δ -valérolactone (Schéma 281).

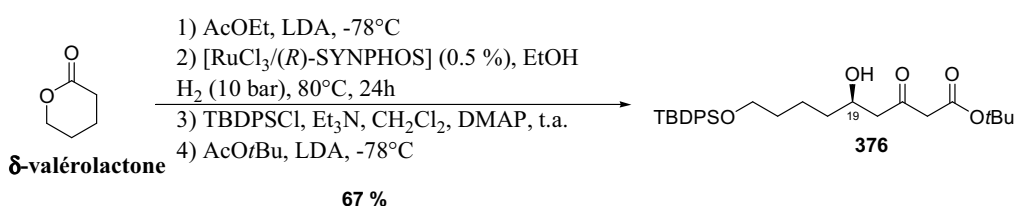


Schéma 281

L'ester *tert*-butylique très volumineux peut d'une part être une source de gêne stérique pour la méthylation diastéréosélective et d'autre part être difficile à réduire en un aldéhyde en une seule étape (passage par l'alcool). C'est pour cette raison que nous avons envisagé de remplacer l'ester *tert*-butylique par un ester éthylique.

Nous avons tout d'abord tenté de réaliser une condensation de Claisen avec l'anion de l'acétate d'éthyle sur l'hydroxyester **373** en utilisant différentes bases à -78°C (Schéma 282, Tableau 10).

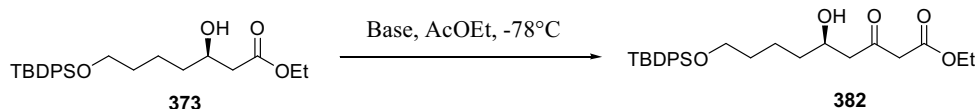
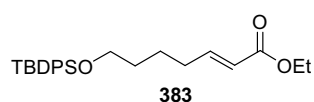


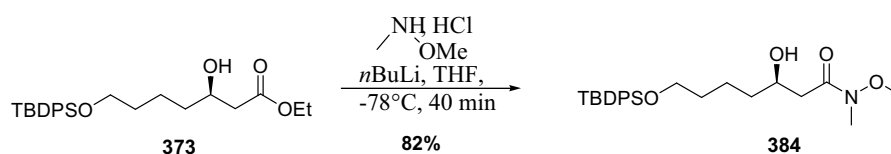
Tableau 10 : Conditions opératoires pour la condensation de Claisen de l'anion de l'acétate d'éthyle sur l'hydroxyester

Base	Nombre d'équivalents	Produits de la réaction
LDA	4 éq	Mélange inséparable 373/382
NaHMDS	2.9 éq	69 % 373 / 30% 383
LiHMDS	2.9 éq	373

L'utilisation de LDA a permis d'obtenir un mélange constitué du β -cétoester **382** et du produit de départ **373**, inséparables par chromatographie éclair. (entrée 1) L'emploi de NaHMDS a conduit à 30 % du produit de β -élimination **383** et à 69 % du β -hydroxyester de départ **373**. (entrée 2, Schéma 283) Enfin, l'utilisation de LiHMDS^[249] n'a pas permis d'observer de conversion. (entrée 3)



Face à ces résultats, il a été envisagé de passer par un amide de Weinreb plus polaire qu'un ester et permettant ainsi une meilleure séparation. Le composé **384** a tout d'abord été synthétisé avec un rendement de 82 % à partir de l'ester éthylique **373** en présence de chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine et de *n*-butyllithium (Schéma 284).^[236]



[249] Tosaki, S.-Y. ; Horiuchi, Y. ; Nemoto, T. ; Ohshima, T. ; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1527-1544.

Une condensation de l'anion de l'acétate d'éthyle obtenu à l'aide de LDA a ensuite été réalisée sur l'amide de Weinreb **384**.^[250] Malheureusement, la réaction n'a conduit qu'à un mélange constitué de l'amide de départ **384**, du β -cétoster désiré **382** et du produit de β -élimination **385** (Schéma 285).

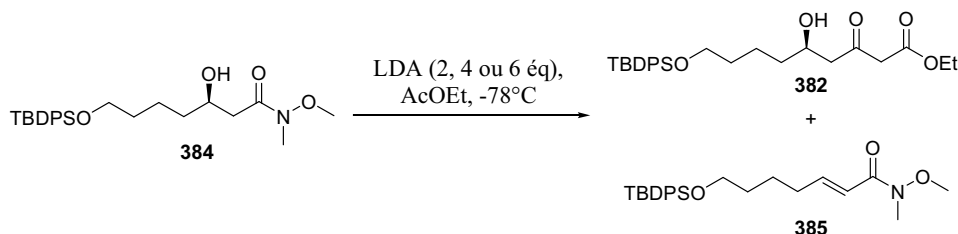


Schéma 285

Afin d'éviter la réaction de déshydratation, la fonction hydroxyle de l'hydroxyamide **384** a été préalablement protégée avec un rendement de 98 % par un groupement silylé (TBS) **386**. Néanmoins, la condensation de 4 équivalents de l'anion de l'acétate d'éthyle sur ce composé n'a permis d'isoler que 22 % du β -cétoster désiré **387** (Schéma 286).

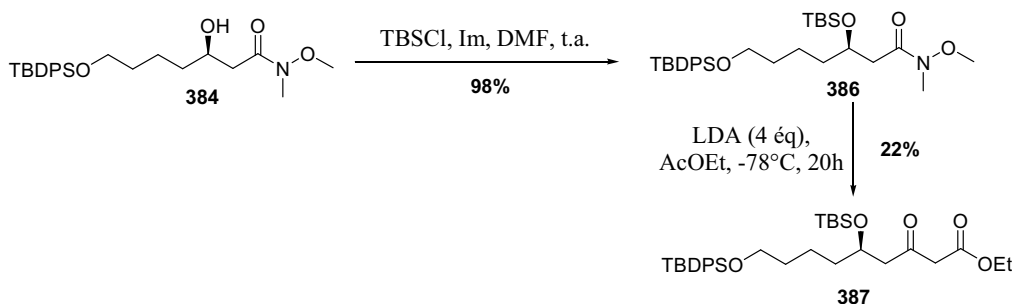


Schéma 286

N'ayant pas réussi à installer un éther éthylique à la place de l'ester tert-butylique de façon efficace, la synthèse du fragment C^{15} - C^{23} des dolabélides *C* et *D* s'est poursuivie avec l'hydrogénation asymétrique du β -cétoster tert-butylique **376** pour introduire l'hydroxyle en position C^{21} .

➤ Introduction du centre stéréogène en C^{21}

Sous une pression de dihydrogène de 80 bar, à 25°C pendant 7 h, dans le méthanol, en présence de 0.85 % de catalyseur d'Ikariya-Mashima-(*S*)-MeO-BIPHEP **160**, l'hydrogénation du β -cétoster **376** conduit au dihydroxyester **388** avec un rendement de 90 % et un excès diastéréoisomérique de 95 % (Schéma 287). (déterminé par hplc)

[250] Turner, J. A. ; Jacks, W. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4229-4231.

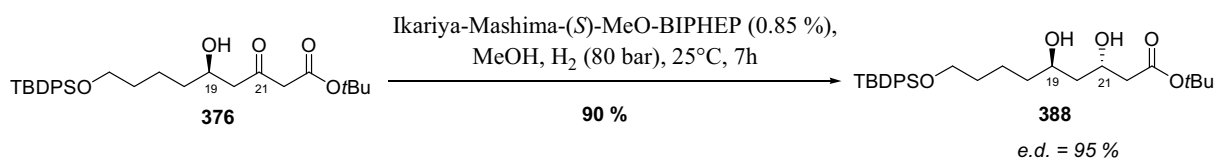


Schéma 287

A la différence des hydrogénations précédentes, cette hydrogénation est plus complexe. En effet, l'existence de deux modes de chélation du ruthénium, entre la cétone et l'ester (**A**) et entre la cétone et l'hydroxyle libre (**B**) entraîne la formation de deux états de transition à six chaînons. Dans ce cas, les formes intermédiaires conduisent au même dihydroxyester **388** d'après la méthode des quadrants (Schéma 288).

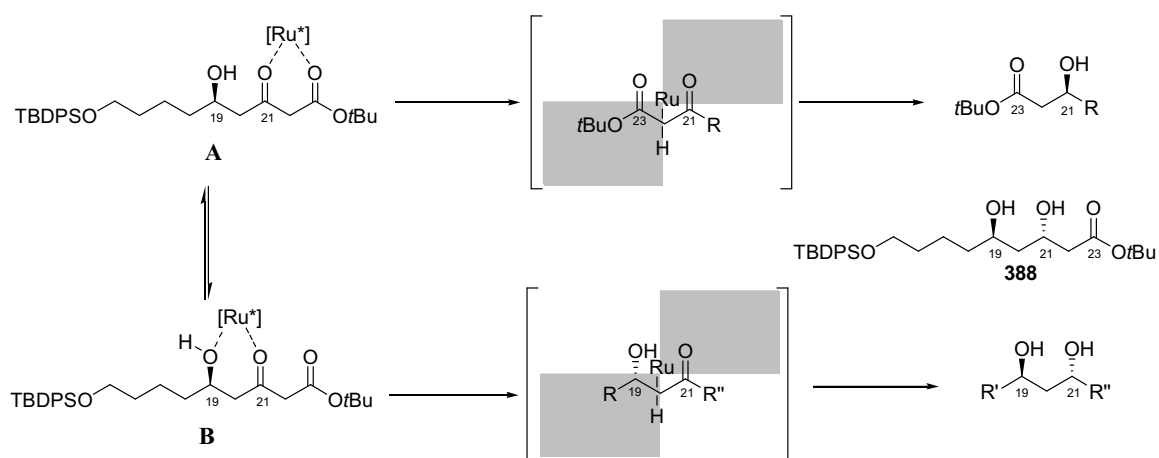


Schéma 288

Les deux modes de chélation *match* permettent ainsi de justifier la bonne diastéréosélectivité obtenue.

Afin de confirmer la position relative de nos groupements hydroxyles, le diol **388** a été protégé avec un rendement de 89 % sous la forme d'un acétonide **390** en présence de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique d'APTS. Le déplacement chimique du carbone quaternaire mesuré à 100.3 ppm et les déplacements chimiques des deux groupements méthyles mesurés à 24.7 et 24.5 ppm nous permettent de confirmer la relation *anti* entre les deux hydroxyles portés par les carbones C¹⁹ et C²¹ (Schéma 289).

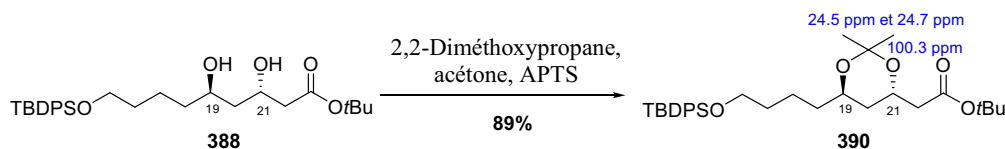


Schéma 289

➤ Méthylation de type Fráter-Seebach

Les deux premiers centres stéréogènes du fragment C¹⁵-C²³ étant contrôlés, le troisième portant un groupement méthyle pourrait être induit comme précédemment par une méthylation diastéréosélective de type Fráter-Seebach.

La méthylation diastéréosélective du dihydroxyester **388**^[169] a été réalisée en utilisant un large excès de base en présence de tamis moléculaire (Schéma 290).

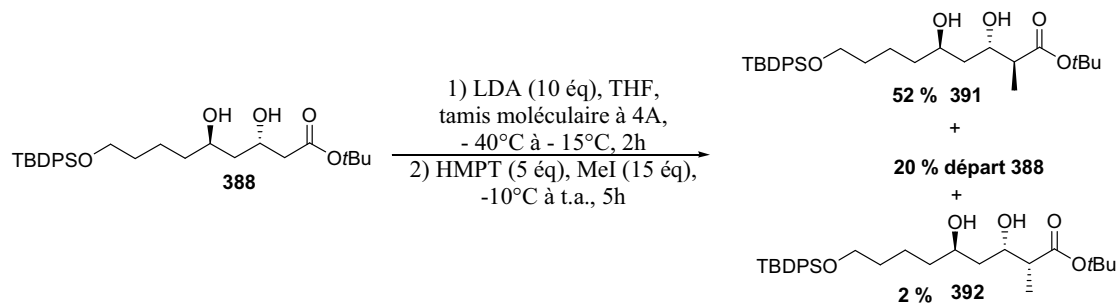


Schéma 290

Dans des conditions, un mélange constitué de 52 % du composé méthylé désiré **391**, 20 % du composé de départ **388** et 2 % de l'épimère méthylé **392** est obtenu. La bonne diastéréosélectivité observée peut s'expliquer par le passage par un état de transition **393** avec cette fois deux cycles à six chaînons favorisant l'attaque de l'iodométhane par la face la plus dégagée (Schéma 291).

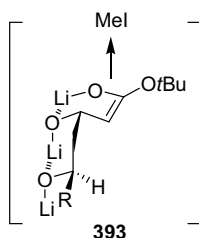
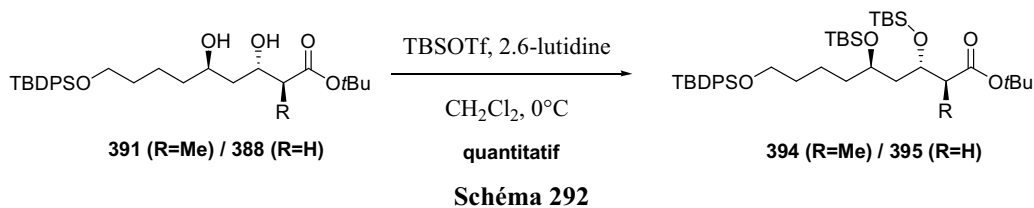


Schéma 291 : Etat de transition de la méthylation diastéréosélective

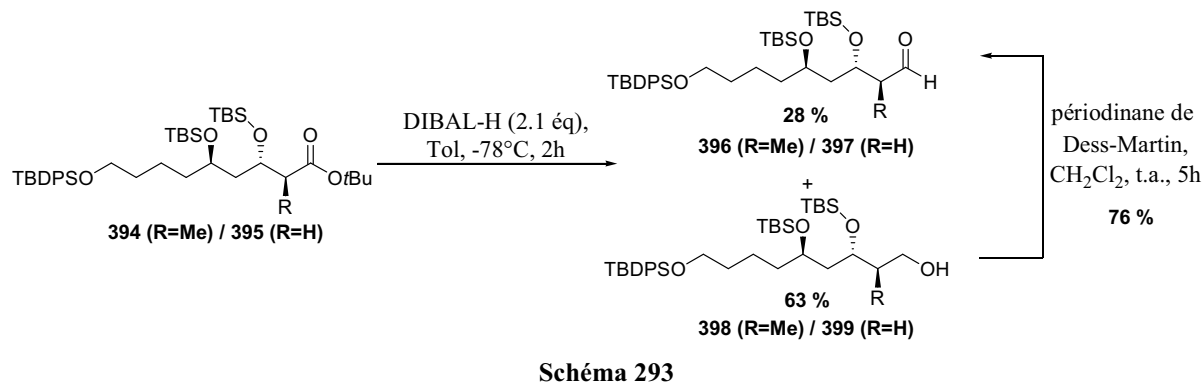
Malgré tous nos efforts, nous n'avons pas réussi à rendre totale cette réaction malgré la bonne diastéréosélectivité attendue. Par conséquent, pour évaluer la validité de notre voie de synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰, nous avons décidé de continuer avec le mélange **391/388**.

➤ Synthèse du fragment C¹⁵-C²³

La protection du mélange des diols **391/388** par un groupement TBS conduit au mélange **394/395** de façon quantitative (Schéma 292).

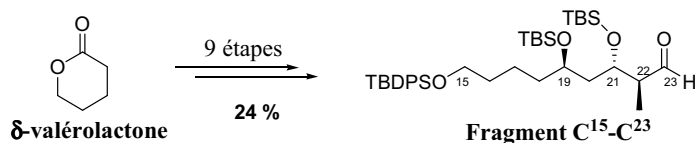


La réduction du mélange **394/395** par le DIBAL-H conduit à 28 % des aldéhydes **396** et **397** et à 63 % des alcools **398** et **399**. Ces derniers ont été réoxydés en aldéhydes correspondants **396** et **397** avec du périodinate de Dess-Martin (Schéma 293).^[139]



Ainsi les aldéhydes **396/397** ont été obtenus à partir du mélange des deux esters *tert*-butyliques **394/395** avec un rendement global de 76 %.

Nous avons ainsi réalisé une synthèse du fragment C^{15} - C^{23} (**396/397**) des dolabélides *C* et *D* en 9 étapes à partir de la δ -valérolactone avec un rendement global de 24 % en introduisant trois centres stéréogènes avec d'excellents excès énantio- et diastéréomériques. Cette voie bien que prometteuse comporte cependant des limites à cause de la difficulté à travailler pendant plusieurs étapes avec un mélange constitué des composés méthylés et non méthylés (Schéma 294)



II.C.2.e. Synthèse du fragment C^{15} - C^{30}

II.C.2.e.i. Couplage des fragments C^{15} - C^{23} et C^{24} - C^{30}

Les deux fragments C^{15} - C^{23} et C^{24} - C^{30} ayant été synthétisés, le nouvel objectif a été de réaliser leur couplage afin d'obtenir l'alcool **400** avec les meilleurs rendements et excès diastéréoisomériques possibles (Schéma 295).

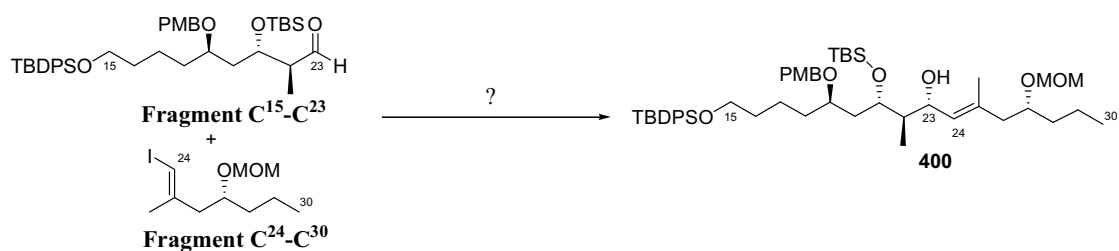


Schéma 295

➤ Mise au point du couplage

Afin de réaliser le couplage des deux fragments, la première stratégie a consisté, tout d'abord, à convertir l'iodure vinylique en un vinylmétal (lithium, zinc ou chrome) et à le faire réagir avec l'aldéhyde électrophile. Pour ce faire, les conditions de couplage ont été mises au point sur des substrats tests. L'iodure vinylique **322** racémique a été utilisé en présence de différents aldéhydes commercialement disponibles tels que le benzaldéhyde, le butyraldéhyde ou l'hydrocinnamaldéhyde (Schéma 296).

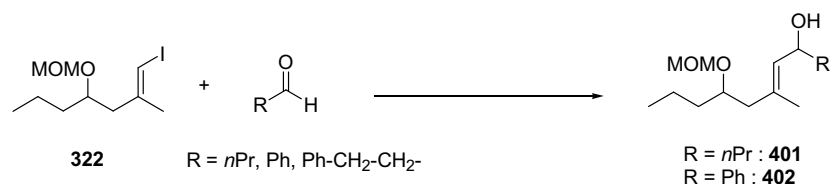


Schéma 296

Les conditions expérimentales essayées pour cette réaction figurent dans le tableau suivant (tableau 11).

Tableau 11

entrée			Conditions	Produits observés
1	1 éq	R = <i>n</i> Pr (1.2 éq)	<i>n</i> BuLi (1 éq), THF, -78°C	départ
2	1 éq	R = Ph-CH ₂ -CH ₂ (1.2 éq)	Zn (1.1 éq), THF, 0°C	départ
3	1.2 éq	R = Ph-CH ₂ -CH ₂ (1 éq)	CrCl ₂ (6 éq), NiCl ₂ (0.1 éq), DMSO, 25°C	départ
4	1 éq	R = <i>n</i> Pr (2 éq)	<i>t</i> BuLi (2 éq), Et ₂ O, -78°C	61 % 401 (r.d.= 1:1)

Dans les conditions utilisées, le *n*-butyllithium, le zinc et le chlorure de chrome n'ont pas permis d'observer les alcools désirés, l'iodure vinylique de départ étant majoritairement obtenu (entrées 1-3). A l'inverse, l'utilisation de *tert*-butyllithium en présence de 2 équivalents de butyraldéhyde a permis la formation d'un mélange racémique composé des quatre isomères de l'alcool **401**.

En utilisant le *tert*-butyllithium pour la formation du vinylmétal, des essais de transmétallation ont par ailleurs été effectués en vue de l'utilisation d'une copule chirale pour la réaction d'aldolisation sur l'aldéhyde. En effet, Marshall^[251] a montré que l'addition dans les conditions d'Oppolzer^[252] d'un vinylzincique **403** sur un aldéhyde chiral **35** en présence de (*N*)-méthyléphédrine permettait d'obtenir majoritairement un des deux alcools **404/405** avec une bonne diastéréosélectivité (Schéma 297).

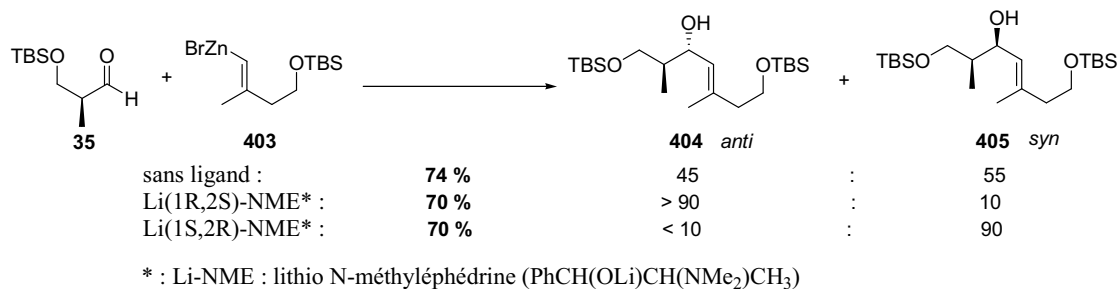


Schéma 297

Sur le vinylolithien généré à partir de **322** en présence de *tert*-butyllithium, nous avons réalisé différents essais de transmétallation avec MgBr₂, ZnBr₂ ou SnCl₄ qui n'ont cependant pas permis d'obtenir l'alcool désiré avec un rendement acceptable.

Il est cependant à noter que Hanson^[192] a montré récemment lors de la synthèse du fragment sud du dolabélide C que ce type de réaction était possible bien que difficile à reproduire.

Nous avons ainsi choisi de réaliser directement l'addition sur l'aldéhyde 332 du vinylithien généré à partir de 322 en présence de tert-butyllithium.

➤ Synthèse de l'alcool allylique **400**

Après optimisation des conditions opératoires, l'utilisation de 3.4 équivalents de vinylithien **322** par rapport à l'aldéhyde **332** a permis d'obtenir le mélange d'alcools **406/400** (r.d. = 58 : 42) avec un rendement de 89 % (Schéma 298).

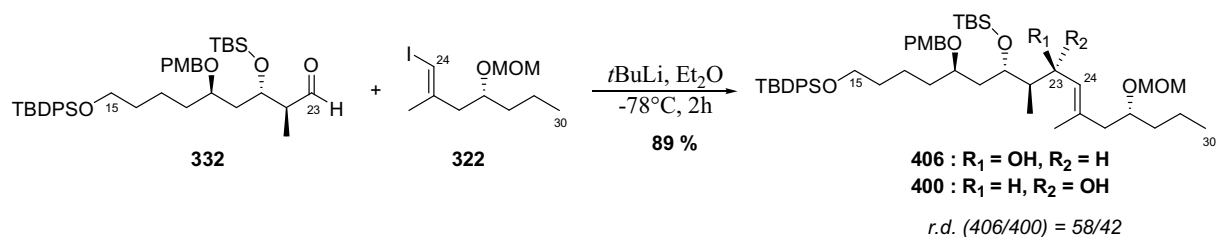


Schéma 298

[251] Marshall, J. A. ; Eidam, P. M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 445-448.

[252] Oppolzer, W. ; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5777-5780.

Le mélange **406/400** précédent est engagé dans une réaction d'oxydation de façon à pouvoir réduire stéréosélectivement la cétone formée. L'énone **407** est ainsi obtenue avec un rendement de 77 % par oxydation de Dess-Martin en milieu tamponné par de l'hydrogénocarbonate de sodium (Schéma 299).^[168]

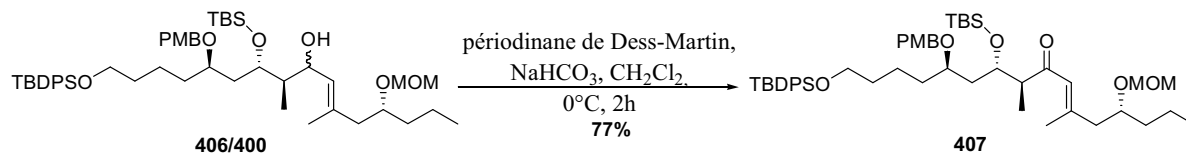


Schéma 299

Il est à noter qu'en l'absence de NaHCO₃, le rendement de l'oxydation chute à 58 % à cause d'une déprotection partielle de l'éther de PMB dans ces conditions acides.

Nous avons ensuite réalisé la réduction diastéréosélective de la fonction cétone de l'énone **407** à l'aide du L-sélectride.^[253] La réaction, réalisée dans le THF, conduit avec un rendement de 65 %, à l'alcool allylique **400** sous la forme exclusive d'un seul diastéréoisomère *anti*, le reste résultant probablement de la déprotection partielle du groupement méthoxyméthyle (Schéma 300).

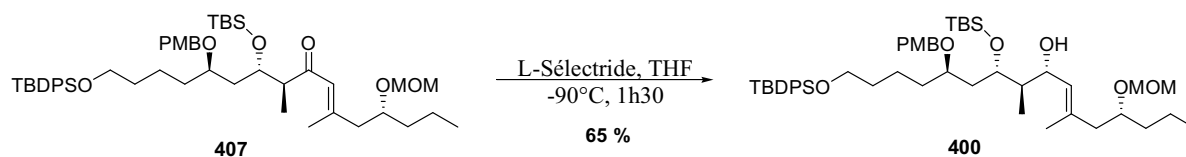


Schéma 300

Cette sélectivité peut s'expliquer par un modèle de Felkin-Anh selon lequel l'hydrure attaque la fonction carbonyle préférentiellement selon l'angle de Burgi-Düinitz (107°) à l'opposé du groupement le plus volumineux qui se place perpendiculairement à la liaison C=O de telle sorte que les interactions gauches entre méthyle et radical R' soient évitées (Schéma 301).

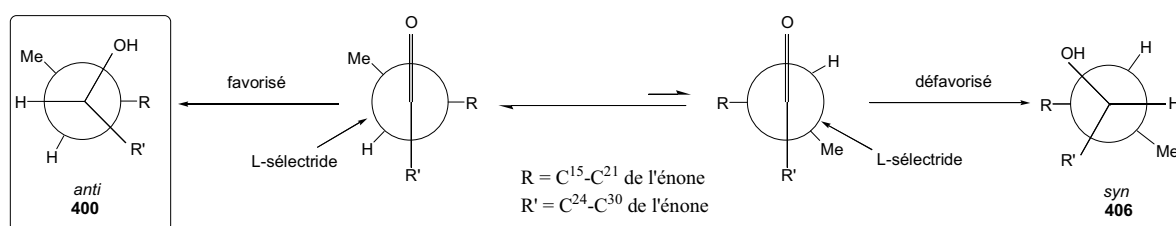


Schéma 301

*Par cette approche, nous avons réalisé la synthèse de l'alcool allylique **400** en contrôlant tous les centres stéréogènes séquentiellement. Il nous reste maintenant à fonctionnaliser ce fragment en vue du couplage avec le fragment Nord pour obtenir les dolabélides A et B.*

[253] Brown, H. C. ; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159-7161.

➤ Nouvelle approche du fragment C¹⁵-C³⁰, la carboalumination

Une autre approche consistant à faire réagir un vinylaluminium sur un aldéhyde^[254] a été étudiée en vue de la synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰ des dolabélides A et B. Pour ce faire, les conditions expérimentales ont été mises au point sur des substrats tests racémiques.

Dans un premier temps, le vinylaluminium est généré comme précédemment lors d'une carboalumination catalysée par un complexe de zirconium à partir de l'hydroxyalcyne **294** racémique. Piégé in situ par un aldéhyde, ici le butyraldéhyde, il permet d'obtenir avec un rendement de 75 %, le diol **408** comportant un hydroxyle allylique et un autre homoallylique ne présentant pas la même réactivité. En effet, une oxydation sélective de l'alcool allylique plus réactif avec du dioxyde de manganèse permet ensuite de protéger par un groupement méthoxyméthyle l'hydroxyle homoallylique avec un rendement de 49 % pour les deux étapes. Une réduction de l'énone dans des conditions de Luche^[255] permet enfin de former le composé désiré **410** (Schéma 302).

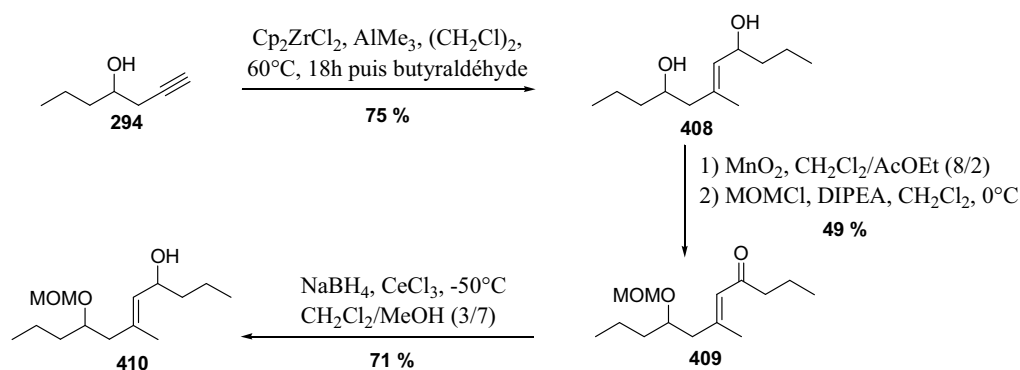


Schéma 302

Cette approche, plus directe et présentant un rendement global correct a donc été essayée entre l'hydroxyalcyne **294** énantiomériquement pur et l'aldéhyde **332**. Elle conduit aux diols **411/412** avec un rapport diastéréoisomérique de 2/1 et un rendement de 28 %, 60% de l'aldéhyde **332** étant récupéré (Schéma 303).

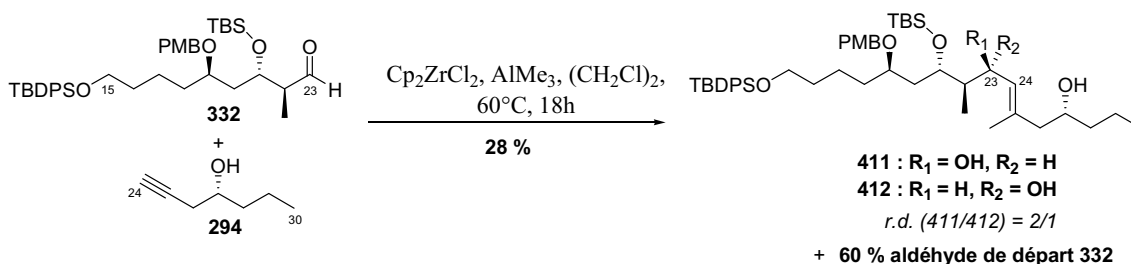


Schéma 303

[254] Spino, C. ; Granger, M.-C. ; Tremblay, M.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4735-4737.

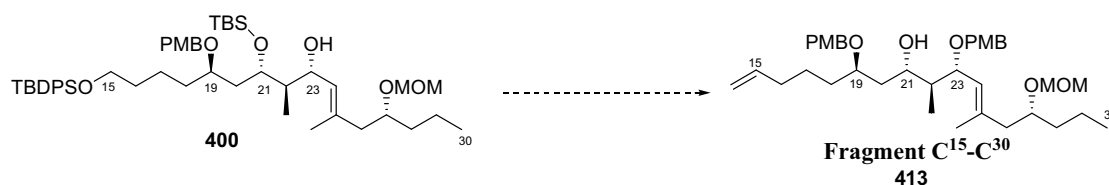
[255] a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226. b) Masters, J. J. ; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 4547-4554.

L'application du modèle de Felkin-Anh permet de justifier que le produit **411** *syn* soit obtenu majoritairement par rapport au produit **412** *anti* (Schéma 119).

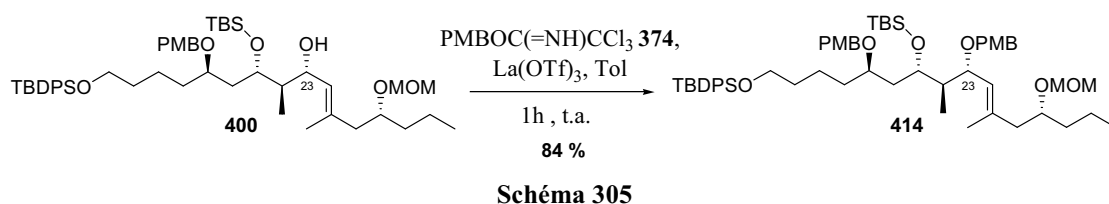
Etant donné le faible rendement observé, cette approche, mettant en présence les deux réactifs à un stade moins avancé dans la synthèse du fragment sud des dolabélides A et B, est abandonnée au profit de celle précédemment développée mettant en jeu l'addition du vinylolithium sur l'aldéhyde **332**.

II.C.2.e.ii. Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

Après les étapes d'addition du vinylolithium sur l'aldéhyde **332**, d'oxydation puis de réduction diastéréosélective de l'énone, tous les centres stéréogènes du fragment C¹⁵-C³⁰ sont contrôlés. Il nous reste alors à fonctionnaliser le composé **400** afin de pouvoir le coupler avec le fragment Nord (Schéma 304).



L'hydroxyle en C²³ est protégé par un groupement PMB de façon à pouvoir libérer sélectivement par la suite l'alcool en C²¹. L'utilisation d'une quantité catalytique de triflate de lanthane^[245] dans le toluène en présence du trichloroacétimide de *para*-méthoxybenzyle **374** permet d'obtenir avec un rendement de 84 % le composé protégé **414** (Schéma 305).



Remarque : Pour cette réaction, nous n'avons pas utilisé le PMBCl en présence d'hydrure de sodium car ces conditions sont incompatibles avec la présence du groupement TBDPS^[256].

Une fois tous les hydroxyles protégés, le groupement TBDPS est enlevé sélectivement en utilisant des conditions douces et lentes. L'utilisation de fluorure d'ammonium^[257] permet ainsi

[256] Manaviazar, S. ; Frigerio, M. ; Bhatia, G. S. ; Hummersone, M. G. ; Aliev, A. E. ; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4477-4480.

[257] a) Zhang, W. ; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177-1180. b) Revue sur la déprotection des groupements silylés : Nelson, T. D. ; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.

d'obtenir l'alcool primaire **415** avec un rendement de 82 %. Celui-ci est ensuite oxydé par du periodinane de Dess-Martin dans des conditions tamponnées^[168] en l'aldéhyde **416** avec un rendement de 86 % (Schéma 306).

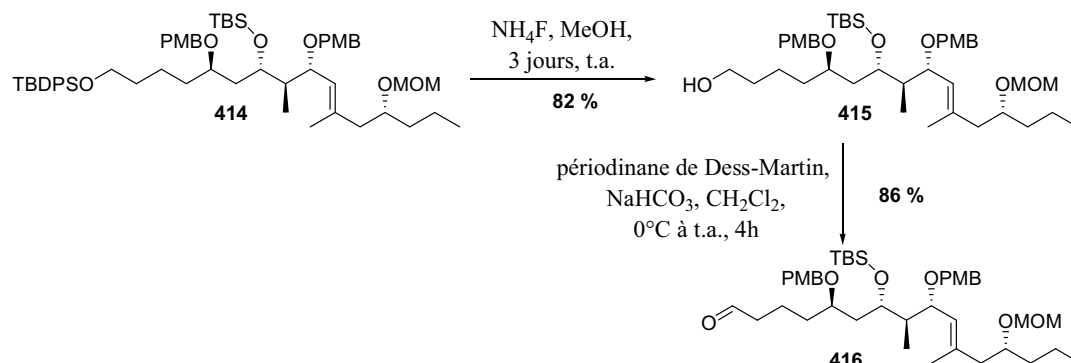


Schéma 306

En présence du bromure de méthyltriphenylphosphonium et de *n*-butyllithium, l'aldéhyde **416** est converti, avec un rendement de 98 %, en l'alcène **417** selon une réaction d'oléfine de Wittig. L'hydroxyle porté par le carbone C²¹ est ensuite libéré sélectivement par l'emploi de fluorure de tétrabutylammonium et conduit à l'alcool **413** avec un rendement non optimisé de 45 % (Schéma 307).

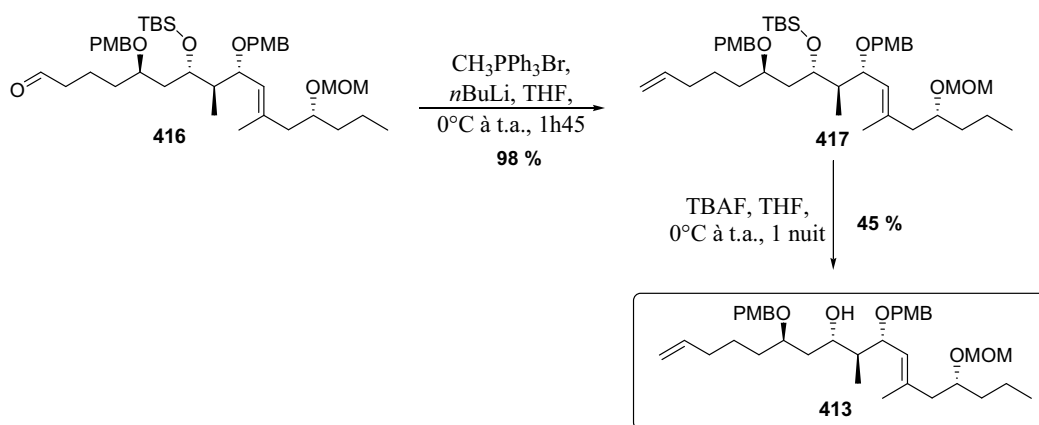


Schéma 307

II.C.3. Conclusion

En conclusion de cette partie, pour la synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰ des dolabélides A et B, nous avons vu que les cinq centres stéréogènes ont été introduits séquentiellement avec des excès énantio- et diastéréoisomériques supérieurs à 95 %. Trois d'entre eux ont été créés par des réactions d'hydrogénation asymétriques catalysées par des complexes chiraux du ruthénium, les deux derniers étant obtenus par des inductions asymétriques lors de méthylation ou de réduction diastéréosélectives.

L'oléfine C¹⁵-C³⁰ **417**, correspondant au fragment Sud des dolabélides A et B, a ainsi été synthétisée avec un nombre total de 7 étapes et un rendement global de 26 % à partir des deux fragments C¹⁵-C²³ et C²⁴-C³⁰ (Schéma 308).

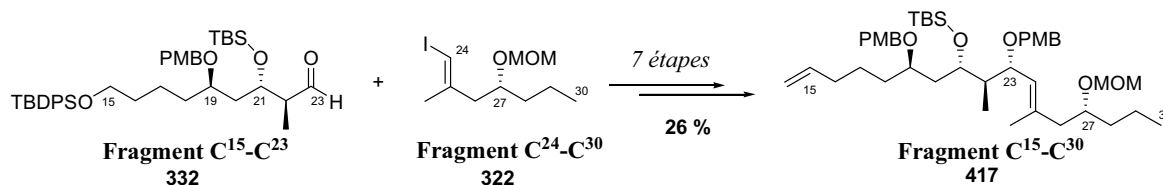


Schéma 308

Cependant, avant de réaliser l'estérification avec le fragment C¹-C¹⁴, il faudra optimiser la réaction de déprotection de C²¹.

II.D. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

II.D.1. Rétrosynthèse du fragment C¹-C¹⁴

Les fragments C¹-C¹⁴ et C¹⁵-C³⁰ pourraient être assemblés par une réaction d'estérification puis par une métathèse intramoléculaire (Schéma 240).

Comme pour le fragment C¹⁵-C³⁰, le choix des groupements protecteurs des hydroxyles du fragment C¹-C¹⁴ permet d'envisager préférentiellement la synthèse de l'un des dolabélides (Schéma 309).

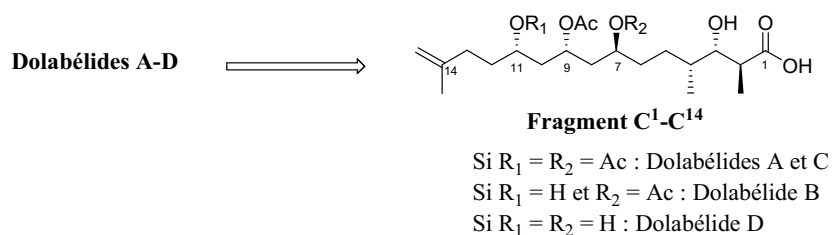


Schéma 309

La synthèse du fragment C¹-C¹⁴ des dolabélides A et C a fait l'objet de la thèse de R. Le Roux au laboratoire.^[125] Plusieurs approches synthétiques ont été développées, la rétrosynthèse présentée sur les Schémas 310 et 311 correspondant à la dernière approche développée pour ce fragment.

Le fragment C¹-C¹⁴ des dolabélides A et C pourrait être obtenu à partir de **418** par hydrolyse de l'ester *tert*-butylique et insertion d'un motif oléfinique en position C¹³ (Schéma 310).

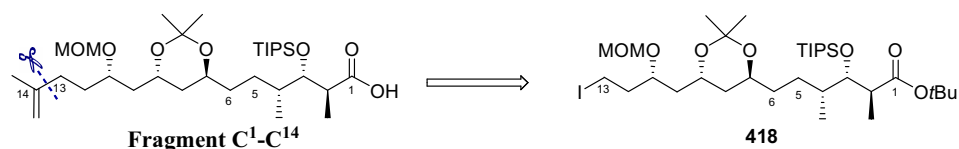


Schéma 310

Le composé iodé **418** pourrait quant à lui provenir d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre **185** et **419** qui permettrait de former la double liaison C⁵-C⁶ suivie d'une réduction diastéréosélective de la cétone en position C⁷ et d'une hydrogénation de la double liaison C⁵-C⁶ (Schéma 311).

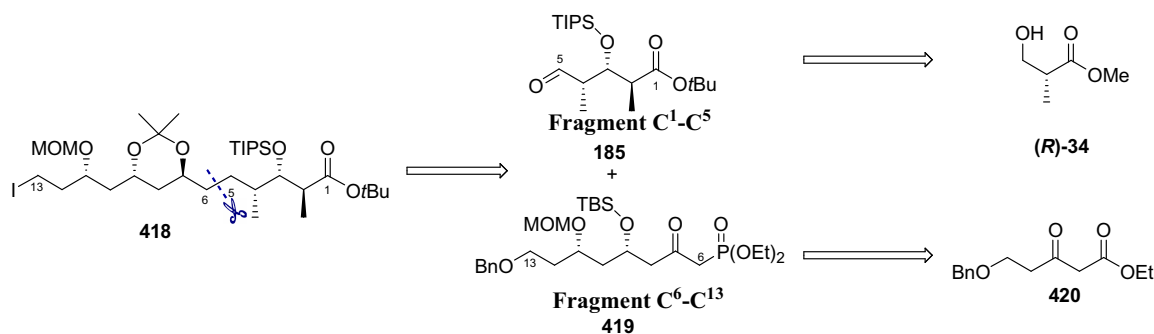


Schéma 311

Les fragments C¹-C⁵ **185** et C⁶-C¹³ **419** seraient préparés respectivement à partir de l'ester de roche **(R)-34** et du β-cétoester **420** (Schéma 312).

II.D.2. Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

II.D.2.a. Rappel sur le travail réalisé au laboratoire

Le fragment C¹-C⁵ a été obtenu à partir de l'ester de Roche en 7 étapes avec un rendement global de 32 % selon le Schéma ci-dessous.

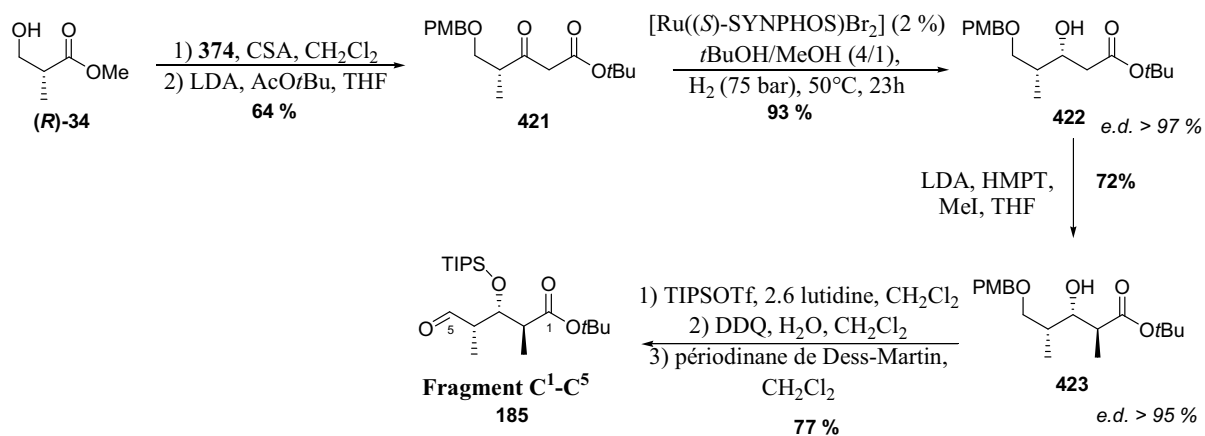


Schéma 312

Après homologation de l'ester de Roche (**R**)-**34** en β -cétoster correspondant **421**, une séquence hydrogénation asymétrique/méthylation diastéréosélective permet d'obtenir **423**. L'oxydation de l'alcool en C⁵ permet ensuite d'obtenir le fragment visé **185**.

Le fragment C⁶-C¹³ a été quant à lui préparé en 8 étapes à partir du β -cétoster **420** avec un rendement de 39 %. Deux étapes successives d'hydrogénation asymétrique permettent de contrôler les deux hydroxyles en C⁹ et C¹¹ puis une élongation de la chaîne conduit ensuite au β -cétosphonate visé **419** (Schéma 313).

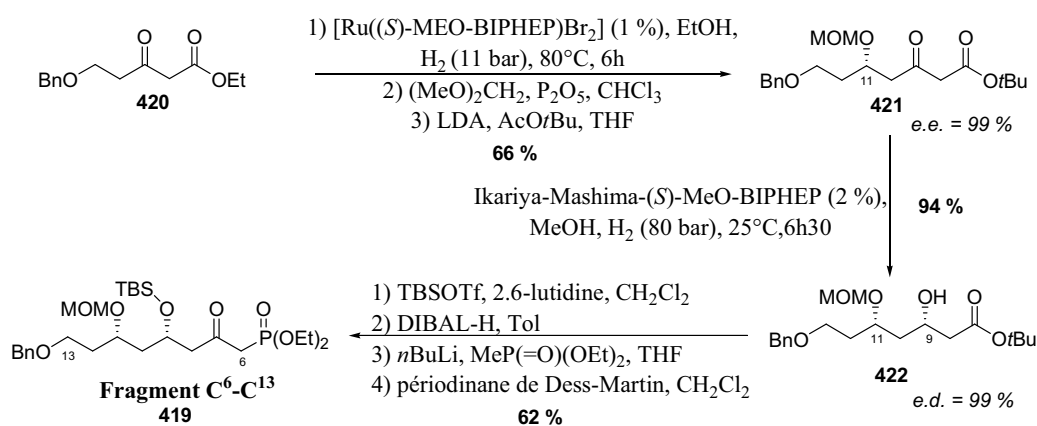


Schéma 313

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre le β -cétosphonate **419** et l'aldéhyde **185** en présence de chlorure de lithium et de diisopropyléthylamine permet d'obtenir l'énone **423** avec un rendement de 39 %. L'hydrogénation asymétrique de la cétone en C⁷ conduit au diol **424** avec un très bon excès diastéréoisomérique puis l'alcool en C¹³ est libéré pour être transformé en iodure **418** (Schéma 314).

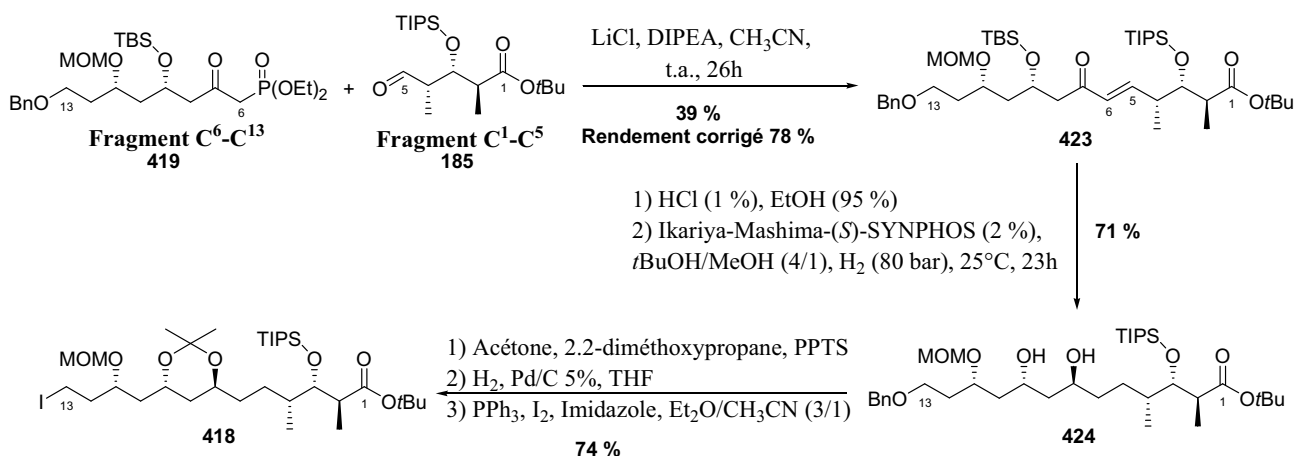


Schéma 314

II.D.2.b. Perspectives

Le travail sur ce fragment a consisté tout d'abord à synthétiser le composé **418** en quantité suffisante afin de préparer le fragment C¹-C¹⁴. Disposant du triol **425**, synthétisé préalablement au laboratoire, nous avons pu mettre au point la préparation de l'iodure **418** en quatre étapes (Schéma 316).

La protection directe du diol 1,3-*anti* sous forme d'acétonide ne permettant pas d'obtenir le produit désiré, l'alcool primaire **425** a été temporairement protégé avec un rendement de 75 % par un groupement silylé, TBDPS. Le diol **426**, ainsi obtenu, a ensuite été protégé avec un rendement de 94 % sous forme d'acétonide **427**. La déprotection sélective de l'hydroxyle porté par le carbone C¹³ puis sa iodation permettent ensuite d'obtenir avec un rendement de 91 %, 400 mg du composé iodé **418** (Schéma 315).

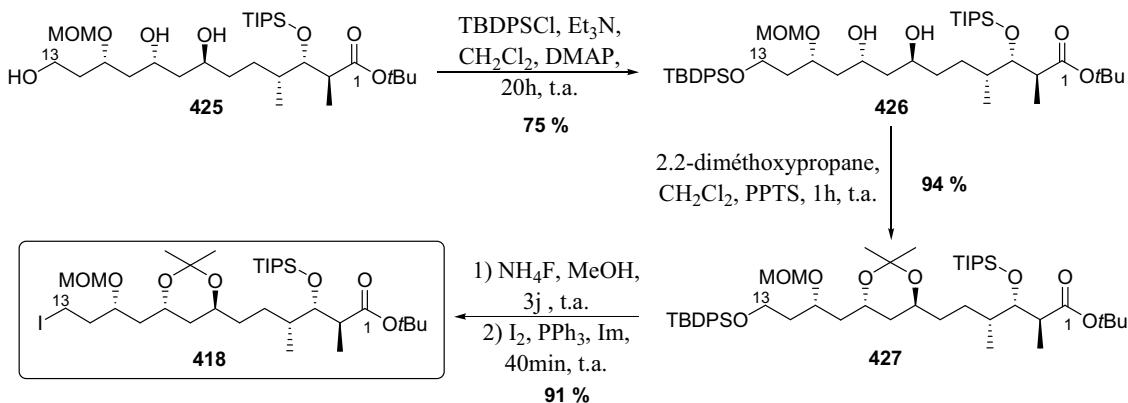


Schéma 315

Le composé iodé synthétisé **418** possède tous les centres stéréogènes du fragment C¹-C¹⁴. Avant d'effectuer l'assemblage avec le fragment Sud, il reste à introduire le motif oléfinique. Cependant, par manque de temps la réaction de couplage avec le bromure d'isopropénylmagnésium catalysée par le cuivre n'a pas été tentée (Schéma 316).

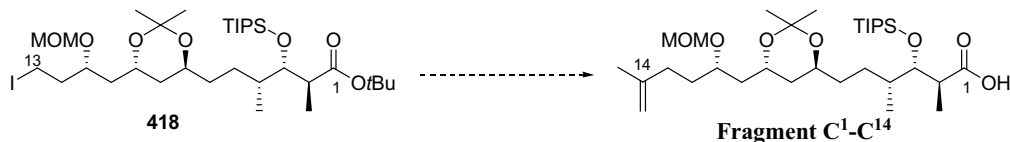


Schéma 316

Conclusion et perspectives

Le fragment C¹⁵-C³⁰ a été synthétisé avec un nombre total de 25 étapes et un rendement global de 8 % pour la séquence linéaire la plus longue qui comporte 17 étapes (Schéma 317).

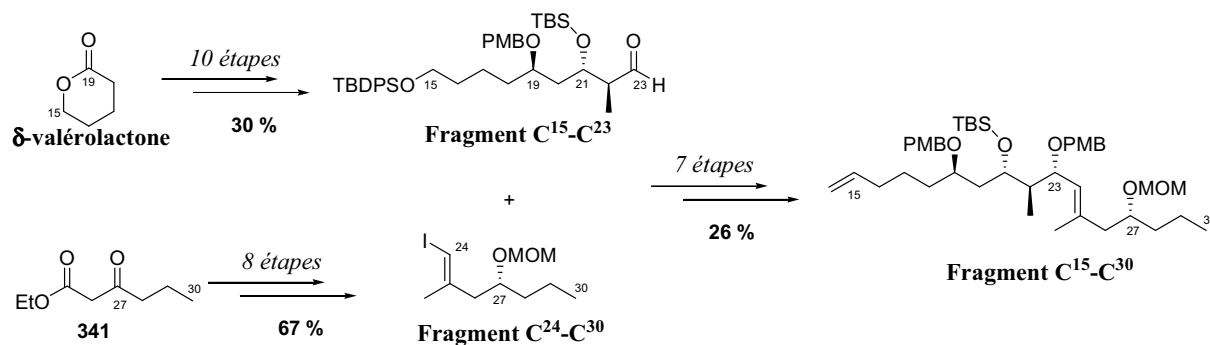


Schéma 317

Le fragment C¹-C¹³ a été synthétisé avec un nombre total de 21 étapes et un rendement global de 8 % pour la séquence linéaire la plus longue qui comporte 14 étapes (Schéma 318).

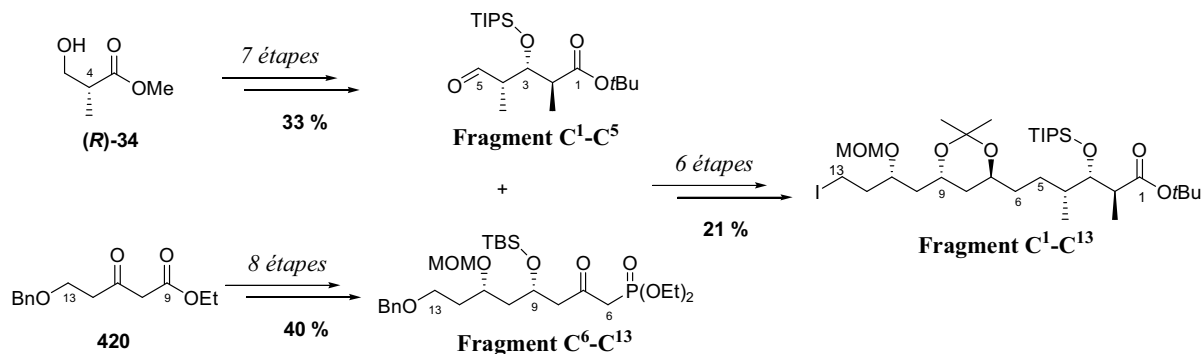


Schéma 318

En employant habilement l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters et β-hydroxycétones par des complexes chiraux de ruthénium et des réactions diastéréosélectives comme la méthylation de Fráter-Seebach ou la réduction à l'aide du L-sélectride, dix des onze centres stéréogènes du dolabélide A ont pu être introduits avec des énantio- et des diastéréosélectivités supérieures à 95 %.

Après avoir déprotégé l'hydroxyle porté par le carbone C²¹ pour le fragment C¹⁵-C³⁰, introduit le motif oléfinique et hydrolysé l'ester *tert*-butylique en acide carboxylique pour le fragment C¹-C¹³, nous pourrions alors réunir les deux fragments par une estérification puis une métathèse intramoléculaire. Notre approche, compétitive par rapport aux synthèses déjà rapportées dans la littérature en termes de rendement et de sélectivité, devrait alors nous permettre de synthétiser le Dolabélide A (Schéma 319).

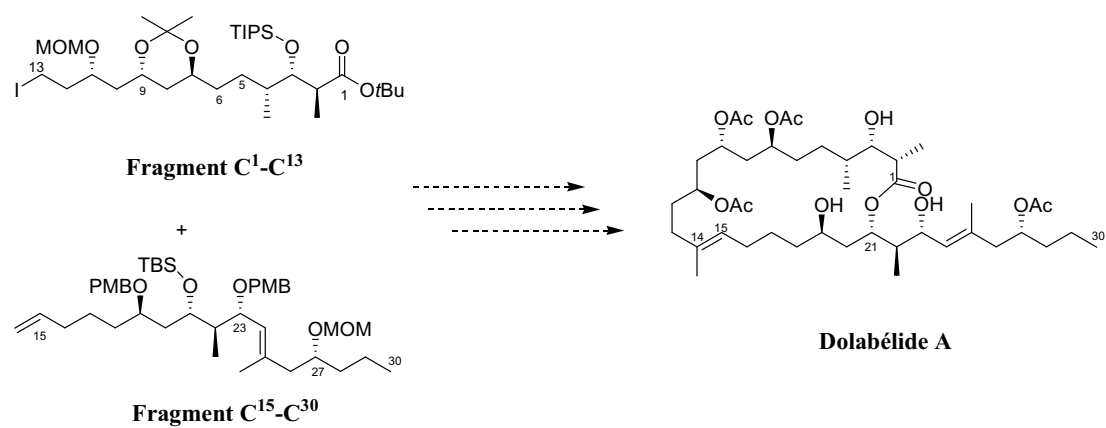


Schéma 319

La flexibilité de notre stratégie devrait ensuite nous permettre de synthétiser l'ensemble des dolabélides mais des analogues en vue de l'étude des relations structure-activité.

Conclusion générale

Au cours de ce manuscrit, nous avons présenté les approches synthétiques de deux molécules naturelles cytotoxiques d'origine marine, le (+)-discodermolide et le dolabélide A. Ces approches ont été réalisées à l'aide d'une méthode permettant d'introduire de façon stéréosélective des groupements hydroxyles nécessaires à la construction de motifs polypropionates. En effet, une fois les groupements hydroxyles installés, ils permettent alors l'introduction diastéréosélective de substituants supplémentaires sur la chaîne carbonée avec un excellent contrôle de la stéréochimie.

Pour réaliser les motifs polypropionates, nous avons associé trois réactions chimiques : la condensation de Claisen pour introduire un motif β -cétoster, l'hydrogénation asymétrique pour introduire stéréosélectivement le groupement hydroxyle et l'alkylation diastéréosélective de Fráter-Seebach pour introduire le groupement méthyle.

Dans le cas du (+)-discodermolide, nous avons installé 12 des 13 centres stéréogènes que comporte la molécule. Plus particulièrement, 5 centres ont été créés par hydrogénation asymétrique ou méthylation diastéréosélective avec des sélectivités supérieures à 95 % et 2 lors d'une aldolisation (Schéma 320).

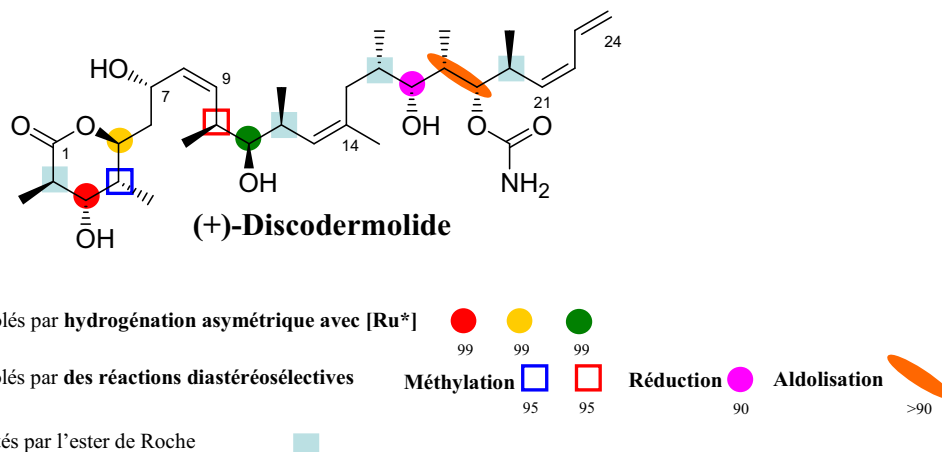
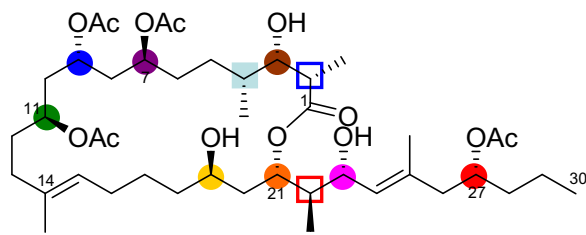


Schéma 320

Dans le cas du dolabélide A, nous avons réalisé la synthèse de deux fragments avancés C¹-C¹³ et C¹⁵-C³⁰ et installé la totalité des 11 centres stéréogènes de la molécule. En particulier, 7 des 8 groupements hydroxyles ont été introduits par hydrogénation asymétrique avec des sélectivités supérieures à 95 % (Schéma 321).



Dolabélide A

Centres stéréogènes contrôlés par **hydrogénation asymétrique avec [Ru*]**
e.e. ou e.d. (%)

Centres stéréogènes contrôlés par **des réactions diastéréosélectives**
e.d. (%)

Centres stéréogènes apportés par l'ester de Roche



Schéma 321

Pour ces deux molécules, nous avons utilisé comme synthon de départ l'ester de Roche qui peut lui-même être synthétisé par hydrogénation asymétrique à partir d'un ester acrylique.

Bien que les deux synthèses totales ne soient pas encore achevées, nous avons montré le potentiel de notre méthode. Elle est à la fois efficace en terme de rendement, hautement stéréosélective et catalytique en information chirale. De plus, la flexibilité qu'offre l'hydrogénation asymétrique permet d'envisager la préparation d'analogues variés en vue d'études de relation structure-activité nécessaires pour la découverte de nouveaux principes actifs.

En définitive, face à la nécessité que constitue la synthèse chimique de molécules naturelles ou synthétiques pour mettre au point de nouveaux médicaments, la méthode que nous avons développée représente à la fois une alternative valable et un complément indispensable aux méthodes classiques qui reposent pour l'essentiel sur l'aldolisation, l'allylation et la crotylation employées pour la synthèse de polycétides.

Partie expérimentale

I. Généralités

La nomenclature de l'Union Internationale de Chimie et Physique Appliquée (UIPCA) est utilisée pour la dénomination des différents composés synthétisés.

Pour plus de lisibilité et pour permettre la comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C des différents composés, la numérotation des atomes de carbone ne suit pas nécessairement la nomenclature UIPAC.

I.A. Matériel

Les réactifs sont disponibles commercialement auprès d'Acros, Aldrich ou Alfa Aesar. Sauf indication contraire, ils sont utilisés sans autre purification.

Toutes les réactions sensibles à l'air ou à l'humidité ont été effectuées avec de la verrerie séchée, des solvants anhydres et sous atmosphère d'argon. Les solvants ont été dégazés, si nécessaire, par plusieurs purges vide/argon avant leur utilisation.

Les solvants utilisés lors des réactions ont tous été purifiés au préalable. L'éther diéthylique (Et_2O) et le tétrahydrofurane (THF) ont été purifiés par distillation sur sodium et benzophénone. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le dichloroéthane ($(\text{CH}_2)_2\text{Cl}_2$), le toluène (tol), le méthanol (MeOH), l'acétonitrile (MeCN) et le N,N-diméthylformamide (DMF) ont été purifiés par distillation sur hydrure de calcium. Le *tert*-butanol (*t*BuOH) a été distillé sur hydroxyde de potassium tandis que l'acétone l'a été sur carbonate de potassium.

Les solvants utilisés lors des extractions et des purifications par chromatographie éclair sont de qualité « pure pour synthèse ».

La triéthylamine (Et_3N), la diisopropylamine (DIPA) et la diisopropyléthylamine (DIPEA) ont été purifiées sur hydroxyde de potassium. Les autres solvants ou réactifs commerciaux ont été, si nécessaire, purifiés selon des méthodes décrites dans la littérature^[258]. L'iodométhane a notamment été séché sur alumine basique avant son utilisation.

[258] Perrin, D. D. ; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals 3rd Ed.*, Pergamon Press, Oxford, 1988.

Le tamis moléculaire et les sels commerciaux hygroscopiques comme l'iodure de cuivre ou le chlorure de lithium ont été séchés avant leur utilisation en les chauffant à 200°C sous vide.

I.B. Chromatographies

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice prêtes à l'emploi : gel de silice 60F₂₅₄ art. 5554 sur support aluminium (Merck). Les produits ont été élués avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle ou éther diéthylique/éther de pétrole en proportions variables.

Les produits de migration ont été révélés à l'aide d'une lampe UV (254 nm) et/ou d'un des révélateurs suivants :

* KMnO₄ : solution violette composée de permanganate de potassium (3 g), de carbonate de potassium (20 g), d'acide acétique (0.25 mL) et d'eau (300 mL).

* Kagi-Mosher : solution rosâtre composée de para-anisaldéhyde (8 mL), d'acide sulfurique (16 mL) et d'acide acétique glacial (800 mL).

* Acide phosphomolybdique : solution verte composée d'acide phosphomolybdique (5g) et d'une solution d'éthanol/acide sulfurique 95/5 (100 mL).

* diiode.

Les séparations par chromatographie éclair ont été réalisées sur gel de silice 0.040-0.063mm Art. 11567 (Merck), selon la méthode de Still^[259].

I.C. Analyses

I.C.1. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) ont été enregistrés à 200 MHz, 300 MHz ou 400 MHz respectivement sur des appareils Brüker AC 200, AV 300 ou AV 400 dans le chloroforme ou le benzène deutéré. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) (référence externe).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ¹³C) ont été enregistrés à 50 MHz ou à 75 MHz respectivement sur des appareils Brüker AC 200 ou AV 300 dans le chloroforme ou le benzène deutéré. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence externe).

[259] Still, W.C. ; Khan, M. ; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2928.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du phosphore (RMN ^{31}P) ont été enregistrés à 162 MHz sur un appareil Brüker AV 400 dans le chloroforme deutéré. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport à une solution à 85% d'acide phosphorique (référence externe).

La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz.

I.C.2. Spectroscopie d'absorption infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés sur un appareil Nicolet 210 à transformée de Fourier ou sur un appareil JACSO FT/IR 4100 à transformée de Fourier. Les échantillons ont été déposés sous la forme d'un film entre deux pastilles de chlorure de sodium.

I.C.3. Polarimètre

Les pouvoirs rotatoires spécifiques $[\alpha]_D$ ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 25°C avec une lampe à vapeurs de sodium (longueur d'onde de 589 nm) et du chloroforme spectroscopique comme solvant.

I.C.4. Spectrométrie de masse et Analyse élémentaire

Les spectres de masse ont été réalisés par le laboratoire de spectrométrie de masse à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris par introduction directe sur un spectromètre Nermag R10-10C en ionisation chimique (IC) ou en impact électronique (IE). Les analyses par électrospray (ESI) ont été réalisées sur un appareil API 3000 PE Sciex. Les résultats sont exprimés en fonction du rapport m/z .

Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un M station JMS 700 (Jeol) à l'Ecole Normale Supérieure ou sur un LTQ-orbitrap (Thermo Fischer Scientific) à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI).

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service de Microanalyse de l'université Pierre et Marie Curie (Paris VI).

I.C.5. Point de fusion

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Köfler ou un appareil à fusion lente Stuart Scientific SMP1, préalablement étalonnés.

I.C.6. Dosage HPLC

Les analyses de chromatographie liquide à haute performance ont été réalisées sur un appareil Waters 600, relié à un détecteur UV Waters 486 à longueur d'onde réglable (215 ou 254 nm) et à un passeur automatique d'échantillons Waters 717 équipé de colonnes chirales Daicel Chiralcel OD-H, OJ, OA, OB et Chiralpak AD-H, AS-H. Le signal est enregistré puis analysé sur un ordinateur équipé du logiciel Millénium[®]. Les solvants utilisés sont de qualité HPLC et dégazés par un courant d'hélium avant et pendant l'analyse.

I.D. Modes opératoires généraux

I.D.1. Dosage d'une solution commerciale de *n*-butyllithium

A une solution incolore d'acide diphenylacétique (100 mg, 1 eq) dans du THF (5 mL) à 0°C, est ajoutée goutte à goutte la solution de *n*-butyllithium. L'équivalence est atteinte lorsque la solution prend une couleur jaune persistante. Pour plus de précision, le dosage est réalisé une seconde fois.

I.D.2. Préparation d'une solution de diisopropylamide de lithium (LDA)

A une solution de diisopropylamine (1.05 éq) dans du THF à 0°C est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-butyllithium (1 éq) préalablement dosée par la méthode précédente. Le mélange est ensuite placé sous agitation à 0°C pendant au moins 30 min.

I.D.3. Mode opératoire des réactions d'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters et de β-hydroxycétones à l'aide de complexes chiraux du ruthénium

I.D.3.a. Préparation d'une solution d'acide bromhydrique dans du méthanol

A 20 mL de méthanol absolu sont ajoutées 20 gouttes d'une solution d'acide bromhydrique commerciale (48% dans l'eau). Après trois purges par des cycles vide/argon, 1 mL de la solution est prélevé et dosé par une solution de soude à 0.1 M en présence de phénolphaléine (0.1-0.5 M) comme indicateur coloré. La concentration de la solution d'acide bromhydrique obtenue doit alors varier entre 0.15 et 0.20 M. La solution prête à l'emploi est ensuite conservée sous atmosphère d'argon à 4°C environ une semaine.

I.D.3.b. Préparation des catalyseurs

➤ *Synthèse générale des catalyseurs in situ avec $[RuCl_3/(P^*P)]$*

Dans un tube rodé sont introduits du trichlorure de ruthénium anhydre (1 éq) et une diphosphine chirale (1 éq). Les réactifs sont ensuite dégazés par trois purges vide/argon. Le solide ainsi obtenu est utilisé en hydrogénation asymétrique.

➤ *Synthèse générale des catalyseurs in situ $[Ru(P^*P)Br_2]$ ^[22a]*

Dans un tube rodé sont introduits le $[Ru(COD)(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2]$ (1 éq) et une diphosphine chirale (1.2 éq). Après trois purges par des cycles vide/argon, de l'acétone dégazée (1 à 2 mL par mmole de substrat) est ajoutée ainsi qu'une solution d'acide bromhydrique (2.2 éq) dans du méthanol absolu, préalablement dégazée elle aussi. Le mélange obtenu est placé sous agitation magnétique pendant 30 minutes à température ambiante, puis le solvant et l'excès d'acide bromhydrique sont évaporés sous vide. Le solide orange-marron ainsi obtenu est utilisé sans autre purification en hydrogénation asymétrique.

➤ *Catalyseur d'Ikariya-Mashima*

Dans un tube rodé est introduit le catalyseur d'Ikariya-Mashima (1 éq) préalablement préparé. Celui-ci est ensuite dégazé par trois purges vide/argon avant d'être utilisé en hydrogénation asymétrique.

I.D.3.c. Réactions d'hydrogénation

Le substrat à hydrogéner, préalablement dégazé par trois cycles vide/argon est dilué dans le solvant d'hydrogénation, lui aussi dégazé. La solution obtenue est canulée dans le tube rodé contenant le catalyseur dégazé, préalablement préparé selon l'une des méthodes décrites plus haut.

➤ *Hydrogénations se déroulant à température ambiante et pression atmosphérique*

Le tube rodé contenant le milieu réactionnel est surmonté d'un ballon rempli de dihydrogène et purgé par trois cycles vide/dihydrogène. A la fin de la réaction, l'hydrogène est évacué, le solvant est évaporé sous vide et le brut est purifié par chromatographie éclair.

➤ *Hydrogénations se déroulant dans un autoclave*

Le tube rodé contenant le milieu réactionnel est placé dans un autoclave. Après trois purges avec du dihydrogène, les conditions opératoires souhaitées sont appliquées (pression de dihydrogène puis température à l'aide d'un bain chauffant). A la fin de la réaction, le réacteur est refroidi puis l'hydrogène est évacué, le solvant est évaporé et le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair.



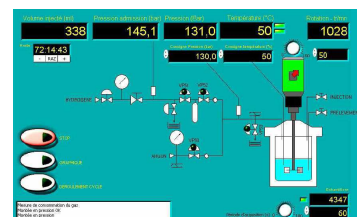
➤ *Hydrogénations effectuées sur l'installation de Chimie Parallèle*

Pour réaliser des réactions d'hydrogénation, le laboratoire dispose d'une installation Top 1 590 000 composée de 5 autoclaves de petite taille (10, 20 ou 45 mL) et d'un autoclave de plus grande capacité (jusqu'à 500 mL) munis d'une agitation mécanique centrale. Chaque réacteur dispose d'un système indépendant de contrôle de température (0 à 150°C), de pression (1 à 140 bar) et de vitesse d'agitation (jusqu'à 2000 tr.min⁻¹).



Le contenu du tube rodé précédemment préparé est transféré dans un réacteur en Téflon® adapté à l'autoclave utilisé et installé dans ce dernier.

Le système est relié à un circuit d'argon qui permet l'inertage du système avant l'hydrogénation (3 balayages sous 5 bar d'argon). La température, la pression d'hydrogène et la vitesse d'agitation sont ensuite ajustées en fonction des consignes fixées par l'utilisateur. Un système de mesure interne de la pression dans chaque réacteur permet d'estimer précisément la consommation de dihydrogène au sein du système réactionnel et de suivre son évolution cinétique (volume de dihydrogène consommé en fonction du temps). Le logiciel de visualisation *Top View* enregistre les différents paramètres de la réaction dans chaque autoclave (température, pression, volume de dihydrogène consommé, vitesse d'agitation) à intervalles réguliers (une mesure toutes les 5 à 60 secondes).



Remarque : Les études cinétiques nécessitent une certaine quantité de matière du substrat à hydrogéner et sont d'autant plus significatives que la pression de dihydrogène utilisée est basse.

A la fin de la réaction, le réacteur est refroidi, l'hydrogène évacué, le solvant évaporé et le brut réactionnel purifié par chromatographie éclair.

II. Description des produits

II.A. Index des produits synthétisés

➤ (+)-Discodermolide

Synthèse de l'intermédiaire commun aux fragments A et B

N°	Structure	Nom	Page
146		2,2,2-Trichloroacétimide de benzyle	193
145		(<i>S</i>)-3-Benzyloxy-2-méthylpropanoate de méthyle	194
142		(<i>S</i>)-5-Benzyloxy-4-méthyl-3-oxopentanoate de <i>tert</i> -butyle	195
147		(<i>S</i>)-3-(2'-Benzyloxy-1'-méthyléthyl)-3-hydroxymalonate de <i>tert</i> -butyle	196
148		(<i>3S,4S</i>)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-4-méthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	197
149		(<i>3R,4S</i>)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-4-méthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	198
151		(<i>2R,3R,4S</i>)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	199
152		(<i>3R,4S</i>)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2,4-triméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	200
141		(<i>2R,3R,4S</i>)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de <i>tert</i> -butyle	201

Synthèse du Fragment A (C¹-C⁷)

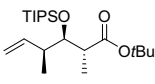
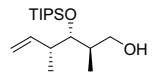
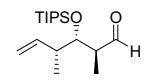
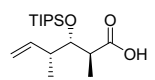
156		(<i>2S,3S,4S</i>)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanol	202
157		(<i>2R,3R,4S</i>)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanal	203
158		(<i>3R,4S,5R,6S</i>)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxy-heptanoate de <i>tert</i> -butyle	204 206

159		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de <i>tert</i> -butyle	204 205
155		(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-4,6-diméthyl-3-oxo-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de <i>tert</i> -butyle	207
154		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxy-heptanoate de <i>tert</i> -butyle	208
164		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxy-heptan-1-ol	209
165		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptyl acétate	210
166		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-Hydroxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptyl acétate	211
167		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-7-Acétate-5-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyheptanoate de méthyle	212
171		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-7-Hydroxy-5-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyheptanoate de méthyle	213
176		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(2-Hydroxyéthyl)-3,5-diméthyl-4-triisopropylsilyloxytétrahydropyran-2-one	214
177		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-[1',3']Dioxan-4-yl-2-méthyl-3-triisopropylsilyloxypentanoate de méthyle	215
178		(5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(2-Hydroxyéthyl)-3,5-diméthyl-5,6-dihydropyran-2-one	216
A		((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-Diméthyl-6-oxo-4-triisopropylsilyloxytétrahydro-2H-pyran-2-yl)-acétaldéhyde	217

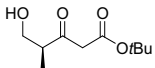
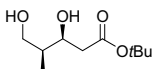
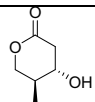
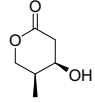
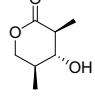
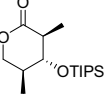
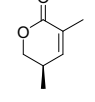
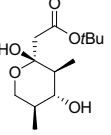
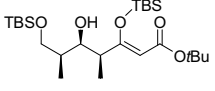
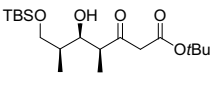
Synthèse du Fragment B (C⁹-C¹⁴ et C⁹-C¹³)

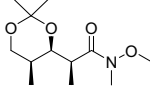
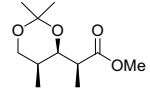
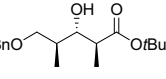
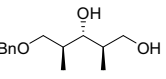
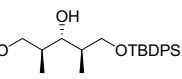
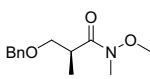
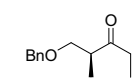
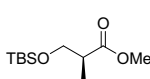
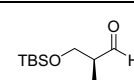
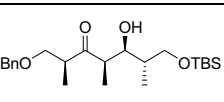
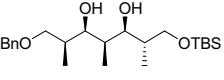
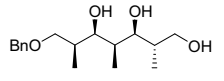
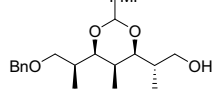
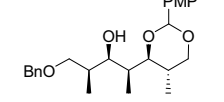
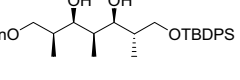
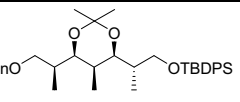
N°	Structure	Nom	Page
180		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-Hydroxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxypentanoate de <i>tert</i> -butyle	218
181		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3,5-Diméthyl-4-triisopropylsilyloxytétrahydropyran-2-one	219

179		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-Diméthyl-5-oxo-3-triisopropylsilyloxypentanoate de <i>tert</i> -butyle	220
184		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>Z</i>)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyheptan-5-énoate de <i>tert</i> -butyle	221 222
209		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>E</i>)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyheptan-5-énoate de <i>tert</i> -butyle	222
200		(<i>Z</i>)-(4-Iodopent-3-ényl)-benzène	223
202		(4-Méthyl-pent-3-ényl)-benzène	223
193		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-6,6-Dibromo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoate de <i>tert</i> -butyle	224
194		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-6-triméthylsilanylhex-5-ynoate de <i>tert</i> -butyle	225
216		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy 1- <i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxypentane	226
217		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5- <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentan-1-ol	227
218		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5- <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanalaldéhyde	228
219		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-6- <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy-3,5-diméthyl-4-triisopropylsilyloxyhexène-1,1-dibromure	229
220		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-6-Bromo-3,5-diméthyl-4-triisopropylsilyloxyhexène-1,1-dibromure	230
223		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>Z</i>)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-hept-5-én-1-ol	231
224		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>E</i>)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-hept-5-én-1-ol	231
215		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>Z</i>)-1-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-6-iodo-2,4-diméthyl-5-triisopropylsilyloxy-hept-5-ène	232
222		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>E</i>)-1-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-6-iodo-2,4-diméthyl-5-triisopropylsilyloxy-hept-5-ène	233

225		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-èneoate de <i>tert</i> -butyle	234
226		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-èn-1-ol	235
227		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énaldéhyde	236
228		Acide (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoïque	237

Synthèse du Fragment C (C¹⁵-C²¹ et C¹⁴-C²¹)

N°	Structure	Nom	Page
231		(<i>S</i>)-5-Hydroxy-4-méthyl-3-oxopentanoate de <i>tert</i> -butyle	238
232		(3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-3,5-Dihydroxy-4-méthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	239
233		(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Hydroxy-5-méthyltétrahydropyran-2-one	240
236		(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Hydroxy-5-méthyltétrahydropyran-2-one	241
230		(3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-4-Hydroxy-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-one	242
240		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-Diméthyl-4-triisopropylsilyloxytétrahydropyran-2-one	243
241		(4 <i>R</i>)-3,5-Diméthyl-5,6-dihydropyran-2-one	244
242		(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-(2,4-Dihydroxy-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-yl)-acétate de <i>tert</i> -butyle	245
244		(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,7-bis(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-5-hydroxy-4,6-diméthylheptanoate de <i>tert</i> -butyle	246
245		(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-7-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-5-hydroxy-4,6-diméthyl-3-oxoheptanoate de <i>tert</i> -butyle	247

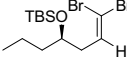
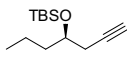
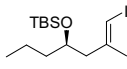
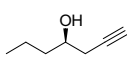
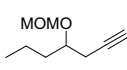
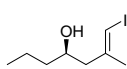
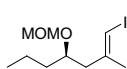
239		(2 <i>S</i> , 4' <i>R</i> , 5' <i>S</i>)- <i>N</i> -Méthoxy- <i>N</i> -méthyl-2-(2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl)-propanamide	248
238		(2 <i>S</i> , 4' <i>R</i> , 5' <i>S</i>)-2-(2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl)-propanoate de méthyle	249
252		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de <i>tert</i> -butyle	250
259		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-pentane-1,3-diol	251
262		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-1-(<i>tert</i> -butylidiphénylsilyloxy)-2,4-diméthylpentan-3-ol	252
266		(2 <i>S</i>)-3-Benzyloxy- <i>N</i> -méthoxy-2, <i>N</i> -diméthylpropionamide	253
264		(2 <i>S</i>)-1-Benzyloxy-2-méthylpentan-3-one	254
267		(2 <i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-2-méthylpropionate de méthyle	255
265		(2 <i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-2-méthylpropionaldéhyde	256
271		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-Benzyloxy-7-(<i>tert</i> -butylidiméthylsilyloxy)-5-hydroxy-2,4,6-triméthylheptan-3-one	257
272		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-Benzyloxy-7-(<i>tert</i> -butylidiméthylsilyloxy)-2,4,6-triméthylheptane-3,5-diol	258
273		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-Benzyloxy-2,4,6-triméthylheptane-3,5,7-triol	259
276		(2 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,1'' <i>S</i>)-2-[6'-(2''-Benzyloxy-1''-méthyléthyl)-2'-(<i>para</i> -méthoxyphényl)-5'-méthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]-propan-1-ol	260
274		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>S</i>)-1-Benzyloxy-4-[2'-(<i>para</i> -méthoxyphényl)-5'-méthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]-2-méthylpentan-3-ol	261
277		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-Benzyloxy-7-(<i>tert</i> -butylidiphénylsilyloxy)-2,4,6-triméthylheptane-3,5-diol	262
279		(2 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,1'' <i>S</i>)-2-{6'-(2''-Benzyloxy-1''-méthyléthyl)-2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-propoxy- <i>tert</i> -butylidiphénylsilane	263

278		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-Benzyloxy-7-(<i>tert</i> -butylidiphénylsilyloxy)-2,4,6-triméthylheptane-3,5-diol	264
280		(2 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>S</i> ,1'' <i>S</i>)-2-{6'-(2''-Benzyloxy-1''-méthyléthyl)-2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-propoxy- <i>tert</i> -butylidiphénylsilane	265
281		(2 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,1'' <i>S</i>)-2-{6'-[2''-(<i>tert</i> -Butylidiphénylsilyloxy)-1''-méthyléthyl]-2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-propan-1-ol	266
282		(2 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>S</i> ,1'' <i>R</i>)-2-{6'-(2''-iodo-1''-méthyléthyl)-2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-propoxy- <i>tert</i> -Butylidiphénylsilane	267
284		(2 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,1'' <i>S</i>)-2-{6'-(1'',3''-diméthylbut-3''-ényl)-2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-propoxy- <i>tert</i> -Butylidiphénylsilane	268
286		(4-Méthylpent-4-ényl)-benzène	269

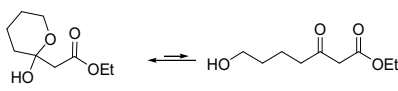
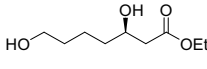
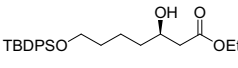
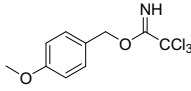
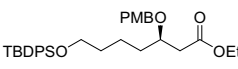
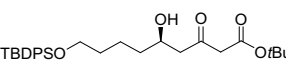
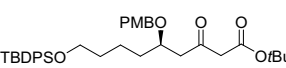
➤ Dolabélide A

Synthèse du fragment C²⁴-C³⁰

N°	Structure	Nom	Page
354		(3 <i>R</i>)-3-Hydroxyhexanoate d'éthyle	270
355		3-Hydroxy- <i>N</i> -méthoxy- <i>N</i> -méthylhexanamide	271
356		3-Méthoxyméthoxy- <i>N</i> -méthoxy- <i>N</i> -méthylhexanamide	272
340		4-Méthoxyméthoxyheptan-2-one	273
359		3-Méthoxyméthoxyhexanoate d'éthyle	274
360		3-Méthoxyméthoxyhexanal	275
362		(3 <i>R</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxyhexanoate d'éthyle	276
363		(3 <i>R</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxyhexanal	277

365		(4 <i>R</i>)- <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy-1,1-dibromohept-1-ène	278
364		(4 <i>R</i>)- <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxyhept-1-yne	279
366		(4 <i>R</i>)-4- <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy-1-iodo-2-méthylhept-1-ène	280
294		(4 <i>R</i>)-Hept-1-yn-4-ol	281
342		4-Méthoxyméthoxyhept-1-yne	282
367		(4 <i>R</i>)-1-iodo-2-méthylhept-1 <i>E</i> -èn-4-ol	283
322		(4 <i>R</i>)-1-Iodo-4-méthoxyméthoxy-2-méthylhept-1 <i>E</i> -ène	284

Synthèse du fragment C¹⁵-C²³

N°	Structure	Nom	Page
371 371'		(2-Hydroxytétrahydropyran-2-yl)-acétate d'éthyle et 7-Hydroxy-3-oxoheptanoate d'éthyle	285
372		(3 <i>R</i>)-3,7-Dihydroxyheptanoate d'éthyle	286
373		(3 <i>R</i>)-7-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxyheptanoate d'éthyle	287
374		Trichloroacétimide de <i>para</i> -méthoxybenzyle	288
375		(3 <i>R</i>)-7-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-heptanoate d'éthyle	289
376		(5 <i>R</i>)-9-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-5-hydroxy-3-oxononanoate de <i>tert</i> -butyle	290
370		(5 <i>R</i>)-9-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-5-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-3-oxononanoate de <i>tert</i> -butyle	291 292

369		(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-9-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-nonanoate de <i>tert</i> -butyle	293
377		(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-9-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-nonanoate de <i>tert</i> -butyle	294
378		(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,9-Dihydroxy-5-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-nonanoate de <i>tert</i> -butyle	295
368		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-9-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-2-méthylnonanoate de <i>tert</i> -butyle	296 297
379		(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-9-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-2,2-diméthylnonanoate de <i>tert</i> -butyle	297
380		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-9-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-5-(<i>para</i> -méthoxy-benzyloxy)-2-méthylnonanoate de <i>tert</i> -butyle	298
332		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-9-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-5-(<i>para</i> -méthoxy-benzyloxy)-2-méthylnonanal	299 300
381		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-9-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-5-(<i>para</i> -méthoxy-benzyloxy)-2-méthyl-nonan-1-ol	300
383		7-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-hept-2-èneoate d'éthyle	301
384		(3 <i>R</i>)-7-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-N-méthoxy-N-méthylheptanamide	302
386		(3 <i>R</i>)-7-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-N-méthoxy-N-méthylheptanamide	303
387		(3 <i>R</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-9-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-3-oxononanoate d'éthyle	304
388		(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-9-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3,5-dihydroxy-nonanoate de <i>tert</i> -butyle	305
389		(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-9-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3,5-dihydroxy-nonanoate de <i>tert</i> -butyle	306
390		(4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-{6-[4'-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-butyl]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxan-4-yl}-acétate de <i>tert</i> -butyle	307
391		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-9-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-3,5-dihydroxy-2-méthylnonanoate de <i>tert</i> -butyle	308

394		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-9-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-2-méthylnonanoate de <i>tert</i> -butyle	309
396		(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-3,5-di(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-9-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-2-méthylnonanal	310
398		(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-3,5-di(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-9-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-2-méthyl-1-nonanol	311

Synthèse du fragment C¹⁵-C³⁰

N°	Structure	Nom	Page
401		4-Méthoxyméthoxy-6-méthylundec-6-èn-8-ol	312
402		4-Méthoxyméthoxy-6-méthyl-8-phényloct-6-èn-8-ol	313
406		(4 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 9 <i>R</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>R</i>)-10-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-16-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-12-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-4-méthoxyméthoxy-6,9-diméthylhexadec-6 <i>E</i> -èn-8-ol	314
407		(4 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>R</i>)-10-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-16-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-12-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-4-méthoxyméthoxy-6,9-diméthylhexadec-6 <i>E</i> -èn-8-one	315
400		(4 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>R</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>R</i>)-10-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-16-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-12-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-4-méthoxyméthoxy-6,9-diméthylhexadec-6 <i>E</i> -èn-8-ol	316
414		(4 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>R</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>R</i>)-10-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-16-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-8,12-(di- <i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-4-méthoxyméthoxy-6,9-diméthylhexadec-6 <i>E</i> -ène	317
415		(5 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>R</i> , 13 <i>R</i>)-7-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-5,9-(di- <i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-13-méthoxyméthoxy-8,11-diméthylhexadec-10 <i>E</i> -èn-1-ol	318
416		(5 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>R</i> , 13 <i>R</i>)-7-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-5,9-(di- <i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-13-méthoxyméthoxy-8,11-diméthylhexadec-10 <i>E</i> -èn-1-al	319
417		(6 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 9 <i>R</i> , 10 <i>R</i> , 14 <i>R</i>)-8-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-6,10-(di- <i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-14-méthoxyméthoxy-9,12-diméthylheptadec-1,11 <i>E</i> -diène	320
413		(6 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 9 <i>R</i> , 10 <i>R</i> , 14 <i>R</i>)-6,10-(di- <i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-14-méthoxyméthoxy-9,12-diméthylheptadec-1,11 <i>E</i> -dièn-8-ol	321
411		(4 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>R</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>R</i>)-10-(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyloxy)-16-(<i>tert</i> -butyldiphénylsilyloxy)-12-(<i>para</i> -méthoxybenzyloxy)-6,9-diméthylhexadec-6(<i>E</i>)-èn-4,8-diol	322

Synthèse du fragment C¹-C¹⁴

N°	Structure	Nom	Page
425		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-7,9,13-Trihydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxytridecanoate de <i>tert</i> -butyle	323
426		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-13-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-7,9-dihydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxytridecanoate de <i>tert</i> -butyle	324
427		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,6' <i>S</i> ,2'' <i>S</i>)-6-{6'-[4''-(<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyloxy)-2''-méthoxyméthoxybutyl]-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de <i>tert</i> -butyle	325
428		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,6' <i>S</i> ,2'' <i>S</i>)-6-{6'-[4''-hydroxy-2''-méthoxyméthoxybutyl]-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de <i>tert</i> -butyle	326
418		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,2'' <i>S</i>)-6-{6'-[4''-iodo-2''-méthoxyméthoxybutyl]-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de <i>tert</i> -butyle	327

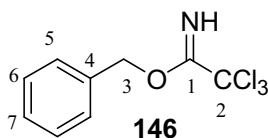
➤ *catalyseurs d'Ikariya Mashima*

160		[{RuCl((<i>S</i>)-MeO-BIPHEP)} ₂ (μ-Cl) ₃] [Et ₂ NH ₂] ⁺ Ikariya-Mashima (<i>S</i>)-MeOBIPHEP	328
161		[{RuCl((<i>S</i>)-SYNPHOS)} ₂ (μ-Cl) ₃] [Me ₂ NH ₂] ⁺ Ikariya-Mashima (<i>S</i>)-SYNPHOS	329

II.B. (+)-Discodermolide

Synthèse de l'intermédiaire commun aux fragments A et B

2,2,2-Trichloroacétimide de benzyle



$$M = 252.52 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}$$

Mode opératoire ^[260]:

A une suspension d'hydrure de sodium (838 mg, 21 mmol, 60 % en masse, 0.1 éq) préalablement lavé au pentane, dans de l'éther diéthylique (20 mL), est additionnée à 0°C une solution d'alcool benzylique (21.7 mL, 209 mmol, 1.05 éq) dans de l'éther (30 mL). Le mélange est remonté à température ambiante pendant 20 minutes puis du trichloroacétonitrile (20 mL, 200 mmol, 1 éq) est lentement ajouté à 0°C. Après 2 h d'agitation magnétique à température ambiante, le mélange réactionnel, devenu orange, est concentré puis une solution de méthanol (850 µL, 21 mmol, 0.1 éq) dans du pentane (20 mL) est ajoutée. La solution est isolée par filtration d'un précipité marron apparu qui est rincé avec du pentane. Après évaporation du solvant, 47.6 g du 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle **146** (Rdt = 95 %) sont isolés sous la forme d'une huile marron.

Analyses :

R_f : 0.82 (Cy/AcOEt/Et₃N 80/20/1 ; KMnO₄ ; UV).

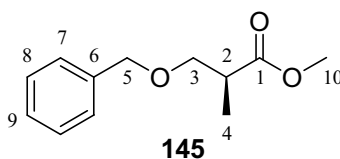
IR (film) : 3380 cm⁻¹ (ν_{N-H}) ; 1670 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1496, 1454 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 8.42 (sl, 1H, NH) ; 7.34-7.47 (m, 5H, H₅, H₆ et H₇) ; 5.37 (s, 2H, H₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ = 162.7 (C₁) ; 135.8 (C₄) ; 128.6 (C₆) ; 128.4 (C₅) ; 127.8 (C₇) ; 91.5 (C₂) ; 70.8 (C₃).

[260] Wessel, H.-P. ; Iversen, T. ; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2247-2250.

(S)-3-Benzyloxy-2-méthylpropanoate de méthyle



$$M = 208.25 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$$

Mode opératoire :

A une solution de (*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle (ester de Roche (**S**)-34) (5.85 mL, 53.0 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (80 mL) sont additionnés successivement à 0°C une solution de 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle **146** (14.8 mL, 79.4 mmol, 1.5 éq) dans du dichlorométhane (40 mL) et de l'acide trifluorométhanesulfonique (235 µL, 2.70 mmol, 0.05 éq). Après 1 h d'agitation magnétique à température ambiante, un précipité blanc apparaît dans la solution jaune. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 3 h 30 puis le surnageant est isolé par filtration et le précipité blanc est rincé avec du pentane froid. Une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée et la solution est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Un précipité blanc apparaît à froid et est filtré plusieurs fois. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) permet d'isoler 9.4 g d'une huile jaune pâle **145** (Rdt = 85 %).

Analyses :

R_f : 0.33 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 12.2 (c = 1.0 ; CHCl₃) ; litt^[261] : + 12.1 (c = 10.0 ; CHCl₃ ; e.e. = 99 %).

IR (film) : 1743 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1518, 1496, 1454, 1435 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

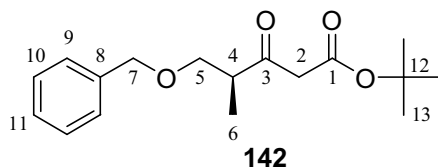
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.24-7.39 (m, 5H, H₇, H₈ et H₉) ; 4.53 (s, 2H, H₅) ; 3.70 (s, 3H, H₁₀) ; 3.67 (dd, 1H, ²J = 9.0 Hz, ³J = 7.3 Hz, H₃) ; 3.50 (dd, 1H, ²J = 9.0 Hz, ³J = 5.8 Hz, H₃) ; 2.72-2.80 (m, 1H, H₂) ; 1.18 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₄).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ = 175.4 (C₁) ; 138.3 (C₆) ; 128.5 (C₈) ; 127.7 (C₇ et C₉) ; 73.2 (C₅) ; 72.1 (C₃) ; 51.8 (C₁₀) ; 40.3 (C₂) ; 14.1 (C₄).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 209 [M+H]⁺ ; 226 [M+NH₄]⁺.

[261] Paterson, I. ; Yeung, K. ; Watson, C. ; Ward, R.A. ; Wallace, P. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11935-11954.

(S)-5-Benzyloxy-4-méthyl-3-oxopentanoate de *tert*-butyle



$$M = 292.37 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$$

Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (15.8 mL, 113 mmol, 3.1 éq) dans du THF (73 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-butyllithium (56.5 mL, 109 mmol, 1.93 M dans l'hexane, 3 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 mn puis de l'acétate de *tert*-butyle (15 mL, 111 mmol, 3.05 éq) est additionné à -40°C. Une solution de **145** (7.57 g, 36.4 mmol, 1 éq) dans du THF (25 mL) est ajoutée après 1 h de réaction, puis le mélange est laissé à -40°C pendant 4 h. Le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 93/7) permet d'isoler 8.53 g du β -cétioester **142** (**Rdt = 80 %**) et 2.23 g du composé **147** (**Rdt = 15 %**), tous deux sous forme d'huiles jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.30 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 34.3 (c = 1.0 ; CHCl₃).

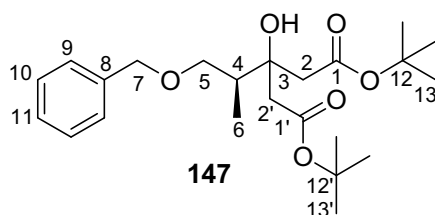
IR (film) : 1739 cm⁻¹ (v_{C=O}) ; 1713 cm⁻¹ (v_{C=O}) ; 1612, 1513 cm⁻¹ (v_{C=C}).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.20-7.39 (m, 5H, H₉, H₁₀ et H₁₁) ; 4.49 (s, 2H, H₇) ; 3.60 (dd, 1H, ²J = 9.0 Hz, ³J = 7.7 Hz, H₅) ; 3.53 (dd, 1H, ²J = 9.0 Hz, ³J = 3.5 Hz, H_{5'}) ; 3.49 (d, 1H, ²J = 9.5 Hz, H₂) ; 3.43 (d, 1H, ²J = 9.5 Hz, H_{2'}) ; 2.96-3.05 (m, 1H, H₄) ; 1.46 (s, 9H, H₁₃) ; 1.11 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₆).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ = 206.0 (C₃) ; 166.7 (C₁) ; 138.0 (C₈) ; 128.5 (C₁₀) ; 127.8 (C₁₁) ; 127.7 (C₉) ; 81.8 (C₁₂) ; 73.4 (C₇) ; 72.3 (C₅) ; 50.4 (C₂) ; 46.6 (C₄) ; 28.1 (C₁₃) ; 13.2 (C₆).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 237 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 254 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 293 [M+H]⁺ ; 310 [M+NH₄]⁺.

(S)-3-(2'-Benzyloxy-1'-méthyléthyl)-3-hydroxymalonate de *tert*-butyle



$$M = 408.53 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_6$$

Analyses :

Rf : 0.72 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 22.4 (c = 1.0 ; CHCl₃).

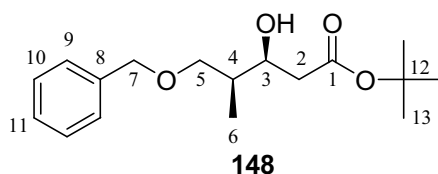
IR (film) : 3482 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1721 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1491, 1455 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.24-7.37 (m, 5H, H₉, H₁₀ et H₁₁) ; 4.49 (s, 2H, H₇) ; 3.64 (dd, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 4.9 Hz, H₅) ; 3.46 (dd, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 6.1 Hz, H_{5'}) ; 2.61-2.72 (m, 4H, H₂ et H_{2'}) ; 2.09-2.20 (m, 1H, H₄) ; 1.45 (s, 18H, H₁₃ et H_{13'}) ; 1.04 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 171.5 (C₁) ; 171.4 (C_{1'}) ; 138.4 (C₈) ; 128.3 (C₁₀) ; 127.5 (C₉ et C₁₁) ; 81.0 (C₁₂ et C_{12'}) ; 73.6 (C₃) ; 73.1 (C₇) ; 72.1 (C₅) ; 42.4 (C₂) ; 42.1 (C_{2'}) ; 40.8 (C₄) ; 28.1 (C₁₃ et C_{13'}) ; 12.6 (C₆).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 409 [M+H]⁺ ; 426 [M+NH₄]⁺.

(3*S*,4*S*)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-4-méthylpentanoate de *tert*-butyle



$$M = 294.39 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$$

Mode opératoire :

En présence du catalyseur préparé in situ à partir du Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂ (3.2 mg, 0.01 mmol, 0.02 éq), du (*R*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale (7.0 mg, 0.012 mmol, 0.024 éq) et de l'acide bromhydrique (105 μ L, 0.022 mmol, 0.21 M dans le méthanol, 0.044 éq), l'hydrogénation du β -cétoester **142** (147 mg, 0.50 mmol, 1 éq) est réalisée dans un mélange *tert*-butanol/méthanol 4/1 (3.0 mL) à 50°C sous une pression de 75 bar de dihydrogène pendant 24 h. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8.5/1.5) permet ensuite d'isoler 142 mg du composé **148** (Rdt = 96 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.53 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 15.2 (c = 1.0 ; CHCl₃).

IR (film) : 3507 cm⁻¹ (v_{O-H}) ; 1727 cm⁻¹ (v_{C=O}) ; 1455 cm⁻¹ (v_{C=C}).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.20-7.40 (m, 5H, H₉, H₁₀ et H₁₁) ; 4.51 (s, 2H, H₇) ; 4.13-4.21 (m, 1H, H₃) ; 3.53 (dd, 1H, ²J = 9.0 Hz, ³J = 6.6 Hz, H₅) ; 3.46 (dd, 1H, ²J = 9.0 Hz, ³J = 5.3 Hz, H_{5'}) ; 2.45 (dd, 1H, ²J = 15.9 Hz, ³J = 8.8 Hz, H₂) ; 2.33 (dd, 1H, ²J = 15.9 Hz, ³J = 4.2 Hz, H_{2'}) ; 1.78-1.94 (m, 1H, H₄) ; 1.46 (s, 9H, H₁₃) ; 0.96 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₆).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ = 172.5 (C₁) ; 138.3 (C₈) ; 128.5 (C₁₀) ; 127.6 (C₉ et C₁₁) ; 81.1 (C₁₂) ; 73.6 (C₇) ; 73.4 (C₅) ; 69.7 (C₃) ; 40.2 (C₂) ; 38.1 (C₄) ; 28.2 (C₁₃) ; 11.4 (C₆).

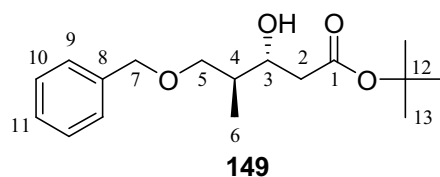
Masse (IC : NH₃) : m/z = 239 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 256 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 295 [M+H]⁺ ; 312 [M+NH₄]⁺.

Excès diastéréoisomérique déterminé par HPLC : 99%

Colonne : Chiralcel OD-H ; éluant : hexane/*iso*-propanol : 98/2 ; débit = 1 mL/min ;

λ = 215 nm ; t_R = 8.8 min (diastéréoisomère (3*S*,4*S*)), 9.9 min (diastéréoisomère (3*R*,4*S*)).

(3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-4-méthylpentanoate de *tert*-butyle



$$M = 294.39 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad C_{17}H_{26}O_4$$

Mode opératoire :

En présence du catalyseur préparé in situ à partir du Ru(COD)(η^3 -2-méthylallyl)₂ (3.2 mg, 0.01 mmol, 0.02 éq), du (*S*)-MeO-BIPHEP comme diphosphine chirale (7.0 mg, 0.012 mmol, 0.024 éq) et de l'acide bromhydrique (107 μ L, 0.022 mmol, 0.21 M dans le méthanol, 0.044 éq), l'hydrogénation du β -cétoester **142** (147 mg, 0.50 mmol, 1 éq) est réalisée dans un mélange *tert*-butanol/méthanol 4/1 (3.0 mL) à 50°C sous une pression de 75 bar de dihydrogène pendant 24 h. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8.5/1.5) permet ensuite d'isoler 137 mg d'une huile jaune pâle **149** (Rdt = 92 %).

Analyses :

R_f : 0.53 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 19.6 (c = 1.0 ; CHCl₃).

IR (film) : 3507 cm⁻¹ (v_{O-H}) ; 1727 cm⁻¹ (v_{C=O}) ; 1455 cm⁻¹ (v_{C=C}).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.20-7.40 (m, 5H, *H*₉, *H*₁₀ et *H*₁₁) ; 4.51 (s, 2H, *H*₇) ; 3.92-4.01 (m, 1H, *H*₃) ; 3.53 (d, 2H, ³*J* = 5.7 Hz, *H*₅) ; 2.47 (dd, 1H, ²*J* = 15.7 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, *H*₂) ; 2.36 (dd, 1H, ²*J* = 15.7 Hz, ³*J* = 8.2 Hz, *H*₂) ; 1.85-1.98 (m, 1H, *H*₄) ; 1.46 (s, 9H, *H*₁₃) ; 0.95 (d, 3H, ³*J* = 6.8 Hz, *H*₆).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ = 172.4 (C₁) ; 138.3 (C₈) ; 128.5 (C₁₀) ; 127.7 (C₉ et C₁₁) ; 81.1 (C₁₂) ; 73.6 (C₇) ; 73.4 (C₅) ; 71.5 (C₃) ; 40.6 (C₂) ; 38.5 (C₄) ; 28.2 (C₁₃) ; 13.8 (C₆).

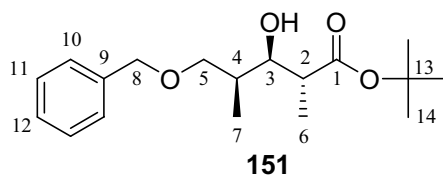
Masse (IC : NH₃) : m/z = 239 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 256 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 295 [M+H]⁺ ; 312 [M+NH₄]⁺.

Excès diastéréoisomérique déterminé par HPLC : 98%

Colonne : Chiralcel OD-H ; éluant : hexane/*iso*-propanol : 98/2 ; débit = 1 mL/min ;

λ = 215 nm ; t_R = 8.8 min (diastéréoisomère (3*S*,4*S*)), 9.9 min (diastéréoisomère (3*R*,4*S*)).

(2*R*,3*R*,4*S*)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de *tert*-butyle



$$M = 308.41 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$$

Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (365 μL , 2.60 mmol, 2.6 eq) dans du THF (0.5 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-butyllithium (1.20 mL, 2.40 mmol, 2.03 M dans l'hexane, 2.4 eq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis une solution de l'hydroxyester **148** (294 mg, 1.0 mmol, 1 eq) dans du THF (0.5 mL) est additionnée à -40°C. Le mélange est remonté doucement à 0°C pendant 1 h puis refroidi à -10°C. De l'hexaméthylphosphotriamide (175 μL , 1.0 mmol, 1 eq) puis de l'iodométhane (560 μL , 9.0 mmol, 9 eq) sont ajoutés et la solution est laissée sous agitation magnétique à -10°C pendant 1 h 30 puis est remontée doucement à température ambiante pendant 1 h. Après refroidissement à 0°C, de l'iodométhane (250 μL , 4.0 mmol, 4 eq) est à nouveau ajouté et la solution est laissée sous agitation magnétique à 0°C pendant 15 min. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'isoler 225 mg du composé **151** (**Rdt** = 73 %) sous la forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréoisomérique, déterminé par RMN ^1H , est supérieur à 95 %, l'autre épimère n'étant pas observé en RMN ^1H .

Le sous-produit **152** résultant d'une double méthylation a également pu être isolé et caractérisé.

Analyses :

R_f : 0.68 (Cy/AcOEt : 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 7.2 (c = 1.0 ; CHCl₃).

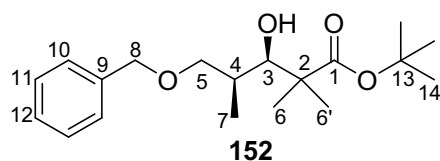
IR (film) : 3518 cm⁻¹ ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1727 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1455 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=C}}$).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.25-7.39 (m, 5H, H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 4.57 (d, 1H, 2J = 12.4 Hz, H_8) ; 4.48 (d, 1H, 2J = 12.4 Hz, H_8') ; 3.84-3.88 (m, 1H, H_3) ; 3.55 (dd, 1H, 2J = 9.0 Hz, 3J = 5.9 Hz, H_5) ; 3.48 (dd, 1H, 2J = 9.0 Hz, 3J = 5.2 Hz, H_5') ; 2.49 (qn, 1H, 3J = 4.2 Hz, H_2) ; 1.80-1.99 (m, 1H, H_4) ; 1.46 (s, 9H, H_{14}) ; 1.10 (d, 3H, 3J = 7.1 Hz, H_6) ; 0.95 (d, 3H, 3J = 7.0 Hz, H_7).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl₃) : δ = 176.0 (C_1) ; 138.4 (C_9) ; 128.5 (C_{11}) ; 127.7 (C_{10} et C_{12}) ; 80.9 (C_{13}) ; 74.5 (C_3) ; 74.4 (C_8) ; 73.4 (C_5) ; 44.0 (C_2) ; 35.5 (C_4) ; 28.2 (C_{14}) ; 14.5 (C_7) ; 10.2 (C_6).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 235 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$]⁺ ; 253 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$]⁺ ; 270 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4$]⁺ ; 309 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ ; 326 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺.

(3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2,4-triméthylpentanoate de *tert*-butyle



$$M = 322.44 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4$$

Analyses :

Rf : 0.32 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 8.9 (c = 1.0 ; CHCl₃).

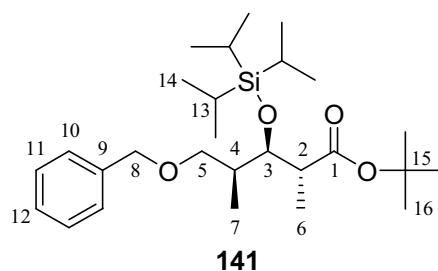
IR (film) : 3457 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1721 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1497, 1455 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.24-7.37 (m, 5H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 4.53 (d, 1H, ²J = 15.3 Hz, H₈) ; 4.49 (d, 1H, ²J = 15.3 Hz, H_{8'}) ; 3.51 (dd, 1H, ²J = 8.8 Hz, ³J = 6.8 Hz, H₅) ; 3.40-3.42 (m, 1H, H₃) ; 3.36 (dd, 1H, ²J = 8.8 Hz, ³J = 6.0 Hz, H_{5'}) ; 1.97-2.08 (m, 1H, H₄) ; 1.45 (s, 9H, H₁₄) ; 1.27 (s, 3H, H₆) ; 1.12 (s, 3H, H_{6'}) ; 0.86 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 177.6 (C₁) ; 138.6 (C₉) ; 128.3 (C₁₁) ; 127.6 (C₁₀) ; 127.5 (C₁₂) ; 81.2 (C₁₃) ; 77.4 (C₃) ; 75.1 (C₈) ; 73.2 (C₅) ; 45.9 (C₂) ; 35.2 (C₄) ; 27.9 (C₁₄) ; 24.9 (C₆) ; 22.1 (C_{6'}) ; 10.2 (C₇).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 323 [M+H]⁺ ; 340 [M+NH₄]⁺.

(2*R*,3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de *tert*-butyle



$$M = 464.33 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **151** (1.22 g, 3.95 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (8.0 mL) sont successivement additionnés à - 30°C de la 2,6-lutidine (1.84 mL, 15.8 mmol, 4 éq) et du triflate de triisopropylsilyle (2.15 mL, 7.9 mmol, 2 éq). La solution est laissée à remonter à - 15°C puis agitée sur une période de 4 h. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 98/2) permet d'isoler 1.84 g du composé **141** (**Rdt = 100%**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.65 (Cy/AcOEt : 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 22.1 (c = 1.2 ; CHCl₃).

IR (film) : 1731 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1491, 1455 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1255 cm⁻¹ (δ_{Si-CH}) ; 830 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.24-7.36 (m, 5H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 4.47 (d, 1H, ²J = 11.7 Hz, H₈) ; 4.42 (d, 1H, ²J = 11.7 Hz, H₈) ; 4.39 (dd, 1H, ³J = 4.6 Hz, ³J = 2.7 Hz, H₃) ; 3.41 (dd, 1H, ²J = 8.7 Hz, ³J = 7.5 Hz, H₅) ; 3.21 (dd, 1H, ²J = 8.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, H₅) ; 2.67 (qd, 1H, ³J = 4.6 Hz, ³J = 7.1 Hz, H₂) ; 1.94 (sextd, 1H, ³J = 2.7 Hz, ³J = 7.0 Hz, H₄) ; 1.38 (s, 9H, H₁₆) ; 1.13 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₆) ; 1.08 (sl, 18H, H₁₄) ; 1.01-1.15 (m, 3H, H₁₃) ; 0.96 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₇).

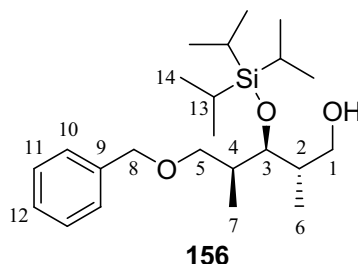
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.6 (C₁) ; 138.6 (C₉) ; 128.2 (C₁₁) ; 127.8 (C₁₀) ; 127.4 (C₁₂) ; 80.2 (C₁₅) ; 73.6 (C₈) ; 72.9 (C₅) ; 72.6 (C₃) ; 47.5 (C₂) ; 36.6 (C₄) ; 27.9 (C₁₆) ; 18.1 (C₁₄) ; 13.0 (C₁₃) ; 12.4 (C₆) ; 11.3 (C₇).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 409 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 426 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 465 [M+H]⁺ ; 482 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 69.78 % ; H 10.41 % ; Mesurée : C 70.12 % ; H 10.42 %.

(2S,3S,4S)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxypentan-1-ol



$$M = 394.66 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'ester *tert*-butylique **141** (507 mg, 1.09 mmol, 1 éq) dans du toluène (25 mL) est ajoutée à -78°C une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (2.7 mL, 2.78 mmol, 1 M dans le toluène, 2.55 éq) puis la solution est laissée à réagir en remontant la température jusqu'à -60°C pendant 2 h. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé par du méthanol et une solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium dans l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8.5/1.5) permet d'isoler 337 mg de l'alcool **156** (Rdt = 78 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.32 (Cy/AcOEt 8.5/1.5 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 8.9 (c = 1.0 ; CHCl₃).

IR (film) : 3426 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1514, 1460 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1245 cm⁻¹ (δ_{Si-CH}) ; 819 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.26-7.37 (m, 5H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 4.51 (d, 1H, ²J = 16.5 Hz, H₈) ; 4.47 (d, 1H, ²J = 16.5 Hz, H_{8'}) ; 4.09-4.15 (m, 1H, H₃) ; 3.53 (d, 2H, ³J = 6.8 Hz, H₁) ; 3.47 (t, 1H, ²J = ³J = 8.6 Hz, H₅) ; 3.34 (dd, 1H, ²J = 8.6 Hz, ³J = 5.6 Hz, H_{5'}) ; 1.94-2.09 (m, 2H, H₂ et H₄) ; 1.07 (sl, 21H, H₁₄ et H₁₃) ; 0.93 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₆) ; 0.90 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₇).

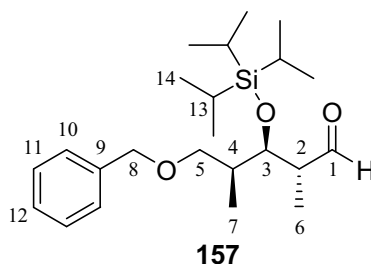
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 137.9 (C₉) ; 128.4 (C₁₁) ; 127.9 (C₁₀) ; 127.8 (C₁₂) ; 74.3 (C₃) ; 74.0 (C₈) ; 73.3 (C₅) ; 65.8 (C₁) ; 40.6 (C₂) ; 35.6 (C₄) ; 18.2 (C₁₄) ; 13.0 (C₁₃) ; 12.9 (C₆) ; 12.7 (C₇).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 395 [M+H]⁺ ; 412 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 70.00 % ; H 10.13 % ; Mesurée : C 69.61 % ; H 10.48 %.

(2*R*,3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanal



$$M = 392.65 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **156** (3.74 g, 9.48 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (220 mL) est ajouté à 0°C du périodine de Dess-Martin (28 mL, 56.9 mmol, 15 % en masse dans le dichlorométhane, 6 éq). La solution est laissée à 0°C pendant 30 min puis remontée à température ambiante et laissée sous agitation magnétique pendant 4 h. La solution est concentrée puis diluée dans de l'éther diéthylique. Le précipité blanc apparu est filtré sur fritté puis le mélange obtenu est neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté puis concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet d'isoler 3.52 g de l'aldéhyde **157** (Rdt = 95 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.61 (Cy/AcOEt 8.5/1.5 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 32.2 (c = 1.0 ; CHCl₃).

IR (film) : 2715 cm⁻¹ (ν_{CH=O}) ; 1726 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1496, 1460 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1245 cm⁻¹ (δ_{Si-CH}) ; 810 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.73 (d, 1H, ³J = 1.7 Hz, H₁) ; 7.24-7.38 (m, 5H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 4.44 (d, 1H, ²J = 12.6 Hz, H₈) ; 4.40 (d, 1H, ²J = 12.6 Hz, H₈') ; 4.28 (t, 1H, ³J = 4.2 Hz, H₃) ; 3.45 (dd, 1H, ²J = 9.1 Hz, ³J = 6.0 Hz, H₅) ; 3.32 (dd, 1H, ²J = 9.1 Hz, ³J = 5.9 Hz, H₅') ; 2.64 (qdd, 1H, ³J = 6.9 Hz, ³J = 4.2 Hz, ³J = 1.7 Hz, H₂) ; 1.93-2.05 (m, 1H, H₄) ; 1.15 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₆) ; 1.07 (sl, 21H, H₁₄ et H₁₃) ; 1.07 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₇).

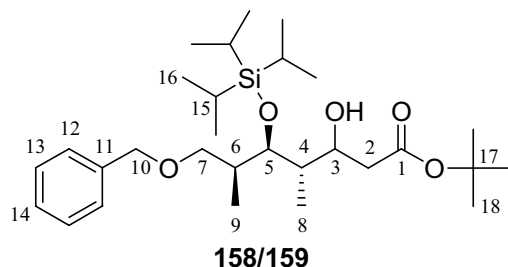
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 204.2 (C₁) ; 138.3 (C₉) ; 128.3 (C₁₁) ; 127.6 (C₁₀) ; 127.5 (C₁₂) ; 75.0 (C₃) ; 72.9 (C₈) ; 72.1 (C₅) ; 51.1 (C₂) ; 38.5 (C₄) ; 18.2 (C₁₄) ; 13.5 (C₆) ; 13.0 (C₁₃) ; 11.3 (C₇).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 393 [M+H]⁺ ; 410 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 70.35 % ; H 10.27 % ; Mesurée : C 70.08 % ; H 9.85 %.

**(3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzoyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de *tert*-butyle et
(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzoyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptanoate de *tert*-butyle**



$$M = 508.81 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}$$

Mode opératoire 1 :

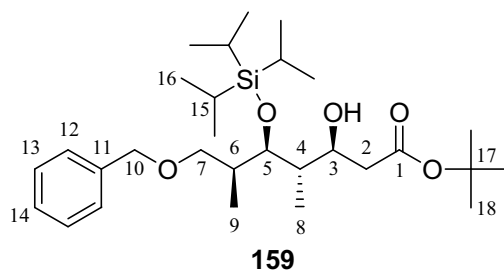
A une solution de diisopropylamine (740 μL , 5.30 mmol, 6.1 éq) dans du THF (9.0 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-butyllithium (1.90 mL, 4.43 mmol, 2.35 M dans l'hexane, 5.1 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 20 min puis de l'acétate de *tert*-butyle (950 μL , 7.03 mmol, 8.1 éq) est additionné à -78°C. Une solution de l'aldéhyde **157** (341 mg, 0.87 mmol, 1 éq) dans du THF (7.0 mL) est ajoutée après 1 h de réaction, puis le mélange est laissé à -78°C pendant 15 min. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé par de l'eau et extrait à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8.5/1.5) permet d'isoler 437 mg d'un mélange séparable des composés **158** et **159** (**Rdt** = **99 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle. (Rapport diastéréoisomérique **158/159** = 7/3 mesuré par hplc)

Mode opératoire 2 :

Selon le processus standard des hydrogénations asymétriques, l'hydrogénation du β -cétoester **155** (72 mg, 0.14 mmol, 1 éq) avec le catalyseur d'Ikariya-Mashima-(*R*)-SYNPHOS (9.6 mg, 5.6 μmol , 0.04 éq) dans 3.5 mL de méthanol sous une pression de dihydrogène de 80 bar à 25°C durant 6 h conduit après purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) à 68 mg de l'alcool **159** (**Rdt** = **94 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilylheptanoate
de *tert*-butyle



R_f : 0.44 (Cy/AcOEt 8.5/1.5 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 2.7 (c = 1.4 ; CHCl₃).

IR (film) : 3493 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1726 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1460 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1250 cm⁻¹ (δ_{Si-CH}) ; 809 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 7.25-7.37 (m, 5H, H₁₂, H₁₃ et H₁₄) ; 4.52 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, H₁₀) ; 4.46 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, H_{10'}) ; 4.30 (dd, 1H, ³J = 4.2 Hz, ³J = 1.4 Hz, H₅) ; 3.87 (td, 1H, ³J = 9.3 Hz, ³J = 2.8 Hz, H₃) ; 3.40 (t, 1H, ²J = ³J = 8.8 Hz, H₇) ; 3.29 (dd, 1H, ²J = 8.8 Hz, ³J = 3.0 Hz, H_{7'}) ; 2.49 (dd, 1H, ²J = 15.5 Hz, ³J = 2.8 Hz, H₂) ; 2.27 (dd, 1H, ²J = 15.5 Hz, ³J = 9.3 Hz, H_{2'}) ; 2.06-2.07 (sexd, 1H, ³J = 7.0 Hz, ³J = 1.4 Hz, H₆) ; 1.74-1.85 (m, 1H, H₄) ; 1.44 (s, 9H, H₁₈) ; 1.03 (sl, 18H, H₁₆) ; 0.93-1.09 (m, 3H, H₁₅) ; 0.90 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈) ; 0.87 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.1 (C₁) ; 137.9 (C₁₁) ; 128.4 (C₁₃) ; 128.0 (C₁₂) ; 127.7 (C₁₄) ; 80.6 (C₁₇) ; 74.7 (C₁₀) ; 73.2 (C₇) ; 71.5 (C₅) ; 70.5 (C₃) ; 45.7 (C₄) ; 41.0 (C₂) ; 34.5 (C₆) ; 28.1 (C₁₈) ; 18.2 (C₁₆) ; 12.8 (C₁₅) ; 12.5 (C₈) ; 11.1 (C₉).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 509 [M+H]⁺ ; 526 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire :

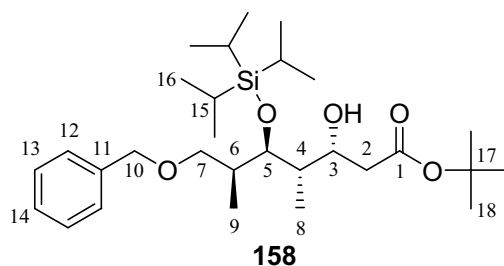
Calculée : C 68.46 % ; H 10.30 % ; Mesurée : C 68.90 % ; H 10.45 %.

Excès diastéréoisomérique déterminé par HPLC : 99%

Colonne : Chiralcel AD-H ; éluant: hexane/*iso*-propanol : 95/5 ; débit: 1 mL/min ;

λ = 215 nm ; t_R = 4.2 min (diastéréoisomère (3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)), 4.8 min (diastéréoisomère ((3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)).

(3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-hydroxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilylheptanoate de *tert*-butyle



R_f : 0.38 (Cy/AcOEt 8.5/1.5 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 1.3 (c = 1.1 ; CHCl₃).

IR (film) : 3493 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1726 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1460 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1250 cm⁻¹ (δ_{Si-CH}) ; 810 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.27-7.35 (m, 5H, H₁₂, H₁₃ et H₁₄) ; 4.48 (s, 2H, H₁₀) ; 4.18-4.23 (m, 1H, H₃) ; 4.18-4.23 (m, 1H, H₅) ; 3.54 (dd, 1H, ²J = 8.6 Hz, ³J = 7.0 Hz, H₇) ; 3.33 (dd, 1H, ²J = 8.6 Hz, ³J = 6.6 Hz, H_{7'}) ; 2.44 (dd, 1H, ²J = 15.7 Hz, ³J = 9.0 Hz, H₂) ; 2.32 (dd, 1H, ²J = 15.7 Hz, ³J = 4.3 Hz, H_{2'}) ; 2.11 (sexd, 1H, ³J = 6.7 Hz, ³J = 2.9 Hz, H₆) ; 1.61-1.70 (m, 1H, H₄) ; 1.44 (s, 9H, H₁₈) ; 1.07 (sl, 18H, H₁₆) ; 1.01-1.15 (m, 3H, H₁₅) ; 0.99 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₈) ; 0.95 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₉).

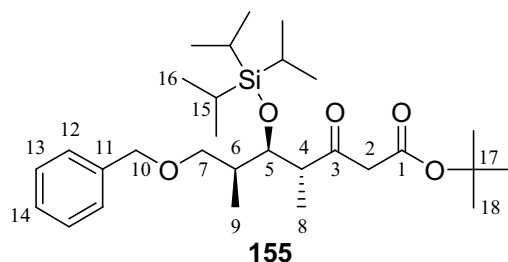
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.1 (C₁) ; 138.6 (C₁₁) ; 128.3 (C₁₃) ; 127.7 (C₁₂) ; 127.4 (C₁₄) ; 80.7 (C₁₇) ; 76.5 (C₅) ; 73.4 (C₁₀) ; 73.0 (C₇) ; 68.4 (C₃) ; 41.7 (C₄) ; 41.0 (C₂) ; 37.3 (C₆) ; 28.1 (C₁₈) ; 18.3 (C₁₆) ; 13.2 (C₁₅) ; 12.6 (C₈) ; 10.6 (C₉).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 509 [M+H]⁺ ; 526 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 68.46 % ; H 10.30 % ; Mesurée : C 68.90 % ; H 10.45 %.

**(4*R*,5*R*,6*S*)-7-Benzyloxy-4,6-diméthyl-3-oxo-5-triisopropylsilyloxyheptanoate
de *tert*-butyle**



$$M = 506.79 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du mélange **158/159** (100 mg, 0.197 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (6.0 mL) est ajouté à 0°C du périodinate de Dess-Martin (580 µL, 1.18 mmol, 6 éq, 15 % en masse dans le dichlorométhane). La solution est laissée à 0°C pendant 30 min puis remontée à température ambiante et laissée sous agitation magnétique pendant 1 h. La solution est concentrée puis reprise dans de l'éther. Le précipité blanc apparu est filtré sur fritté puis le mélange obtenu est hydrolysé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté puis concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 96/4) permet d'obtenir 100 mg du β-cétoester **155** (**Rdt = quantitatif**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.64 (Cy/AcOEt 8.5/1.5 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 40.4 (c = 1.0 ; CHCl₃).

IR (film) : 1737 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1710 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1501, 1455 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1 250 cm⁻¹ (δ_{Si-CH}) ; 840 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.28-7.34 (m, 5H, H₁₂, H₁₃ et H₁₄) ; 4.37-4.48 (m, 3H, H₅ et H₁₀) ; 3.47 (d, 1H, ²J = 15.6 Hz, H₂) ; 3.35 (d, 1H, ²J = 15.6 Hz, H₂) ; 3.33-3.41 (m, 1H, H₇) ; 3.23 (dd, 1H, ²J = 8.9 Hz, ³J = 5.7 Hz, H₇) ; 2.64 (qn, 1H, ³J = 6.8 Hz, H₄) ; 1.82-1.92 (m, 1H, H₆) ; 1.45 (s, 9H, H₁₈) ; 1.13 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈) ; 1.06 (sl, 18H, H₁₆) ; 1.00-1.05 (m, 3H, H₁₅) ; 0.95 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₉).

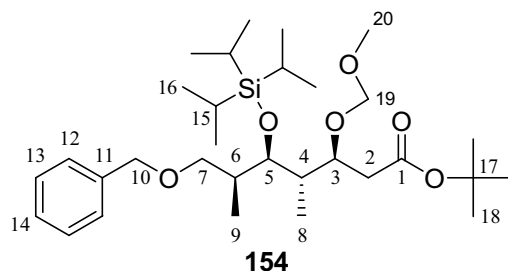
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 204.9 (C₃) ; 166.7 (C₁) ; 138.4 (C₁₁) ; 128.3 (C₁₃) ; 127.6 (C₁₂) ; 127.5 (C₁₄) ; 81.6 (C₁₇) ; 73.0 (C₅) ; 72.8 et 72.7 (C₇ et C₁₀) ; 53.0 (C₄) ; 50.2 (C₂) ; 37.1 (C₆) ; 28.0 (C₁₈) ; 18.3 (C₁₆) ; 13.0 (C₁₅) ; 12.9 (C₈) ; 11.3 (C₉).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 507 [M+H]⁺ ; 524 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 68.73 % ; H 9.94 % ; Mesurée : C 68.40 % ; H 9.76 %.

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilanyloxy-heptanoate de *tert*-butyle



$$M = 552.86 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du β -hydroxyester **159** (100 mg, 0.20 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (1 mL) sont ajoutés à 0°C du chlorure de méthoxyméthyle (60 μL , 0.79 mmol, 4 éq) et de la diisopropyléthylamine (43 μL , 0.26 mmol, 1.3 éq). Après 4 h d'agitation à température ambiante, du chlorure de méthoxyméthyle (2 éq) et de la diisopropyléthylamine (1 éq) sont ajoutés à 0°C. Après une nouvelle agitation du mélange réactionnel pendant 3h, du chlorure de méthoxyméthyle (2 éq) et de la diisopropyléthylamine (1 éq) sont à nouveau ajoutés à 0°C. La solution est alors laissée sous agitation magnétique pendant une nuit à température ambiante. Le mélange est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 93/7) permet d'obtenir 89 mg du composé **154** (**Rdt** = 82 %) sous la forme d'une huile jaune.

Analyses :

R_f : 0.69 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 1.3 (c = 1.1 ; CHCl₃).

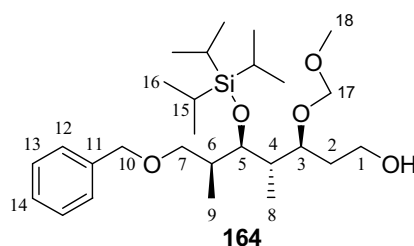
IR (film) : 1732 cm⁻¹ (v_{C=O}) ; 1456 cm⁻¹ (v_{C=C}) ; 1100, 1041 cm⁻¹ (v_{C-O}) ; 845 cm⁻¹ (v_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.28-7.34 (m, 5H, H₁₂, H₁₃ et H₁₄) ; 4.62 (d, 1H, ²J = 7.9 Hz, H₁₉) ; 4.59 (d, 1H, ²J = 7.9 Hz, H_{19'}) ; 4.49 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, H₁₀) ; 4.42 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, H_{10''}) ; 4.09 (dd, 1H, ³J = 5.1 Hz, ³J = 1.7 Hz, H₅) ; 3.95 (dt, 1H, ³J = 6.8 Hz, ³J = 4.3 Hz, H₃) ; 3.45 (dd, 1H, ²J = 8.5 Hz, ³J = 8.0 Hz, H₇) ; 3.30 (s, 3H, H₂₀) ; 3.29 (dd, 1H, ²J = 8.5 Hz, ³J = 8.0 Hz, H_{7'}) ; 2.52 (dd, 1H, ²J = 15.8 Hz, ³J = 4.3 Hz, H₂) ; 2.42 (dd, 1H, ²J = 15.8 Hz, ³J = 4.3 Hz, H_{2'}) ; 2.00-2.11 (m, 2H, H₄ et H₆) ; 1.44 (s, 9H, H₁₈) ; 1.00-1.05 (m, 3H, H₁₅) ; 1.06 (s, 18H, H₁₆) ; 0.95 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈) ; 0.93 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 171.6 (C₁) ; 139.2 (C₁₁) ; 128.9 (C₁₃) ; 128.4 (C₁₂) ; 128.1 (C₁₄) ; 97.9 (C₁₉) ; 80.2 (C₁₇) ; 77.2 (C₅) ; 74.0 (C₁₀) ; 73.0 (C₇) ; 72.8 (C₃) ; 56.3 (C₂₀) ; 44.1 (C₄) ; 39.7 (C₂) ; 36.9 (C₆) ; 28.7 (C₁₈) ; 19.0 (C₁₆) ; 13.9 (C₁₅) ; 12.9 (C₉) ; 11.9 (C₈).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 553 [M+H]⁺ ; 570 [M+NH₄]⁺.

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilanyloxyheptan-1-ol



$$M = 481.76 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$$

Mode opératoire :

❖ *Réduction avec du DIBAL-H*

A une solution de l'ester **154** (100 mg, 0.18 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (2 mL) est ajouté à - 78°C de l'hydruure de diisobutylaluminium (452 µL, 0.45 mmol, 2.5 éq, 1M dans le toluène). Le mélange réactionnel est agité pendant 4 h à - 78°C puis pendant 1h30 à - 40°C, et laissé ensuite remonter à température ambiante pendant une nuit. A - 78°C de l'hydruure de diisobutylaluminium (2.0 mL, 2 mmol, 11 éq) est ajouté de nouveau à la solution qui est agitée 15 min à température ambiante. A - 78°C, une solution de tartrate double de potassium et de calcium est ajoutée puis le mélange est extrait au dichlorométhane et lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) conduit à 53 mg de l'alcool **164** (**Rdt** = **60** %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

❖ *Réduction avec du LiAlH₄*

A une solution de l'ester **154** (580 mg, 1.05 mmol, 1 éq) dans de l'éther diéthylique (12 mL) est ajouté du tétrahydroaluminat de lithium (35 mg, 0.92 mmol, 0.88 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 1h30 puis 50 mg d'hydruures sont rajoutés (1.3 éq). Après 2 h d'agitation, la solution est diluée avec du dichlorométhane puis transvasée dans une ampoule à décanter et lavée avec une solution saturée de sulfate de sodium. La phase organique est ensuite séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée sur fritté puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) conduit à 490 mg de l'alcool **164** (**Rdt** = **97** %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.27 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 18.4 (c = 1.0 ; CHCl₃).

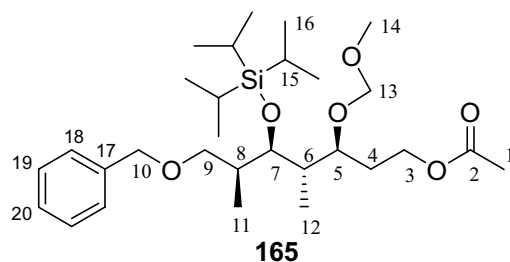
IR (film) : 3453 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1507, 1457 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1100, 1035 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 883 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.26-7.35 (m, 5H, H₁₂, H₁₃ et H₁₄) ; 4.68 (d, 1H, ²J = 6.7 Hz, H₁₇) ; 4.45 (s, 2H, H₁₀) ; 4.42 (d, 1H, ²J = 6.7 Hz, H_{17'}) ; 4.18-4.22 (m, 1H, H₅) ; 3.75-3.84 (m, 1H, H₃) ; 3.64-3.71 (m, 2H, H₁) ; 3.43 (dd, 1H, ²J = 14.5 Hz, ³J = 6.1 Hz, H₇) ; 3.29 (s, 3H, H₁₈) ; 3.24-3.30 (m, 1H, H_{7'}) ; 1.92-2.05 (m, 1H, H₆) ; 1.52-1.70 (m, 2H, H₂) ; 1.19-1.32 (m, 1H, H₄) ; 1.07 (sl, 18H, H₁₆) ; 0.97-1.15 (m, 3H, H₁₅) ; 0.93 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈) ; 0.89 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 138.9 (C₁₁) ; 128.7 (C₁₃) ; 128.5 (C₁₂) ; 128.0 (C₁₄) ; 98.2 (C₁₇) ; 79.7 (C₅) ; 74.8 (C₁₀) ; 73.6 (C₇) ; 72.1 (C₃) ; 59.9 (C₁) ; 56.3 (C₁₈) ; 44.8 (C₄) ; 36.3 (C₆) ; 34.6 (C₂) ; 18.8 (C₁₆) ; 13.7 (C₁₅) ; 12.6 (C₉) ; 11.9 (C₈).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 483 [M+H]⁺ ; 500 [M+NH₄]⁺.

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Benzyloxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptyl acétate



$$M = 524.81 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **164** (273 mg, 0.57 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (13.5 mL) sont ajoutés de la pyridine (229 μL , 2.83 mmol, 5 éq), de l'anhydride acétique (267 μL , 2.83 mmol, 5 éq) et de la 4-diméthylaminopyridine (69 mg, 0.57 mmol, 1 éq). Le mélange réactionnel, incolore, est agité pendant 30 min à température ambiante puis une solution d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée. Le mélange est alors extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur fritté puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'isoler 294 mg du composé **165** (**Rdt = 99 %**) sous la forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.70 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO_4 ; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 15.6 (c = 1.0 ; CHCl_3).

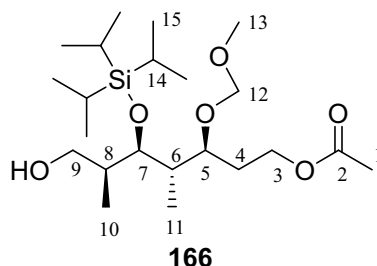
IR (film) : 1742 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1464 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1243, 1100, 1037 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 883 cm^{-1} ($\nu_{\text{Si-CH}}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7.26-7.34 (m, 5H, H_{18} , H_{19} et H_{20}) ; 4.61 (d, 1H, $^2J = 6.8$ Hz, H_{13}) ; 4.47 (s, 2H, H_{10}) ; 4.47 (d, 1H, $^2J = 6.8$ Hz, $H_{13'}$) ; 4.18 (m, 3H, H_3 et H_7) ; 3.60 (td, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, H_5) ; 3.47 (dd, 1H, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, H_9) ; 3.29 (s, 3H, H_{14}) ; 3.27 (dd, 1H, $^2J = 8.3$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, H_9') ; 2.03 (s, 3H, H_1) ; 1.68-1.98 (m, 4H, H_4 , H_6 et H_8) ; 1.08 (s, 21H, H_{15} et H_{16}) ; 0.88 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, H_{11} ou H_{12}) ; 0.86 (d, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, H_{11} ou H_{12}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 171.1 (C_2) ; 138.5 (C_{17}) ; 128.2 (C_{18}) ; 127.8 (C_{19}) ; 127.4 (C_{20}) ; 97.0 (C_{13}) ; 77.4 (C_5) ; 74.2 (C_9) ; 73.1 (C_{10}) ; 72.2 (C_7) ; 61.4 (C_3) ; 55.7 (C_{14}) ; 43.2 (C_6 ou C_8) ; 36.0 (C_6 ou C_8) ; 30.4 (C_4) ; 21.0 (C_1) ; 18.3 (C_{16}) ; 13.2 (C_{15}) ; 12.3 (C_{11} ou C_{12}) ; 11.3 (C_{11} ou C_{12}).

Masse (IC : NH_3) : $m/z = 493$ [$\text{M}+\text{H}-\text{MeOH}$] $^+$; 542 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-7-Hydroxy-3-méthoxyméthoxy-4,6-diméthyl-5-triisopropylsilyloxyheptyl acétate



$$M = 434.68 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **165** (274 mg, 0.52 mmol, 1 éq) dans du THF dégazé (2.1 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 5% (75 mg, 70 mmol, 1.34 éq). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé à réagir sous 1 bar de dihydrogène pendant 25 min. Le mélange est ensuite filtré sur Célite 545, rincé avec de l'éther diéthylique, puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) permet de recueillir 227 mg de l'alcool **166** (**Rdt = quantitatif**) sous forme d'une huile incolore.

Analyses :

R_f : 0.29 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : + 5.1 (c = 1.0 ; CHCl₃).

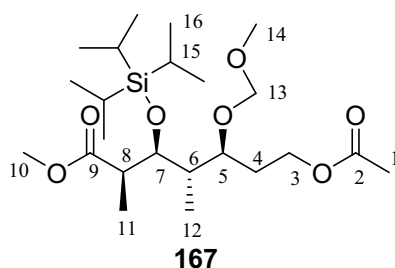
IR (film) : 3484 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1742 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1244, 1100, 1033 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 883 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.67 (d, 1H, ²J = 6.6 Hz, H₁₂) ; 4.61 (d, 1H, ²J = 6.6 Hz, H_{12'}) ; 4.17 (m, 3H, H₃ et H₇) ; 3.65 (td, 1H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 3.4 Hz, H₅) ; 3.60 (dd, 1H, ²J = 10.4 Hz, ³J = 8.4 Hz, H₉) ; 3.50 (dd, 1H, ²J = 10.4 Hz, ³J = 5.6 Hz, H_{9'}) ; 3.37 (s, 3H, H₁₃) ; 2.05 (s, 3H, H₁) ; 1.67-2.07 (m, 4H, H₄, H₆ et H₈) ; 1.10 (s, 21H, H₁₂ et H₁₃) ; 0.94 (d, 3H, ³J = 7.3 Hz, H₁₀ ou H₁₁) ; 0.92 (d, 3H, ³J = 7.3 Hz, H₁₀ ou H₁₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 171.1 (C₂) ; 96.6 (C₁₂) ; 77.6 (C₅) ; 72.3 (C₇) ; 66.7 (C₉) ; 61.1 (C₃) ; 55.8 (C₁₃) ; 42.9 (C₆ ou C₈) ; 38.2 (C₆ ou C₈) ; 30.5 (C₄) ; 20.9 (C₁) ; 18.3 (C₁₅) ; 13.1 (C₁₄) ; 12.4 (C₁₀ ou C₁₁) ; 11.6 (C₁₀ ou C₁₁).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 403 [M+H-MeOH]⁺ ; 435 [M+H]⁺ ; 452 [M+NH₄]⁺.

(2R,3S,4S,5S)-7-Acétoxy-5-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-heptanoate de méthyle



$$M = 462.69 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Si}$$

Mode opératoire :

Dans un ballon sont introduits l'alcool **166** (195 mg, 0.45 mmol, 1 éq), du trichlorure de ruthénium hydraté (2.6 mg, 0.013 mmol, 0.028 éq), du periodate de sodium (480 mg, 2.24 mmol, 5 éq) puis un mélange ternaire tétrachlorure de carbone/acétonitrile/eau 1/1/1.5 (3 mL/3 mL/4.5 mL). Le milieu réactionnel, jaune-noirâtre, est agité fortement pendant 2 h à température ambiante. La réaction considérée terminée, une extraction avec du dichlorométhane est effectuée puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Un composé jaunâtre, l'acide carboxylique (200 mg) est ainsi obtenu.

Ce composé est ensuite réengagé avec du diméthylformamide (1.6 mL), du carbonate de potassium (124 mg, 0.9 mmol, 2.1 éq) et de l'iodométhane (140 μL , 2.25 mmol, 5.2 éq). Le mélange réactionnel, noirâtre, est laissé agiter pendant une nuit à température ambiante puis est lavée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après une extraction avec de l'éther diéthylique, la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée sur fritté puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) permet d'isoler 162 mg de l'ester méthylique **167** (Rdt = 76 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.47 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 13.8 (c = 0.67 ; CHCl₃).

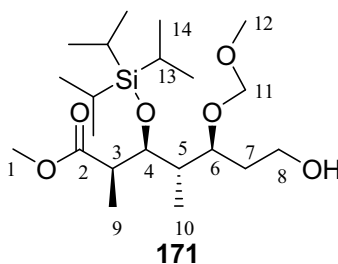
IR (film) : 1741 cm⁻¹ (v_{C=O}) ; 1243, 1091, 1037 cm⁻¹ (v_{C-O}) ; 883 cm⁻¹ (v_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.62 (d, 1H, ²J = 6.8 Hz, H₁₃) ; 4.60 (d, 1H, ²J = 6.8 Hz, H_{13'}) ; 4.47 (t, 1H, ³J = 3.8 Hz, H₇) ; 4.17 (t, 2H, ²J = ³J = 6.8 Hz, H₃) ; 3.66 (s, 3H, H₁₀) ; 3.60 (td, 1H, ³J = 7.0 Hz, ³J = 3.6 Hz, H₅) ; 3.36 (s, 3H, H₁₄) ; 2.61 (qd, 1H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 3.6 Hz, H₈) ; 2.04 (s, 3H, H₁) ; 1.77-2.07 (m, 3H, H₄ et H₆) ; 1.23 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₁₁) ; 1.07 (s, 21H, H₁₅ et H₁₆) ; 0.94 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₁₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 176.0 (C₉) ; 171.0 (C₂) ; 96.9 (C₁₃) ; 77.2 (C₅) ; 72.7 (C₇) ; 61.2 (C₃) ; 55.9 (C₁₀ ou C₁₄) ; 51.5 (C₁₀ ou C₁₄) ; 43.3 (C₆ ou C₈) ; 42.1 (C₆ ou C₈) ; 30.4 (C₄) ; 20.9 (C₁) ; 18.2 (C₁₆) ; 13.1 (C₁₅) ; 12.4 (C₁₁ ou C₁₂) ; 11.6 (C₁₁ ou C₁₂).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 401 [M+H-HOCH₂O]⁺ ; 419 [M+H-CO₂]⁺ ; 431 [M+H-MeOH]⁺ ; 480 [M+NH₄]⁺.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-7-Hydroxy-5-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-heptanoate de méthyle



$$M = 420.66 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **167** (140 mg, 0.30 mmol, 1 éq) dans du méthanol (1.75 mL) est ajouté du carbonate de potassium (55 mg, 0.40 mmol, 1.3 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min à température ambiante. Le méthanol est ensuite évaporé et le brut est repris dans du dichlorométhane. La phase organique est alors lavée avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur fritté et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) conduit à 107 mg d'alcool **171** (**Rdt = 84 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.33 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 33.2 (c = 1.0 ; CHCl₃).

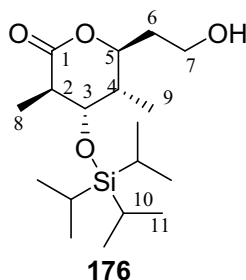
IR (film) : 3468 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1736 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1091, 1037 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 883 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.68 (d, 1H, ²J = 6.8 Hz, H₁₁) ; 4.64 (d, 1H, ²J = 6.8 Hz, H₁₁) ; 4.46 (dd, 1H, ³J = 4.7 Hz, ³J = 3.6 Hz, H₄) ; 3.65-3.80 (m, 2H, H₆ et H₈) ; 3.40 (s, 3H, H₁) ; 3.36 (s, 3H, H₁₂) ; 2.65 (qd, 1H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 3.8 Hz, H₃) ; 1.65-2.00 (m, 3H, H₅ et H₇) ; 1.21 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₉) ; 1.06 (s, 21H, H₁₃ et H₁₄) ; 0.93 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 176.1 (C₂) ; 97.4 (C₁₁) ; 78.6 (C₆) ; 72.7 (C₄) ; 59.4 (C₇) ; 56.0 (C₁ ou C₁₂) ; 51.5 (C₁ ou C₁₂) ; 43.9 (C₃) ; 42.1 (C₅) ; 34.0 (C₇) ; 18.2 (C₁₄) ; 18.8 (C₁₃) ; 12.1 (C₉ ou C₁₀) ; 11.1 (C₉ ou C₁₀).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 389 [M+H-MeOH]⁺ ; 438 [M+NH₄]⁺.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-(2-Hydroxyéthyl)-3,5-diméthyl-4-triisopropylsilyloxy tétrahydropyran-2-one



$$M = 344.56 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **171** (255 mg, 0.61 mmol, 1 éq) dans du *tert*-butanol (20 mL) est ajouté du PPTS (178 mg, 0.71 mmol, 1.16 éq). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant une nuit. Le *tert*-butanol est ensuite évaporé puis une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) permet d'isoler 121 mg de la lactone **176** (Rdt = 58 %) et 90 mg de l'acétonide **177** (Rdt = 38 %), tous deux sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.18 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 9.0 (c = 1.13 ; CHCl₃).

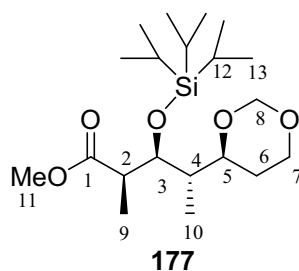
IR (film) : 3459 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1732 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1235, 1056 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 882 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.57 (td, 1H, ³J = 9.8 Hz, ³J = 2.6 Hz, H₅) ; 3.94 (m, 3H, H₃ et H₇) ; 2.81 (qd, 1H, ³J = 7.6 Hz, ³J = 2.6 Hz, H₂) ; 1.70-2.00 (m, 3H, H₄ et H₆) ; 1.26 (d, 3H, ³J = 7.6 Hz, H₈) ; 1.06 (m, 24H, H₉, H₁₀ et H₁₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.8 (C₁) ; 79.1 (C₅) ; 75.1 (C₃) ; 59.2 (C₇) ; 44.2 (C₂) ; 36.0 (C₆) ; 34.1 (C₄) ; 18.1 (C₁₁) ; 16.7 (C₈) ; 14.2 (C₉) ; 12.7 (C₁₀).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 345 [M+H]⁺ ; 362 [M+NH₄]⁺.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*) 4-[1',3']Dioxan-4-yl-2-méthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de méthyle



$$M = 388.61 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$$

Analyses :

R_f : 0.72 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : + 7.7 (c = 1.4 ; CHCl₃).

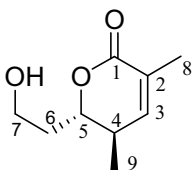
IR (film) : 1738 cm⁻¹ ; 1249 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 1055 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 883 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.01 (d, 1H, ²J = 6.0 Hz, H₈) ; 4.56 (d, 1H, ²J = 6.0 Hz, H₈) ; 4.55 (m, 1H, H₇) ; 4.11 (dd, 1H, ³J = 9.8 Hz, ³J = 4.7 Hz, H₇) ; 3.66 (m, 1H, H₃) ; 3.65 (s, 3H, H₁₁) ; 3.34 (td, 1H, ³J = 5.0 Hz, ³J = 2.6 Hz, H₅) ; 2.61 (qd, 1H, ³J = 7.0 Hz, ³J = 5.3 Hz, H₃) ; 1.76-2.01 (m, 3H, H₄ et H₆) ; 1.21 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₉) ; 1.06 (s, 21H, H₁₂ et H₁₃) ; 0.93 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.8 (C₁) ; 79.1 (C₅) ; 75.1 (C₃) ; 59.2 (C₇) ; 44.2 (C₂) ; 36.0 (C₄ ou C₆) ; 34.1 (C₄ ou C₆) ; 18.1 (C₁₁) ; 16.7 (C₈ ou C₉) ; 14.2 (C₈ ou C₉) ; 12.7 (C₁₀).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 388 [M+H]⁺ ; 406 [M+NH₄]⁺.

(5*R*,6*S*)-6-(2-Hydroxyéthyl)-3,5-diméthyl-5,6-dihydropyran-2-one



178

$$M = 170.21 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **177** (70 mg, 0.17 mmol, 1 éq) dans le *tert*-butanol (4 mL) est ajouté du PPTS (257 mg, 1 mmol, 6 éq). La réaction est agitée pendant 2 jours à reflux puis n'ayant évoluée on rajoute une spatule d'APTS et une goutte d'eau et on relance l'agitation pendant 24 h à reflux. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite puis dilué dans le dichlorométhane. Après un lavage avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une analyse du spectre RMN ¹H du brut nous montre la présence du composé **178**.

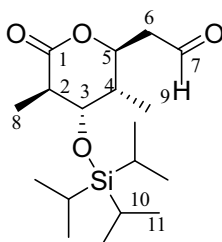
Analyses :

R_f : 0.10 (Cy/AcOEt 6/4 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.33-6.36 (m, 1H, H₃) ; 4.18-4.24 (m, 1H, H₅) ; 3.76-3.90 (m, 2H, H₇) ; 2.46-2.52 (m, 1H, H₄) ; 1.80-2.10 (m, 2H, H₆) ; 1.88 (s, 3H, H₈) ; 1.10 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 165.5 (C₁) ; 145.9 (C₃) ; 127.1 (C₂) ; 81.3 (C₅) ; 58.7 (C₇) ; 35.3 (C₆) ; 33.8 (C₄) ; 14.1 (C₈) ; 12.3 (C₉).

**((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,5-Diméthyl-6-oxo-4-triisopropylsilyloxytétrahydro-2H-pyran-2-yl)-
acétaldéhyde**



Fragment C¹-C⁷ (A)

$$M = 342.55 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **176** (25 mg, 73 μmol , 1 équ) dans du dichlorométhane (1 mL) est ajouté à 0°C du périodine de Dess-Martin (100 μL , 0.2 mmol, 15 % en masse dans le dichlorométhane, 2.8 équ). La solution est laissée à 0°C pendant 30 min puis remontée à température ambiante et laissée sous agitation magnétique pendant 2 h. La réaction n'étant pas terminée, du périodine de Dess-Martin (100 μL , 0.2 mmol, 15 % en masse dans le dichlorométhane, 2.8 équ) est rajouté. Après 3h30 d'agitation à température ambiante, la solution est concentrée sous pression réduite puis diluée avec de l'éther diéthylique. La phase étherée est alors neutralisée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis les phases aqueuses sont extraites avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté puis concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) permet d'isoler 17 mg d'aldéhyde **A** (Rdt = 69 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.33 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 2.5 (c = 0.8 ; CHCl₃).

IR (film) : 2731 cm⁻¹ (ν_{C-H}) ; 1735 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1223, 1058 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 883 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

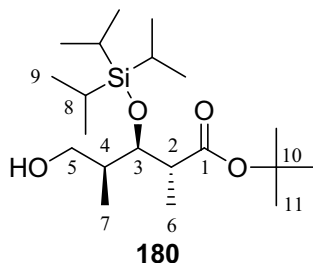
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.85 (dd, 1H, ³J = 2.5 Hz ; ³J = 1.3 Hz, H₇) ; 4.91 (ddd, 1H, ³J = 10.5 Hz, ³J = 7.4 Hz, ³J = 4.0 Hz, H₅) ; 3.87 (t, 1H, ³J = 2.3 Hz, H₃) ; 2.80 (qd, 1H, ³J = 7.5 Hz, ³J = 2.3 Hz, H₂) ; 2.78 (ddd, 1H, ²J = 16.7 Hz, ³J = 4.0 Hz, ³J = 1.3 Hz, H₆) ; 2.68 (ddd, 1H, ²J = 16.7 Hz, ³J = 7.4 Hz, ³J = 2.5 Hz, H_{6'}) ; 2.04-2.15 (m, 1H, H₄) ; 1.28 (d, 3H, ³J = 7.5 Hz, H₈) ; 0.98-1.10 (m, 24H, H₉, H₁₀ et H₁₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 199.5 (C₇) ; 173.1 (C₁) ; 76.3 (C₃ ou C₅) ; 75.0 (C₃ ou C₅) ; 46.5 (C₆) ; 44.4 (C₂) ; 33.6 (C₄) ; 18.1 (C₁₁) ; 16.7 (C₈ ou C₉) ; 13.9 (C₈ ou C₉) ; 12.7 (C₁₀).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 343 [M+H]⁺ ; 360 [M+NH₄]⁺.

Synthèse du Fragment B (C⁹-C¹⁴ et C⁹-C¹³)

(2R,3R,4S)-5-Hydroxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de tert-butyle



$$M = 374.63 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **141** (1.02 g, 2.19 mmol, 1 éq) dans 12 mL de THF dégazé est ajouté du palladium sur charbon à 5 % (396 mg, 3.73 mmol, 1.7 éq). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé à réagir sous 1 bar de dihydrogène pendant 1 h 45. La suspension est ensuite filtrée sur célite, rincée à l'éther diéthylique puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet de recueillir 650 mg de l'alcool **180** (Rdt = 79 %) et 110 mg de la lactone **181** (Rdt = 17 %).

Analyses :

R_f : 0.45 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 4.7 (c = 1.0 ; CHCl₃).

IR (film) : 3500 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1731 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1257 cm⁻¹ (δ_{Si-CH}) ; 839 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.34 (t, 1H, ³J = 4.1 Hz, H₃) ; 3.54 (dd, 1H, ²J = 10.9 Hz, ³J = 6.6 Hz, H₅) ; 3.46 (dd, 1H, ²J = 10.9 Hz, ³J = 5.1 Hz, H_{5'}) ; 2.71 (qd, 1H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 3.9 Hz, H₂) ; 1.76-1.88 (m, 1H, H₄) ; 1.44 (s, 9H, H₁₁) ; 1.16 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₆) ; 1.05-1.15 (m, 3H, H₈) ; 1.09 (sl, 18H, H₉) ; 0.97 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₇).

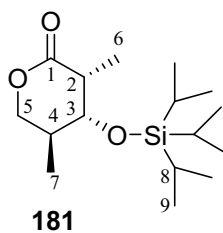
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 174.0 (C₁) ; 80.7 (C₁₀) ; 73.3 (C₃) ; 65.8 (C₅) ; 46.8 (C₂) ; 39.2 (C₄) ; 28.0 (C₁₁) ; 18.2 (C₉) ; 12.9 (C₇ et C₈) ; 11.4 (C₈).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 319 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 336 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 375 [M+H]⁺.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 64.12 % ; H 11.30 % ; Mesurée : C 64.19 % ; H 11.26 %.

(2*S*,3*R*,4*S*)-3,5-Diméthyl-4-triisopropylsilyloxytétrahydropyran-2-one



$$M = 300.51 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$$

Analyses :

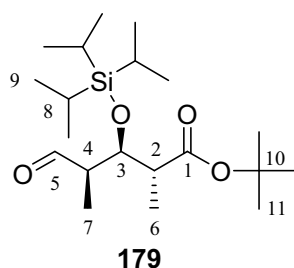
Rf : 0.63 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 9.7 (c = 1.1 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.48 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J = 5.9 Hz, H₅) ; 3.95 (t, 1H, ³J = 3.1 Hz, H₃) ; 3.82 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J = 7.4 Hz, H₅) ; 2.67 (qd, 1H, ³J = 7.0 Hz, ³J = 3.1 Hz, H₂) ; 2.10-2.22 (m, 1H, H₄) ; 1.28 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₆) ; 1.05 (s, 21H, H₈ et H₉) ; 1.04-1.07 (m, 3H, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 174.0 (C₁) ; 75.5 (C₃) ; 70.5 (C₅) ; 39.0 (C₂) ; 35.8 (C₄) ; 18.1 (C₉) ; 15.1 (C₆) ; 12.7 (C₈) ; 12.5 (C₇).

(2*R*,3*R*,4*R*)-2,4-Diméthyl-5-oxo-3-triisopropylsilyloxy-pentanoate de *tert*-butyle



$$M = 372.62 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **180** (280 mg, 0.75 mmol, 1 équ) dans du dichlorométhane (17 mL) est ajouté à 0°C du périodinane de Dess-Martin (3.05 mL, 1.5 mmol, 15 % en masse dans le dichlorométhane, 1.9 équ). La solution est laissée à 0°C pendant 30 min puis remontée à température ambiante et laissée sous agitation magnétique pendant 4 h. La solution est concentrée puis reprise dans de l'éther. Le précipité blanc apparu est filtré sur fritté puis le mélange obtenu est neutralisé par une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté puis concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet de recueillir 232 mg de l'aldéhyde **179** (Rdt = 83 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.49 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 38.3 (c = 1.0 ; CHCl₃).

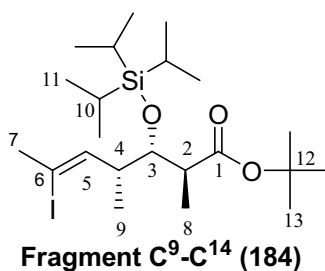
IR (film) : 2713 cm⁻¹ (ν_{CH=O}) ; 1732 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1255 cm⁻¹ (δ_{Si-CH}) ; 830 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.78 (s, 1H, H₅) ; 4.75 (t, 1H, ³J = 4.0 Hz, H₃) ; 2.73 (qd, 1H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 4.3 Hz, H₂) ; 2.50 (qd, 1H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 4.2 Hz, H₄) ; 1.42 (s, 9H, H₁₁) ; 1.15 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₆) ; 1.13 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₇) ; 1.05-1.15 (m, 3H, H₈) ; 1.08 (sl, 18H, H₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 204.0 (C₅) ; 172.9 (C₁) ; 80.9 (C₁₀) ; 71.8 (C₃) ; 50.1 (C₄) ; 46.9 (C₂) ; 28.0 (C₁₁) ; 18.1 (C₉) ; 12.7 (C₈) ; 11.3 (C₆) ; 9.4 (C₇).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 317 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 334 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 373 [M+H]⁺.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*Z*)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyheptan-5-énoate de *tert*-butyle



$$M = 510.57 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{IO}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

❖ *Réaction de Zhao-Wittig*

A une solution d'iodure d'éthyltriphenylphosphonium (224 mg, 0.54 mmol, 2 éq) dans du THF (4 mL) est ajouté à température ambiante du *n*-butyllithium (233 μL , 0.54 mmol, 2 éq), le mélange réactionnel devient rouge. A -78°C , cette suspension est ajoutée goutte à goutte à une solution de diiode (136 mg, 0.54 mmol, 2 éq) dans du THF (10 mL). Le mélange réactionnel jaune est agité pendant 10 min à -78°C puis réchauffé à -20°C pendant 10 min. De l'hexaméthyldisilylamidure de sodium est ajouté à -20°C , l'agitation du mélange est poursuivie pendant 2 minutes à cette température puis à -78°C une solution de l'aldéhyde **185** (100 mg, 0.27 mmol, 1 éq) dans 1.5 mL de THF est additionnée. Le mélange réactionnel jaune est laissé à remonter jusqu'à température ambiante pendant 4h30, puis hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur fritté et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 98/2) permet d'obtenir 16 mg d'iodure vinylique **184** (Rdt = 12 %) sous la forme d'une huile marron.

❖ *Réaction de Tanino-Miyashita*

A une suspension d'iodure de cuivre (81 mg, 0.43 mmol, 4.5 éq) dans l'éther diéthylique (1 mL) est ajoutée à 0°C du méthyllithium (0.53 mL, 0.85 mmol, 1.6 M dans l'éther diéthylique, 9 éq). Après 25 min d'agitation à température ambiante, la température est amenée à -78°C , et une solution de l'oléfine dibromée **193** (50 mg, 0.09 mmol, 1 éq) dans 1 mL d'éther diéthylique est canulée dessus. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à une température comprise entre -80°C et -65°C . A -78°C , une solution de diiode (216 mg, 0.85 mmol, 9 éq) dans 1 mL de THF est additionnée puis la température est remontée à l'ambiante. Après 45 min d'agitation, la réaction est neutralisée par l'ajout d'une solution saturée de thiosulfate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel ainsi obtenu est analysé en RMN ^1H et est constitué d'un mélange inséparable de 72 % de l'iodure vinylique de stéréochimie *Z* **184**, 14 % de l'iodure vinylique de stéréochimie *E* **209** et 13 % de l'oléfine de départ **193**.

Analyses :

R_f : 0.21 (Ether de pétrole/Et₂O 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 3.6 (c = 1.0 ; CHCl₃).

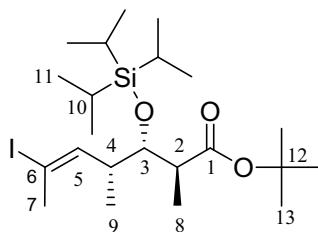
IR (film) : 1732 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1661 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1257 cm⁻¹ (δ_{Si-CH}) ; 887 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.22 (dq, 1H, ³J = 9.1 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, H₅) ; 4.32 (dd, 1H, ³J = 7.0 Hz, ³J = 4.1 Hz, H₃) ; 2.64 (qd, 1H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 4.1 Hz, H₂) ; 2.43-2.50 (m, 1H, H₄) ; 2.42 (d, 3H, ⁴J = 1.1 Hz, H₇) ; 1.45 (s, 9H, H₁₃) ; 1.19 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₈) ; 1.10 (sl, 18H, H₁₁) ; 0.98-1.15 (m, 3H, H₁₀) ; 1.01 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₉) .

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.0 (C₁) ; 137.6 (C₅) ; 100.3 (C₆) ; 80.2 (C₁₂) ; 75.7 (C₃) ; 47.1 (C₂) ; 45.3 (C₄) ; 33.7 (C₇) ; 28.1 (C₁₃) ; 18.3 (C₁₁) ; 16.1 (C₉) ; 13.1 (C₁₀) ; 10.9 (C₈).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 551 [M+H]⁺ ; 472 [M+NH₄-C₄H₈]⁺.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*E*)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyheptan-5-énoate de *tert*-butyle



209

M = 510.57 g.mol⁻¹ - C₂₂H₄₃IO₃Si

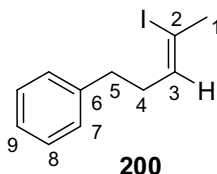
Analyses :

R_f : 0.50 (Cy/AcOEt 99/1; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.94 (dq, 1H, ³J = 10.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H₅) ; 4.17 (dd, 1H, ³J = 6.2 Hz, ³J = 4.2 Hz, H₃) ; 2.40-2.70 (m, 2H, H₂ et H₄) ; 2.39 (d, 3H, ⁴J = 1.5 Hz, H₇) ; 1.47 (s, 9H, H₁₃) ; 1.05-1.12 (m, 3H, H₈) ; 1.08 (sl, 21H, H₁₀ et H₁₁) ; 1.00 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₉) .

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.6 (C₁) ; 143.4 (C₅) ; 94.3 (C₆) ; 80.5 (C₁₂) ; 75.8 (C₃) ; 47.0 (C₂) ; 39.1 (C₄) ; 36.6 (C₇) ; 27.8 (C₁₃) ; 17.9 (C₁₁) ; 16.9 (C₉) ; 13.1 (C₁₀) ; 10.4 (C₈).

(Z)-(4-Iodopent-3-ènyl)-benzène



$$M = 272.13 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{I}$$

Mode opératoire :

A une suspension d'iodure de cuivre (396 mg, 2 mmol, 6 éq) dans l'éther diéthylique (1.7 mL) est ajoutée à 0°C du méthyllithium (2.6 mL, 4 mmol, 1.6 M dans l'éther diéthylique, 12 éq). Après 25 min d'agitation, la température est amenée à -78°C, et une solution de l'oléfine dibromée, (4,4-dibromobut-3-ènyl)-benzène **199**, (100 mg, 0.34 mmol, 1 éq) dans 2 mL d'éther diéthylique est canulée dessus. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h à une température comprise entre -80°C et -40°C. Une solution de diiode (1.2 g, 4.7 mmol, 13 éq) dans 2 mL de THF est ensuite additionnée à -80°C puis la température est remontée à l'ambiante. Après 1h30 d'agitation, la réaction est neutralisée par l'ajout d'une solution saturée de thiosulfate de sodium et extrait avec une solution d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors rassemblées, lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel ainsi obtenu est analysé en RMN ¹H et est constitué d'un mélange inséparable de **38 %** de l'iodure vinylique de stéréochimie Z **200**, **46 %** du composé diméthylé **202** et 15 % des trois autres halogénures vinyliques.

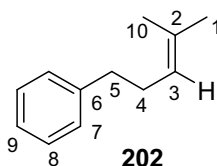
Analyses :

Rf : 0.71 (Cy pur ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.15-7.35 (m, 5H, H₇, H₈ et H₉) ; 5.48 (tq, 1H, ³J = 6.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H₃) ; 2.70 (dd, 2H, ³J = 8.2 Hz, ³J = 7.4 Hz, H₅) ; 2.50 (q, 3H, ⁴J = 1.2 Hz, H₁) ; 2.42 (m, 2H, H₄).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 141.4 (C₆) ; 134.3 (C₃) ; 128.5 (C₇ ou C₈) ; 128.4 (C₇ ou C₈) ; 126.0 (C₉) ; 101.7 (C₂) ; 38.3 (C₅) ; 34.5 (C₄) ; 33.5 (C₁).

(4-Méthyl-pent-3-ènyl)-benzène



$$M = 160.26 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{12}\text{H}_{16}$$

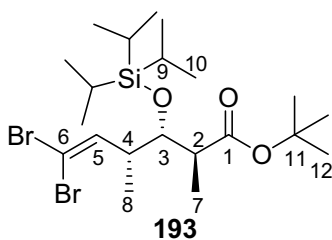
Analyses :

Rf : 0.71 (Cy pur ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.15-7.35 (m, 5H, H₇, H₈ et H₉) ; 5.19 (triplet de septuplet, 1H, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, H₃) ; 2.64 (dd, 2H, ³J = 9.4 Hz, ³J = 7.5 Hz, H₅) ; 2.28 (m, 2H, H₄) ; 1.70 (d, 3H, ⁴J = 1.1 Hz, H₁ ou H₁₀) ; 1.58 (s large, 3H, H₁ ou H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 142.5 (C₆) ; 132.2 (C₃) ; 128.5 (C₇ ou C₈) ; 128.3 (C₇ ou C₈) ; 125.7 (C₉) ; 123.8 (C₂) ; 36.2 (C₅) ; 30.1 (C₄) ; 25.8 (C₁ ou C₁₀) ; 17.7 (C₁ ou C₁₀).

(2*S*,3*S*,4*R*)-6,6-Dibromo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoate de *tert*-butyle



$$M = 528.43 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{Br}_2\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une suspension de triphénylphosphine (3.24 g, 12.3 mmol, 4.6 éq) dans 10 mL de dichlorométhane est ajoutée par canulation, à 0°C, une solution de tétrabromure de carbone (2.04 g, 6.2 mmol, 2.3 éq) et de triéthylamine (1.13 mL, 8.1 mmol, 3 éq) dans 5 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel, qui prend une coloration orange, est agité 30 min. Ensuite, une solution de l'aldéhyde **185** (1.0 g, 2.7 mmol, 1 éq) dans 5 mL de dichlorométhane est à son tour additionnée à la même température. Une coloration violette est observée. Après 30 min d'agitation, le ballon est concentré sous pression réduite puis une purification par chromatographie éclair (Cy pur) permet d'isoler 1.19 g du composé dibromé **193** (Rdt = 83 %) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.50 (Cy/AcOEt 99/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : - 5.5 (c = 1.05 ; CHCl₃).

IR (film) : 1733 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1617 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.23 (d, 1H, ³J = 9.8 Hz, H₅) ; 4.28 (dd, 1H, ³J = 6.8 Hz, ³J = 4.1 Hz, H₃) ; 2.52-2.67 (m, 2H, H₂ et H₄) ; 1.47 (s, 9H, H₁₂) ; 1.13 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₇) ; 1.10 (s, 18H, H₁₀) ; 1.04-1.13 (s, 3H, H₉) ; 1.07 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈).

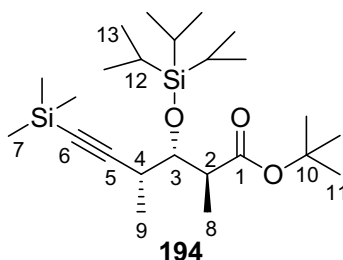
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.7 (C₁) ; 140.8 (C₅) ; 88.8 (C₆) ; 80.7 (C₁₁) ; 75.1 (C₃) ; 46.9 (C₂) ; 42.0 (C₄) ; 28.2 (C₁₂) ; 18.2 (C₁₀) ; 15.5 (C₇) ; 13.1 (C₉) ; 9.4 (C₈).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 529 [M+H]⁺.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 47.73 % ; H 7.63%. Mesurée : C 47.81 % ; H 7.51 %.

**(2*S*,3*S*,4*R*)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-6-triméthylsilanylhex-5-ynoate
de *tert*-butyle**



$$M = 440.81 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

A une solution du composé dibromé **193** (100 mg, 0.27 mmol, 1 éq) dans 1 mL de THF est ajoutée du *n*-butyllithium (0.25 mL, 2.25 M dans l'hexane, 0.56 mmol, 2.1 éq) à - 85°C. Le mélange réactionnel est agité durant 10 min puis est neutralisé par du chlorure de triméthylsilane (42 µL, 0.30 mmol, 1.1 éq). Après 15 min d'agitation à -85°C, la réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est alors extraite avec de l'éther diéthylique puis les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium. Elles sont ensuite rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95.5) permet d'isoler 28 mg de l'alcyne silylé **194** (Rdt = 24 %) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

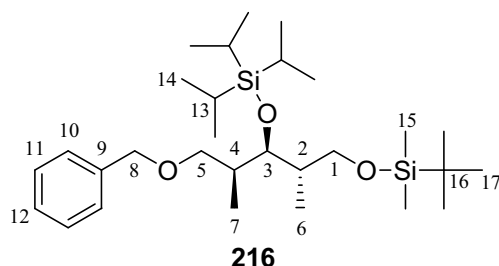
Rf : 0.54 (Cy/AcOEt 97/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 21.8 (c = 1.4 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.31 (t, 1H, ³J = 4.5 Hz, H₃) ; 2.62-2.75 (m, 2H, H₂ et H₄) ; 1.45 (s, 9H, H₁₁) ; 1.19 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₈ ou H₉) ; 1.13 (d, 3H, ³J = 7.3 Hz, H₈ ou H₉) ; 1.10 (s, 21H, H₁₂ et H₁₃) ; 0.11 (s, 9H, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.3 (C₁) ; 110.3 (C₅) ; 85.3 (C₆) ; 80.3 (C₁₁) ; 75.6 (C₃) ; 47.2 (C₂) ; 31.1 (C₄) ; 28.1 (C₁₁) ; 18.3 (C₁₃) ; 16.6 (C₈) ; 13.0 (C₁₂) ; 11.6 (C₉) ; 0.0 (C₇).

(2*S*,3*R*,4*S*)-5-Benzyloxy-1-*tert*-butyldiméthylsilanyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilanyloxy-pentane



$$M = 508.38 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **156** (720 mg, 1.8 mmol, 1 éq) dans du diméthylformamide (2 mL) sont successivement additionnés de l'imidazole (372 mg, 5.5 mmol, 3 éq) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (550 mg, 3.6 mmol, 2 éq). La solution est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 1 h. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'acétate d'éthyle puis lavé avec une solution de chlorure de sodium saturée. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 98/2) permet d'obtenir 903 mg du composé **216** (**Rdt = 97 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.91 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

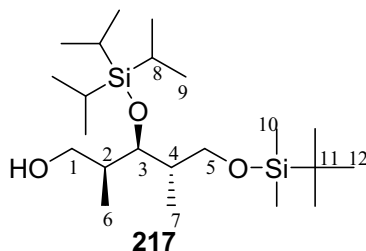
[α]_D²⁵ : - 7.7 (c = 1.0 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.26-7.34 (m, 5H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 4.49 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, H₈) ; 4.47 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, H₈) ; 4.00 (dd, 1H, ³J = 5.3 Hz, ³J = 1.9 Hz, H₃) ; 3.58 (dd, 1H, ²J = 9.8 Hz, ³J = 6.4 Hz, H₁) ; 3.47 (dd, 1H, ²J = 9.8 Hz, ³J = 6.6 Hz, H₅) ; 3.43 (dd, 1H, ²J = 9.8 Hz, ³J = 6.4 Hz, H₁) ; 3.27 (t, 1H, ²J = ³J = 8.3 Hz, H₅) ; 1.85-2.05 (m, 2H, H₂ et H₄) ; 1.07 (s, 21H, H₁₄ et H₁₃) ; 0.95 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₆ ou H₇) ; 0.92 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₆ ou H₇) ; 0.9 (s, 9H, H₁₇) ; 0.01 (s, 6H, H₁₅).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 138.7 (C₉) ; 128.2 (C₁₁) ; 127.6 (C₁₀) ; 127.4 (C₁₂) ; 74.3 (C₅ ou C₈) ; 73.4 (C₃) ; 72.9 (C₅ ou C₈) ; 65.7 (C₁) ; 41.8 (C₂) ; 36.0 (C₄) ; 25.9 (C₁₇) ; 18.3 (C₁₄ et C₁₆) ; 13.2 (C₁₃) ; 12.1 (C₆ et C₇) ; -5.5 (C₁₅).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 509 [M+H]⁺ ; 526 [M+NH₄]⁺.

(2*S*,3*R*,4*S*)-5-*tert*-Butyldiméthylsilyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentan-1-ol



$$M = 418.80 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **216** (880 mg, 1.7 mmol, 1 éq) dans du THF dégazé (7 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 5% (313 mg, 2.9 mmol, 1.7 éq). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé à réagir sous 1 bar de dihydrogène pendant 2 h. La suspension est ensuite filtrée sur célite 545, rincée avec du dichlorométhane puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet de recueillir 357 mg de l'alcool **217** (**Rdt = 49 %**) sous la forme d'une huile incolore.

Analyses :

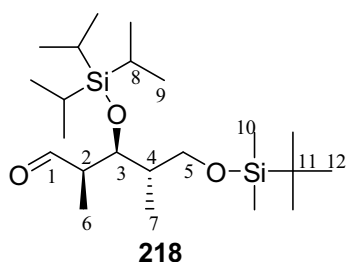
R_f : 0.61 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : + 4.9 (c = 0.61 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.08 (dd, 1H, ³J = 4.3 Hz, ³J = 2.5 Hz, H₃) ; 3.62 (dd, 2H, ²J = 10.2 Hz, ³J = 7.5 Hz, H₁ et/ou H₅) ; 3.51 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J = 6.2 Hz, H₁ ou H₅) ; 3.50 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J = 6.2 Hz, H₁ ou H₅) ; 1.85-2.03 (m, 2H, H₂ et H₄) ; 1.09 (s, 9H, H₉ et H₈) ; 0.92 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₆ ou H₇) ; 0.92 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₆ ou H₇) ; 0.88 (s, 9H, H₁₂) ; 0.05 (s, 6H, H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 74.2 (C₃) ; 67.0 (C₁ ou C₅) ; 65.7 (C₁ ou C₅) ; 41.0 (C₄) ; 38.2 (C₂) ; 25.9 (C₁₂) ; 18.3 (C₉ et C₁₁) ; 13.1 (C₈) ; 12.6 (C₆ et C₇) ; -5.4 et -5.5 (C₁₀).

(2*R*,3*S*,4*S*)-5-*tert*-Butyldiméthylsilyloxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-pentanal



$$M = 416.79 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **217** (325 mg, 0.78 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (2,6 mL) est ajouté à 0°C du périodinate de Dess-Martin (3.2 mL, 1.56 mmol, 15 % en masse dans le dichlorométhane, 2 éq). La solution est agitée à 0°C pendant 2 heures. La réaction terminée, elle est neutralisée par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet de recueillir 311 mg de l'aldéhyde **218** (**Rdt = 96 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

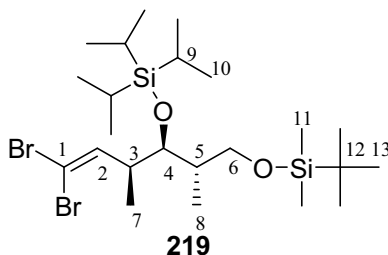
R_f : 0.83 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 16.1 (c = 1.85 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.75 (s, 1H, H₁) ; 4.54 (dd, 1H, ³J = 4.3 Hz, ³J = 2.5 Hz, H₃) ; 3.55 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J = 5.9 Hz, H₅) ; 3.49 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J = 7.3 Hz, H_{5'}) ; 2.51 (dq, 1H, ³J = 7.0 Hz, ³J = 3.6 Hz, H₂) ; 2.03 (m, 1H, H₄) ; 1.15 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₆) ; 1.05 (s, 21H, H₉ et H₈) ; 0.92 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₇) ; 0.85 (s, 9H, H₁₂) ; 0.03 (s, 6H, H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 205.1 (C₁) ; 71.7 (C₃) ; 65.0 (C₅) ; 49.6 (C₂) ; 41.7 (C₄) ; 25.8 (C₁₂) ; 18.2 (C₉ et C₁₁) ; 13.0 (C₈) ; 12.6 (C₆) ; 8.83 (C₇) ; -5.5 et -5.6 (C₁₀).

(3*S*,4*R*,5*S*)-6-*tert*-Butyldiméthylsilyloxy-3,5-diméthyl-4-triisopropylsilyloxyhexène-1,1-dibromure



$$M = 572.61 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{Br}_2\text{O}_2\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

Dans un ballon contenant une solution de tétrabromure de carbone (375 mg, 1.13 mmol, 2.3 éq) dans du dichlorométhane (2 mL) est introduit de la triphénylphosphine (593 mg, 2.26 mmol, 4.6 éq). Le mélange devenu jaune-orangé est agité 20 minutes à température ambiante puis est canulé sur une solution d'aldéhyde **218** (205 mg, 0.49 mmol, 1 éq) et de triéthylamine (208 μL , 1.47 mmol, 3 éq) dans du dichlorométhane (1.6 mL). Après 1h30 d'agitation, le solvant est partiellement évaporé puis Une purification par chromatographie éclair (Cy pur) permet de recueillir 90 mg du composé dibromé **219** (**Rdt** = **32 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

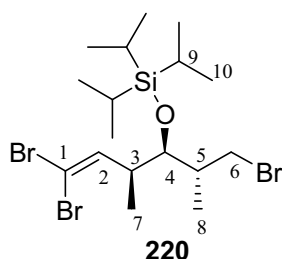
Analyses :

R_f : 0.89 (Cy/AcoEt 97/3 ; KMnO₄).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.38 (d, 1H, ³J = 9.6 Hz, H₂) ; 3.96 (t, 1H, ³J = 5.2 Hz, H₄) ; 3.55 (dd, 1H, ²J = 10.0 Hz, ³J = 7.3 Hz, H₆) ; 3.47 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J = 6.6 Hz, H_{6'}) ; 2.60 (m, 1H, H₃) ; 1.94 (m, 1H, H₅) ; 1.10 (s, 21H, H₉ et H₁₀) ; 1.03 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₇) ; 0.90 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈) ; 0.88 (s, 9H, H₁₃) ; 0.04 (s, 6H, H₁₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 142.9 (C₂) ; 87.3 (C₁) ; 74.8 (C₄) ; 65.3 (C₆) ; 42.0 (C₃ ou C₅) ; 41.1 (C₃ ou C₅) ; 25.9 (C₁₃) ; 18.3 (C₁₀ et C₁₂) ; 14.7 (C₇) ; 13.3 (C₉) ; 12.2 (C₈) ; -5.4 (C₁₁).

(3*S*,4*R*,5*R*)-6-Bromo-3,5-diméthyl-4-triisopropylsilyloxyhexène-1,1-dibromure



$$M = 521.24 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{Br}_3\text{OSi}$$

Mode opératoire :

A une suspension de triphénylphosphine (136 mg, 0.52 mmol, 5.2 éq) et de carbonate de potassium (18 mg, 0.13 mmol, 1.3 éq) dans du dichlorométhane (0.5 mL) est canulée à 0°C une solution de tétrabromure de carbone (87 mg, 0.26 mmol, 2.6 éq) dans du dichlorométhane (0.5 mL). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 1 heure et prend une teinte jaune. Une solution de l'aldéhyde **218** (42 mg, 0.1 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (0.7 mL) est alors additionnée et le mélange est laissé agiter à 0°C pendant 1h10. La réaction terminée, une solution d'hydrogénocarbonate de potassium est ajoutée, puis les phases aqueuses sont extraites avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy pur) permet de recueillir 32 mg du composé triibromé **220** (**Rdt = 61 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.84 (Cy pur ; KMnO₄).

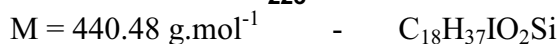
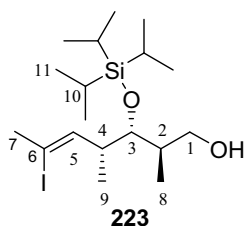
[α]_D²⁵ : + 8.5 (c = 1.15 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.36 (d, 1H, ³J = 9.4 Hz, H₂) ; 3.88 (t, 1H, ³J = 5.1 Hz, H₄) ; 3.51 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J = 5.7 Hz, H₆) ; 3.31 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J = 7.8 Hz, H_{6'}) ; 2.62 (m, 1H, H₃) ; 2.08 (m, 1H, H₅) ; 1.11 (s, 21H, H₉ et H₁₀) ; 1.11 (m, 3H, H₇ ou H₈) ; 1.05 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₇ ou H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 141.9 (C₂) ; 88.5 (C₁) ; 76.6 (C₄) ; 41.9 (C₃ ou C₅) ; 41.5 (C₃ ou C₅) ; 37.5 (C₆) ; 18.3 (C₁₀) ; 15.2 (C₇ ou C₈) ; 14.3 (C₇ ou C₈) ; 13.3 (C₉).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 519 [M+H]⁺ ; 536 [M+NH₄]⁺.

(2R,3S,4R,5Z)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-hept-5-èn-1-ol



Mode opératoire :

A une solution du mélange des esters *tert*-butylique **184** et **209** (135 mg, 0.27 mmol, 1 éq) dans 8 mL de toluène est ajoutée à - 80°C goutte à goutte du DIBAL-H (0.81 mL, 1.0 M dans le toluène, 0.81 mmol, 3 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 4h, la température étant progressivement remontée à - 20°C. Après une neutralisation par un ajout d'acétone, la température est laissée remonter à 25°C, et le mélange réactionnel est lavé avec une solution saturée d'acide L-tartrique. La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/7/3) permet d'isoler 80 mg d'un mélange inséparable constitué des alcools **223** et **224** (Rdt = 69 %) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

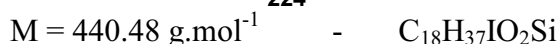
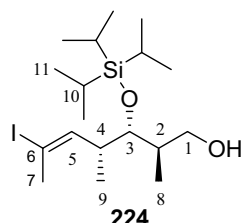
Analyses :

R_f : 0.09 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 5.44$ (dq, 1H, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, H₅) ; 3.69 (dd, 1H, ³J = 10.8 Hz, ³J = 6.4 Hz, H₁) ; 3.62 (t, 1H, ³J = 5.8 Hz, H₃) ; 3.58 (dd, 1H, ³J = 5.8 Hz, ³J = 5.8 Hz, H_{1'}) ; 2.50-2.70 (m, 1H, H₄) ; 2.47 (d, 3H, ⁴J = 1.4 Hz, H₇) ; 1.86-2.02 (m, 1H, H₂) ; 1.10 (sl, 21H, H₁₀ et H₁₁) ; 1.02 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₉) ; 1.02 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 138.7$ (C₅) ; 100.1 (C₆) ; 78.5 (C₃) ; 65.8 (C₁) ; 45.5 (C₂ ou C₄) ; 39.8 (C₂ ou C₄) ; 33.6 (C₇) ; 18.3 (C₁₁) ; 16.2 (C₈ ou C₉) ; 15.0 (C₈ ou C₉) ; 13.4 (C₁₀).

(2R,3S,4R,5E)-6-Iodo-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxy-hept-5-èn-1-ol



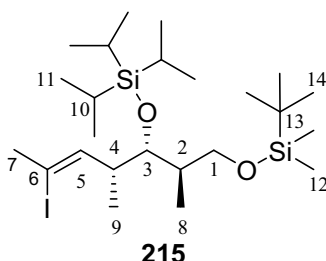
Analyses :

R_f : 0.09 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 6.10$ (dq, 1H, ³J = 10.0 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H₅) ; 3.86 (t, 1H, ³J = 4.9 Hz, H₃) ; 3.76 (dd, 1H, ³J = 5.8 Hz, ³J = 4.4 Hz, H₁) ; 3.55-3.70 (m, 1H, H_{1'}) ; 2.50-2.70 (m, 1H, H₄) ; 2.39 (d, 3H, ⁴J = 1.5 Hz, H₇) ; 1.86-2.02 (m, 1H, H₂) ; 1.10 (sl, 21H, H₁₀ et H₁₁) ; 1.02 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₉) ; 1.02 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₈) .

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 144.6$ (C₅) ; 93.6 (C₆) ; 78.8 (C₃) ; 65.6 (C₁) ; 40.3 (C₂ ou C₄) ; 40.1 (C₂ ou C₄) ; 27.7 (C₇) ; 18.3 (C₁₁) ; 14.7 (C₈ ou C₉) ; 14.4 (C₈ ou C₉) ; 13.4 (C₁₀).

(2R,3S,4R,5Z)-1-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-iodo-2,4-diméthyl-5-triisopropylsilyloxy-hept-5-ène



$$M = 554.74 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{24}\text{H}_{51}\text{IO}_2\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

❖ *Protection par un groupement silylé*

A température ambiante, à une solution du mélange des deux alcools **223** et **224** (80 mg, 0.18 mmol, 1 éq) dans 1 mL de DMF sont ajoutés de l'imidazole (37 mg, 0.55 mmol, 3 éq) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (55 mg, 0.36 mmol, 2 éq). Le mélange réactionnel est agité durant 5h, puis neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous vide. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 99/1) permet de recueillir 95 mg d'un mélange constitué des deux composés **215** et **222** (**Rdt = 95 %**) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

❖ *Réaction de Tanino-Miyashita*

A une suspension d'iodure de cuivre (134 mg, 0.71 mmol, 4.5 éq) dans l'éther diéthylique (0.8 mL) est ajoutée à 0°C du méthyllithium (0.9 mL, 1.42 mmol, 1.6 M dans l'éther diéthylique, 9 éq). Après 25 min d'agitation à température ambiante, la température est amenée à - 78°C, et une solution de l'oléfine dibromée **219** (90 mg, 0.16 mmol, 1 éq) dans 1 mL d'éther diéthylique est canulée dessus. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à une température comprise entre - 80°C et - 60°C. A - 78°C, une solution de diiode (359 mg, 1.42 mmol, 9 éq) dans 1 mL de THF est additionnée puis la température est remontée à l'ambiante. Après 50 min d'agitation, la réaction est neutralisée par l'ajout d'une solution saturée de thiosulfate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel ainsi obtenu est analysé en RMN ¹H et est constitué d'un mélange inséparable de **50 %** de l'iodure vinylique de stéréochimie **Z 215**, **30 %** de l'iodure vinylique de stéréochimie **E 222** et 14 % de l'oléfine diméthylée **221**.

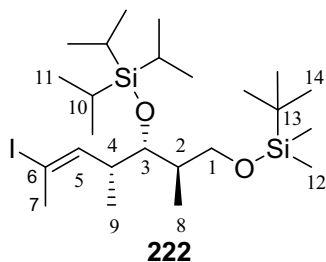
Analyses :

R_f : 0.94 (Cy/AcOEt 97/3 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.39 (dq, 1H, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H₅) ; 3.94 (t, 1H, ³J = 5.1 Hz, H₃) ; 3.36-3.60 (m, 2H, H₁) ; 2.45-2.60 (m, 1H, H₄) ; 2.38 (d, 3H, ⁴J = 1.5 Hz, H₇) ; 1.87-1.98 (m, 1H, H₂) ; 1.09 (sl, 21H, H₁₀ et H₁₁) ; 1.01 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₈ ou H₉) ; 0.95 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈ ou H₉) ; 0.90 (s, 9H, H₁₄) ; 0.03 (s, 6H, H₁₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 139.8 (C₅) ; 98.6 (C₆) ; 75.5 (C₃) ; 65.5 (C₁) ; 44.2 (C₂ ou C₄) ; 42.2 (C₂ ou C₄) ; 33.5 (C₇) ; 25.9 (C₁₄) ; 18.4 (C₁₁ et C₁₃) ; 15.1 (C₈ ou C₉) ; 13.4 (C₁₀) ; 12.7 (C₈ ou C₉) ; -5.4 (C₁₂).

(2*R*,3*S*,4*R*,5*E*)-1-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-6-iodo-2,4-diméthyl-5-triisopropylsilyloxy-hept-5-ène



$$M = 554.74 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{24}\text{H}_{51}\text{IO}_2\text{Si}_2$$

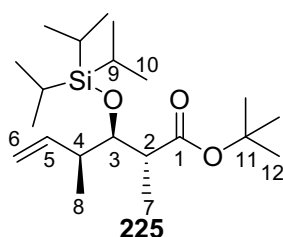
Analyses :

R_f : 0.94 (Cy/AcOEt 97/3 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.10 (dq, 1H, ³J = 10.1 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, H₅) ; 3.86 (dd, 1H, ³J = 5.5 Hz, ³J = 4.7 Hz, H₃) ; 3.36-3.60 (m, 2H, H₁) ; 2.45-2.60 (m, 1H, H₄) ; 2.46 (d, 3H, ⁴J = 1.5 Hz, H₇) ; 1.87-1.98 (m, 1H, H₂) ; 1.09 (sl, 21H, H₁₀ et H₁₁) ; 1.00 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₈ ou H₉) ; 0.97 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈ ou H₉) ; 0.90 (s, 9H, H₁₄) ; 0.03 (s, 6H, H₁₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 145.6 (C₅) ; 92.9 (C₆) ; 75.8 (C₃) ; 65.5 (C₁) ; 42.2 (C₂ ou C₄) ; 38.5 (C₂ ou C₄) ; 27.6 (C₇) ; 25.9 (C₁₄) ; 18.4 (C₁₁ et C₁₃) ; 16.1 (C₈ ou C₉) ; 13.3 (C₁₀) ; 12.3 (C₈ ou C₉) ; -5.4 (C₁₂).

(2*R*,3*R*,4*S*)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoate de *tert*-butyle



$$M = 370.64 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de bromure de méthyltriphenylphosphonium (1.53 g, 4.3 mmol, 2 éq) dans 6.6 mL de THF est ajouté à 0°C du *n*-butyllithium (1.8 mL, 2 M dans l'hexane, 3.6 mmol, 1.8 éq). Le mélange réactionnel, ayant pris une teinte jaune-orangée, est alors remonté à température ambiante puis est agité pendant 1h15. Une solution de l'aldéhyde **179** (800 mg, 2.14 mmol, 1 éq) dans 11 mL de tétrahydrofurane est alors canulée dessus. Après 1h, la réaction ayant pris une teinte marron est stoppée par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Une extraction à l'acétate d'éthyle suivie d'un séchage avec du sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté et d'une concentration sous pression réduite conduisent au brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 97/3) permet d'isoler 717 mg de l'alcène **225** (Rdt = 90 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

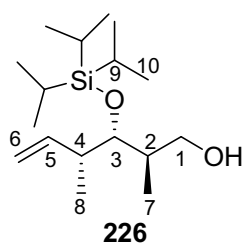
Rf : 0.86 (Cy/AcOEt 96/4 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 9.2 (c = 1.05 ; CHCl₃). **[α]_D²⁵** (énantiomère) : + 9.2 (c = 0.67 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.73 (ddd, 1H, ³J = 17.3 Hz, ³J = 10.3 Hz, ³J = 8.2 Hz, H₅) ; 5.03 (dd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, H₆) ; 4.91 (dd, 1H, ³J = 10.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, H_{6'}) ; 4.20 (dd, 1H, ³J = 6.8 Hz, ³J = 3.9 Hz, H₃) ; 2.62 (qd, 1H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 3.9 Hz, H₂) ; 2.37 (sextuplet, 1H, ³J = 6.8 Hz, H₄) ; 1.43 (s, 9H, H₁₂) ; 1.13 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₇) ; 1.09 (s, 21H, H₉ et H₁₀) ; 1.06 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.1 (C₁) ; 141.1 (C₅) ; 114.7 (C₆) ; 80.1 (C₁₁) ; 76.4 (C₃) ; 47.0 (C₂) ; 41.9 (C₄) ; 28.0 (C₁₂) ; 18.3 (C₁₀) ; 17.0 (C₇) ; 13.1 (C₉) ; 10.2 (C₈).

(2*R*,3*S*,4*R*)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-èn-1-ol



$$M = 300.55 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'énantiomère de l'ester **225** (300 mg, 0.81 mmol, 1 éq) dans 22 mL de toluène est ajoutée goutte à goutte, à -78°C , une solution de DIBAL-H (2 mL, 2 mmol, 1.0 M dans le toluène, 2.5 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 2h, puis du DIBAL-H (1 mL) est rajouté. Après 1h30 d'agitation, la réaction est neutralisée par l'ajout d'acétone. La température est laissée remonter à l'ambiante. Le mélange est lavé avec une solution saturée d'acide L-tartrique puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont ensuite séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet de recueillir 30 mg de l'aldéhyde **227** (**Rdt** = 12 %) et 200 mg de l'alcool **226** (**Rdt** = 82 %) ayant tous les deux l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

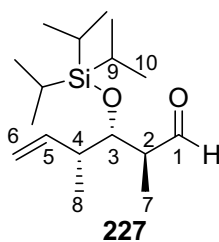
Rf : 0.17 (Cy/AcOEt 95/5 ; KMnO_4 ; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 33.8 ($c = 0.5$; CHCl_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 6.04$ (ddd, 1H, $^3J = 17.1$ Hz, $^3J = 11.0$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, H_5) ; 5.07 (dd, 1H, $^3J = 11.0$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H_6) ; 5.04 (dd, 1H, $^3J = 17.1$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, H_6') ; 3.81 (dd, 1H, $^3J = 4.8$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, H_3) ; 3.63 (d, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, H_1) ; 2.45-2.55 (m, 1H, H_4) ; 2.35-2.50 (s large, 1H, OH) ; 1.83-1.95 (m, 1H, H_2) ; 1.11 (s, 18H, H_{10}) ; 1.10 (s, 3H, H_9) ; 1.04 (d, 3H, $^3J = 6.2$ Hz, H_7 ou H_8) ; 1.02 (d, 3H, $^3J = 6.3$ Hz, H_7 ou H_8).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 140.4$ (C_5) ; 114.5 (C_6) ; 80.9 (C_3) ; 65.8 (C_1) ; 42.9 (C_4) ; 37.7 (C_2) ; 18.3 (C_{10}) ; 16.3 (C_7 ou C_8) ; 15.8 (C_7 ou C_8) ; 13.1 (C_9).

(2*S*,3*S*,4*R*)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énaldéhyde



$$M = 298.54 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **226** (190 mg, 0.63 mmol, 1 éq) dans 2.5 mL de dichlorométhane sont introduits successivement à 0°C, de l'hydrogénocarbonate de sodium (372 mg, 4.43 mmol, 7 éq) puis du périodinate de Dess-Martin (3 mL, 1.06 mmol, 1.7 éq). Après 2h30 d'agitation, 0.5 mL de l'agent oxydant sont rajoutés. Après 30 minutes, la réaction est stoppée par addition d'une solution de bisulfite de sodium. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 15 minutes. Une extraction au dichlorométhane suivie d'un séchage avec du sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté et d'une concentration sous pression réduite conduisent au brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet d'isoler 175 mg de l'aldéhyde **227** (**Rdt = 93 %**).

Analyses :

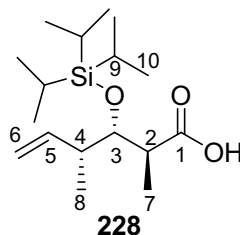
Rf : 0.66 (Cy/AcOEt 95/5 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : + 53.7 (c = 1.03 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ = 9.65 (d, 1H, ³J = 1.1 Hz, H₁) ; 5.69 (ddd, 1H, ³J = 16.9 Hz, ³J = 10.8 Hz, ³J = 7.7 Hz, H₅) ; 4.93 (d, 1H, ³J = 10.8 Hz, H₆) ; 4.90 (d, 1H, ³J = 16.9 Hz, H_{6'}) ; 3.97 (dd, 1H, ³J = 6.4 Hz, ³J = 3.3 Hz, H₃) ; 2.30-2.42 (m, 2H, H₂ et H₄) ; 1.05 (s, 21H, H₉ et H₁₀) ; 1.02 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₇) ; 0.94 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : δ = 202.2 (C₁) ; 140.3 (C₅) ; 115.9 (C₆) ; 78.6 (C₃) ; 51.0 (C₂) ; 43.2 (C₄) ; 18.4 (C₁₀) ; 16.6 (C₇) ; 13.3 (C₉) ; 11.0 (C₈).

Acide (2*S*,3*S*,4*R*)-2,4-Diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhex-5-énoïque



$$M = 314.54 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

A l'aldéhyde **227** (80 mg, 0.27 mmol, 1 éq) sont ajoutés successivement du phosphate de sodium monohydraté (37 mg, 0.27 mmol, 1 éq), du 2-méthyl-2-butène (125 μL , 1.18 mmol, 4.4 éq), 2.5 mL d'un mélange *tert*-butanol/eau 4/1 puis, à 0°C, du chlorite de sodium (102 mg, 0.94 mmol, 3.5 éq). La réaction est agitée 1h30 puis 2 mL d'eau sont additionnés. Le pH est ensuite ramené à 2-3 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique à 0.1 M et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont ensuite séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) permet de recueillir 81 mg de l'acide carboxylique **228** (**Rdt = 96 %**) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

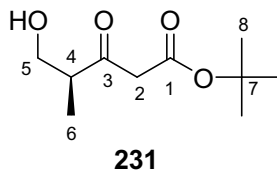
Rf : 0.06 (Cy/AcOEt 95/5 ; KMnO_4).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: + 11.2 ($c = 3.9$; CHCl_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5.81$ (ddd, 1H, $^3J = 17.3 \text{ Hz}$, $^3J = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, H_5) ; 5.09 (dt, 1H, $^3J = 17.3 \text{ Hz}$, $^4J = 1.5 \text{ Hz}$, H_6) ; 5.00 (dt, 1H, $^3J = 10.3 \text{ Hz}$, $^4J = 0.9 \text{ Hz}$, H_6') ; 4.12 (dd, 1H, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, $^3J = 3.9 \text{ Hz}$, H_3) ; 2.72 (qd, 1H, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, $^3J = 3.9 \text{ Hz}$, H_2) ; 2.46 (sex, 1H, $^3J = 6.9 \text{ Hz}$, H_4) ; 1.23 (d, 3H, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, H_7) ; 1.10 (s, 21H, H_9 et H_{10}) ; 1.07 (d, 3H, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, H_8).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 179.5$ (C_1) ; 139.3 (C_5) ; 115.8 (C_6) ; 77.4 (C_3) ; 44.3 (C_2 ou C_4) ; 42.5 (C_2 ou C_4) ; 18.2 (C_{10}) ; 16.5 (C_7) ; 13.0 (C_9) ; 12.5 (C_8).

(S)-5-Hydroxy-4-méthyl-3-oxopentanoate de *tert*-butyle



$$M = 202.25 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$$

Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (26 mL, 185 mmol, 4.1 éq) dans du THF (40 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-butyllithium (78 mL, 183 mmol, 4.05 éq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 minutes puis de l'acétate de *tert*-butyle (24 mL, 180 mmol, 4 éq) est additionné à -40°C. Une solution de (*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle (**S**)-34 (5 mL, 45 mmol, 1 éq) dans du THF (60 mL) est ajoutée après 1 h de réaction, puis le mélange est laissé à -40°C pendant 3h30. De l'acide acétique puis de l'eau sont alors ajoutés et la solution est extraite avec de l'éther diéthylique. La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) permet d'isoler 8.35 g de β-cétoester **231** (Rdt = 92 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.28 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 3.3 (c = 1.0 ; CHCl₃).

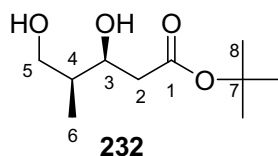
IR (film) : 3447 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1737, 1705 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.76 (dd, 1H, ²J = 11.3 Hz, ³J = 7.4 Hz, H₅) ; 3.72 (dd, 1H, ²J = 11.3 Hz, ³J = 4.8 Hz, H_{5'}) ; 3.48 (d, 1H, ²J = 16.0 Hz, H₂) ; 3.43 (d, 1H, ²J = 16.0 Hz, H_{2'}) ; 2.88 (qnd, 1H, ³J = 7.4 Hz, ³J = 4.8 Hz, H₄) ; 1.41 (s, 9H, H₈) ; 1.15 (d, 3H, ³J = 7.4 Hz, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 207.1 (C₃) ; 166.6 (C₁) ; 82.2 (C₇) ; 64.2 (C₅) ; 49.5 (C₂) ; 48.5 (C₄) ; 27.9 (C₈) ; 12.8 (C₆).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 147 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 164 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 203 [M+H]⁺ ; 220 [M+NH₄]⁺.

(3*S*, 4*S*)-3,5-Dihydroxy-4-méthylpentanoate de *tert*-butyle



$$M = 204.26 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **148** (680 mg, 2.31 mmol, 1 éq) dans du THF dégazé (4 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 5 % (418 mg, 3.94 mmol, 1.7 éq). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé à réagir une heure sous 1 bar de dihydrogène. Le mélange est ensuite filtré sur célite 545 puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 1/1) permet d'isoler 470 mg du diol **232** (**Rdt = 100 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.21 (Cy/AcOEt 1/1 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 26.7 (c = 1.0 ; CHCl₃).

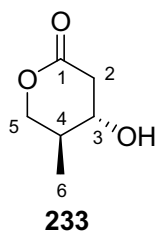
IR (film) : 3392 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1717 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.22 (td, 1H, ³J = 10.0 Hz, ³J = 2.9 Hz, H₃) ; 3.68 (d, 2H, ³J = 4.9 Hz, H₅) ; 2.49 (dd, 1H, ²J = 16.5 Hz, ³J = 10.0 Hz, H₂) ; 2.34 (dd, 1H, ²J = 16.5 Hz, ³J = 2.9 Hz, H_{2'}) ; 1.87-1.79 (m, 1H, H₄) ; 1.47 (s, 9H, H₈) ; 0.93 (d, 3H, ³J = 7.4 Hz, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.8 (C₁) ; 81.5 (C₇) ; 70.7 (C₃) ; 66.4 (C₅) ; 39.1 (C₂) ; 38.9 (C₄) ; 28.1 (C₈) ; 10.7 (C₆).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 205 [M+H]⁺ ; 222 [M+NH₄]⁺.

(4*S*,5*S*)-4-Hydroxy-5-méthyltétrahydropyran-2-one



$$M = 130.14 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$$

Mode opératoire :

A une solution du diol **232** (691 mg, 3.39 mmol, 1 éq) dans du THF (50 mL) est ajouté du PPTS (170 mg, 0.68 mmol, 0.2 éq). Après avoir porté à reflux la réaction pendant 18h, la solution est concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 2/8) permet d'isoler 422 mg de la lactone **233** (**Rdt** = **96 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle. L'excès diastéréosiomérique déterminé par RMN ¹H est supérieur à 95 %.

Analyses :

R_f : 0.32 (Cy/AcOEt 1/9 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : + 26.2 (c = 1.85 ; CHCl₃).

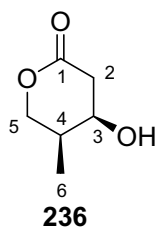
IR (film) : 3421 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1720 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.39 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J = 4.7 Hz, H₅) ; 3.86 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J = 9.2 Hz, H_{5'}) ; 3.81 (td, 1H, ³J = 7.4 Hz, ³J = 6.0 Hz, H₃) ; 2.95 (dd, 1H, ²J = 17.8 Hz, ³J = 6.0 Hz, H₂) ; 2.51 (dd, 1H, ²J = 17.8 Hz, ³J = 7.4 Hz, H₂) ; 1.99-2.04 (m, 1H, H₄) ; 1.08 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 171.3 (C₁) ; 71.0 (C₅) ; 68.5 (C₃) ; 37.8 (C₂) ; 35.3 (C₄) ; 12.9 (C₆).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 131 [M+H]⁺ ; 149 [M+NH₄]⁺.

(4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-5-méthyltétrahydropyran-2-one



$$M = 130.14 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$$

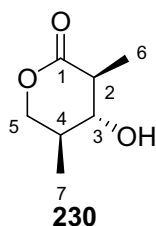
Analyses :

R_f : 0.32 (Cy/AcOEt 1/9 ; KMnO₄).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 4.34$ (dd, 1H, ²*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, *H*₅) ; 4.19 (dd, 1H, ²*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, *H*_{5'}) ; 4.10 - 4.15 (m, 1H, *H*₃) ; 2.75 (dd, 1H, ²*J* = 18.2 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, *H*₂) ; 2.68 (dd, 1H, ²*J* = 18.2 Hz, ³*J* = 3.6 Hz, *H*_{2'}) ; 2.08 - 2.24 (m, 1H, *H*₄) ; 1.03 (d, 3H, ³*J* = 6.8 Hz, *H*₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 170.8$ (*C*₁) ; 70.0 (*C*₅) ; 65.7 (*C*₃) ; 38.6 (*C*₂) ; 35.3 (*C*₄) ; 11.5 (*C*₆).

(3*S*, 4*R*, 5*S*)-4-Hydroxy-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-one



$$M = 144.17 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$$

Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (342 μL , 2.44 mmol, 2.4 eq) dans du THF (3.5 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-butyllithium (1.30 mL, 2.34 mmol, 1.8 M dans l'hexane, 2.38 eq). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis une solution du composé **233** (127 mg, 0.98 mmol, 1 eq) et d'hexaméthylphosphotriamide (1.0 mL, 5.7 mmol, 5.8 eq) dans du THF (5.0 mL) est additionnée à -60°C pendant 5 min. Le mélange est ensuite laissé sous agitation magnétique à -60°C pendant 1h30 puis la température est abaissée à -78°C. Une solution de *n*-butyllithium (1.08 mL, 1.95 mmol, 1.8 M dans l'hexane, 2 eq) est alors ajoutée et le mélange réactionnel est laissé agiter 30 min à -78°C. Après l'ajout d'iodométhane (322 μL , 5.17 mmol, 5.3 eq), la solution est laissée sous agitation magnétique à -78°C pendant 20 h. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution d'acide acétique glacial et de l'eau quand la température est remontée à -20°C. Après une extraction avec du dichlorométhane, les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Et_2O pur) permet d'obtenir 77 mg du composé **230** (**Rdt** = 54 %) sous la forme d'une poudre jaune.

Analyses :

R_f : 0.39 (Et_2O pur ; KMnO_4).

Point de fusion : 56-62°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: + 6.4 ($c = 0.9$; CHCl_3).

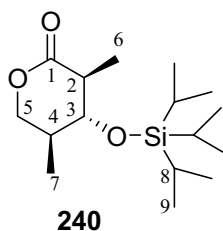
IR (film) : 3521 cm^{-1} ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1713 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 4.30$ (dd, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, H_5) ; 3.82 (dd, 1H, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz, H_5') ; 3.28 (t, 1H, $^3J = 9.2$ Hz, H_3) ; 2.43 (dq ; 1H, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, H_2) ; 1.94-2.08 (m, 1H, H_4) ; 1.38 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, H_6) ; 1.05 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, H_7).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 173.8$ (C_1) ; 75.9 (C_3) ; 70.6 (C_5) ; 44.3 (C_2) ; 36.6 (C_4) ; 13.7 et 13.6 (C_6 et C_7).

Masse (IC : NH_3) : $m/z = 145$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 162 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

(3*S*,4*R*,5*S*)-3,5-Diméthyl-4-triisopropylsilyloxytétrahydropyran-2-one



$$M = 300.51 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **230** (100 mg, 0.69 mmol, 1 éq) dans du DMF (200 μL) sont successivement additionnés à 0°C de l'imidazole (118 mg, 1.74 mmol, 2.5 éq) et du chlorure de triisopropylsilyle (175 μL , 0.82 mmol, 1.2 éq). La solution est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 2 jours. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet de recueillir 55 mg du composé **240** (**Rdt = 27 %**) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

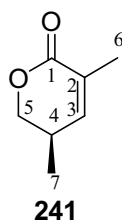
Rf : 0.79 (Cy/AcOEt 1/1 ; KMnO_4).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: + 8.1 ($c = 1.0$; CHCl_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 4.52$ (dd, 1H, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, H_5) ; 4.00 (dd, 1H, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, H_5') ; 3.55 (dd, 1H, $^2J = 7.2$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, H_3) ; 2.55 (qd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, H_2) ; 1.93-2.06 (m, 1H, H_4) ; 1.35 (d, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, H_6) ; 1.00-1.10 (m, 24H, H_7 , H_8 et H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 174.3$ (C_1) ; 77.5 (C_3) ; 69.1 (C_5) ; 44.3 (C_2) ; 38.0 (C_4) ; 18.1 (C_9) ; 15.5 (C_6 ou C_7) ; 15.3 (C_6 ou C_7) ; 12.6 (C_8).

(4*R*)-3,5-Diméthyl-5,6-dihydropyran-2-one



$$M = 126.15 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **230** (80 mg, 0.55 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (1 mL) sont successivement additionnés à - 30°C de la 2,6-lutidine (260 µL, 2.2 mmol, 4 éq) et du triflate de triisopropylsilyle (295 µL, 1.1 mmol, 2 éq). La solution est laissée à remonter à - 15°C pendant 1 h puis laissée sous agitation magnétique à cette température pendant 3 h supplémentaires. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet de recueillir 49 mg du composé **241** (**Rdt = 71 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

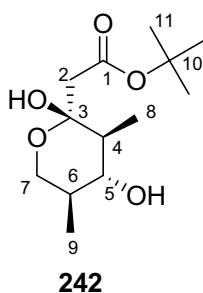
Rf : 0.21 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

IR (film) : 1731 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1694 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.47 (t, 1H, ³J = 1.3 Hz, ³J = 1.3 Hz, H₃) ; 4.33 (ddd, 1H, ²J = 10.7 Hz, ³J = 5.0 Hz, ³J = 0.8 Hz, H₅) ; 3.98 (dd, 1H, ²J = 10.7 Hz, ³J = 8.5 Hz, H_{5'}) ; 2.58-2.70 (m, 1H, H₄) ; 1.38 (t, 3H, ³J = 1.3 Hz, H₆) ; 1.08 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 165.4 (C₁) ; 145.7 (C₃) ; 127.3 (C₂) ; 72.2 (C₅) ; 29.2 (C₄) ; 17.1 (C₆ ou C₇) ; 15.7 (C₆ ou C₇).

(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-(2,4-Dihydroxy-3,5-diméthyltétrahydropyran-2-yl)-acétate de *tert*-butyle



$$M = 260.33 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5$$

Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (300 μL , 2.17 mmol, 3.15 éq) dans du THF (4 mL) est ajoutée à 0°C une solution de *n*-butyllithium (965 μL , 2.14 mmol, 2.22 M dans l'hexane, 3.1 éq). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min puis une solution d'acétate de *tert*-butyle (285 μL , 2.10 mmol, 3.05 éq) dans du THF (2 mL) est ajoutée à -78°C. Après 1h d'agitation à -78°C, une solution de la lactone **230** (100 mg, 0.69 mmol, 1 éq) dans du THF (3 mL) est ajoutée puis le mélange est agité à -78°C pendant 45 minutes. Après une hydrolyse à -78°C par une solution saturée de chlorure d'ammonium, la température est remontée à 25°C et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) permet d'isoler 131 mg du produit **242** (**Rdt** = 73 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.27 (Et₂O pur ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 31.6 (c = 1.0 ; CHCl₃).

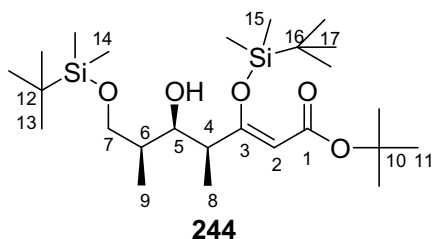
IR : 3421 cm⁻¹ ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1703 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.59 (t, 1H, ²J = ³J = 11.5 Hz, H₇) ; 3.50 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J = 5.3 Hz, H₇) ; 3.30 (t, 1H, ³J = 10.0 Hz, H₅) ; 2.70 (d, 1H, ²J = 15.3 Hz, H₂) ; 2.38 (d, 1H, ²J = 15.3 Hz, H₂) ; 1.53-1.72 (m, 2H, H₄ et H₆) ; 1.47 (s, 9H, H₁₁) ; 1.08 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₉) ; 0.92 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.1 (C₁) ; 99.0 (C₃) ; 82.1 (C₁₀) ; 75.1 (C₅) ; 64.7 (C₇) ; 46.4 (C₄) ; 43.3 (C₂) ; 36.6 (C₆) ; 28.1 (C₁₁) ; 13.3 (C₉) ; 12.3 (C₈).

Masse (IE) : m/z = 260 [M]⁺.

(4*S*,5*R*,6*S*)-3,7-bis(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-5-hydroxy-4,6-diméthylheptanoate de *tert*-butyle



$$M = 488.84 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

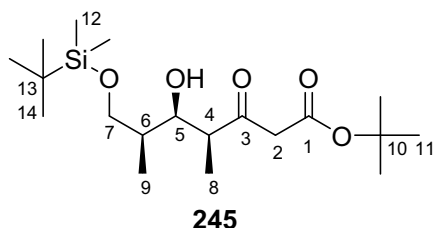
A une solution du composé **242** (120 mg, 0.46 mmol, 1 éq) dans le THF (1.1 mL) est additionné du *tert*-butoxyde de potassium (137 mg, 1.43 mmol, 3.1 éq). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (145 mg, 0.97 mmol, 2.1 éq) est additionné et la solution prend une teinte jaune claire. Au bout de 30 minutes, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel. Après extraction à l'éther diéthylique, les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy pur) permet d'isoler 148 mg du composé **244** (**Rdt = 65 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.50 (Cy/AcOEt : 9/1 ; Kagi (orange) ; UV).

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) : δ = 4.91 (s, 1H, *H*₂) ; 3.92 (m, 1H, *H*₅) ; 3.73 (dd, 1H, ²*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, *H*₇) ; 3.66 (dd, 1H, ²*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, *H*₇) ; 2.97 (s large, 1H, OH) ; 1.60-1.75 (m, 2H, *H*₄ et *H*₆) ; 1.55 (s, 9H, *H*₁₁) ; 1.20 (d, 3H, ³*J* = 7.0 Hz, *H*₈) ; 0.95 (d, 3H, ³*J* = 7.0 Hz, *H*₉) ; 0.93 (s, 9H, *H*₁₇) ; 0.88 (s, 9H, *H*₁₃) ; 0.22 (s, 6H, *H*₁₅) ; 0.06 (s, 6H, *H*₁₄).

**(4*S*,5*R*,6*S*)-7-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-5-hydroxy-4,6-diméthyl-3-oxoheptanoate
de *tert*-butyle**



$$M = 374.59 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **244** (143 mg, 0.29 mmol, 1 éq) dans le THF (1.8 mL) est additionné à 0°C du fluorure de tétrabutylammonium (293 μL , 1 M dans THF, 0.29 mmol, 1 éq). Après 20 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'isoler 67 mg du composé **245** (**Rdt = 62 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

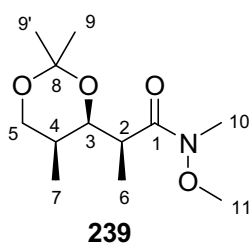
Analyses :

R_f : 0.27 (Cy/AcOEt 9/1 ; Kagi (orange) ; UV).

RMN ¹H (300 MHz) : δ = 3.98 (dd, 1H, ³J = 6.7 Hz, ³J = 4.0 Hz, H₅) ; 3.74 (dd, 1H, ²J = 10.0 Hz, ³J = 3.4 Hz, H₇) ; 3.58 (dd, 1H, ²J = 10.0 Hz, ³J = 4.2 Hz, H_{7'}) ; 3.40 (d, 2H, ²J = 3.1 Hz, H₂) ; 3.20 (s large, 1H, OH) ; 2.87 (qn, 1H, ³J = 7.0 Hz, H₄) ; 1.62-1.75 (m, 1H, H₆) ; 1.45 (s, 9H, H₁₁) ; 1.21 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈) ; 0.98 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₉) ; 0.88 (s, 9H, H₁₃) ; 0.05 (s, 6H, H₁₄).

RMN ¹³C (75 MHz) : δ = 206.8 (C₃) ; 166.4 (C₁) ; 81.9 (C₁₀) ; 74.6 (C₅) ; 68.2 (C₇) ; 49.9 (C₄) ; 49.6 (C₂) ; 36.8 (C₆) ; 27.9 (C₁₁) ; 25.8 (C₁₃) ; 18.1 (C₁₂) ; 12.3 (C₈) ; 11.1 (C₉) ; -5.6 (C₁₄) et -5.7 (C_{14'}).

(2*S*, 4'*R*, 5'*S*)-*N*-Méthoxy-*N*-méthyl-2-(2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl)-propanamide



$$M = 245.32 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4$$

Mode opératoire :

A une suspension de *N,O*-diméthylhydroxylamine (541 mg, 5.55 mmol, 4 éq) dans du dichlorométhane (20 mL) est ajouté à 0°C du triméthylaluminium (2.8 mL, 5.69 mmol, 2 M dans le toluène, 4.1 éq). La solution est agitée pendant 1 h à température ambiante. Une solution de la lactone **230** (200 mg, 1.38 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (8 mL) est ajoutée goutte à goutte, puis le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante. Une solution tampon pH 7 est ajoutée, puis le mélange est filtré sur célite 545. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium et la phase aqueuse extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées pour donner 195 mg du diol **249** sous la forme d'une huile incolore.

A une solution du diol **249** précédemment obtenue, dans de l'acétone (9 mL) sont ajoutés du 2,2-diméthoxypropane (10.2 mL, 82.2 mmol, 60 éq) et de l'acide *para*-toluènesulfonique (30 mg, 0.16 mmol, 0.11 éq). La solution est agitée pendant 30 min à température ambiante, puis concentrée. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées. Une purification par chromatographie éclair (AcOEt pur) permet d'obtenir 72 mg de l'amide de Weinreb **239** (**Rdt** = 21 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.54 (AcOEt ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 2.3 (c = 1.0 ; CHCl₃).

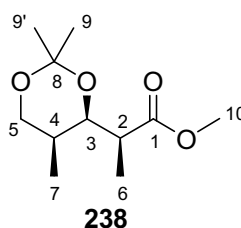
IR (film) : 1660 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1381 cm⁻¹ (ν_{C-N}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.11 (dd, 1H, ²J = 9.0 Hz, ³J = 2.7 Hz, H₅) ; 4.06 (dd, 1H, ²J = 9.0 Hz, ³J = 2.7, H_{5'}) ; 3.70 (s, 3H, H₁₁) ; 3.53 (dd, 1H, ³J = 11.5 Hz, ³J = 1.3 Hz, H₃) ; 3.17 (s, 3H, H₁₀) ; 2.90-3.07 (m, 1H, H₂) ; 1.52-1.70 (m, 1H, H₄) ; 1.45 (s, 3H, H_{9'}) ; 1.41 (s, 3H, H₉) ; 1.16 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₆) ; 0.72 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 175.7 (C₁) ; 98.5 (C₈) ; 73.7 (C₃) ; 66.8 (C₅) ; 61.5 (C₁₁) ; 37.7 (C₁₀) ; 32.0 (C₂) ; 29.8 (C₉) ; 29.7 (C_{9'}) ; 19.1 (C₄) ; 15.2 (C₆) ; 11.0 (C₇).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 188 [M-C₃H₆O+H]⁺ ; 246 [M+H]⁺ ; 263 [M+NH₄]⁺.

(2*S*, 4'*R*, 5'*S*)-2-(2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl)-propanoate de méthyle



$$M = 216.27 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$$

Mode opératoire :

A une solution de la lactone **230** (100 mg, 0.69 mmol, 1 éq) dans du 2,2-diméthoxypropane (8.4 mL, 67 mmol, 97 éq) est ajouté à température ambiante de l'acide *para*-toluènesulfonique (3 mg, 14 μmol , 0.02 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 h puis une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée après extraction à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'obtenir 89 mg du composé **238** (Rdt = 60 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

R_f : 0.76 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 8.9 (c = 1.0 ; CHCl₃).

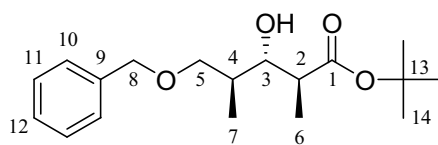
IR : 1738 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.09 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J = 2.6 Hz, H₅) ; 3.95 (dd, 1H, ³J = 10.2 Hz, ³J = 2.2 Hz, H₃) ; 3.68 (s, 3H, H₁₀) ; 3.56 (dd, 1H, ²J = 11.5 Hz, ³J = 1.3 Hz, H_{5'}) ; 2.58 (dq, 1H, ³J = 10.2 Hz, ³J = 6.8 Hz, H₂) ; 1.39-1.44 (m, 1H, H₄) ; 1.44 (s, 3H, H_{9'}) ; 1.39 (s, 3H, H₉) ; 1.21 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₆) ; 1.08 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 174.9 (C₁) ; 98.9 (C₈) ; 73.1 (C₃) ; 66.7 (C₅) ; 51.5 (C₁₀) ; 42.2 (C₂) ; 30.4 (C_{9'}) ; 29.5 (C₉) ; 19.0 (C₄) ; 14.7 (C₇) ; 10.7 (C₆).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 217 [M+H]⁺ ; 234 [M+NH₄]⁺.

(2*S*,3*S*,4*S*)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthylpentanoate de *tert*-butyle



252

$$M = 308.41 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$$

Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (1.6 mL, 11.5 mmol, 2.6 éq) dans 2 mL de THF est introduit à 0°C une solution de *n*-butyllithium (4.85 mL, 10.6 mmol, 2.18 M dans l'hexane, 2.4 éq). Après 1h d'agitation, une solution de l'hydroxyester **149** (1.3 g, 4.4 mmol, 1 éq) dans 3 mL de tétrahydrofurane est ajoutée à - 50°C. La température de la solution est laissée remonter jusqu'à - 15°C sur une période de 2h. De l'hexaméthylphosphotriamide (769 µL, 4.4 mmol, 1.03 éq) et de l'iodométhane (2.47 mL, 39.6 mmol, 9 éq) sont alors ajoutés à - 40°C. La température de la solution est remontée à - 10°C et l'agitation est poursuivie pendant 3h30. Le mélange réactionnel est alors neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis est extrait avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques rassemblées sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet de recueillir 775 mg du composé **252** (Rdt = 57 %) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

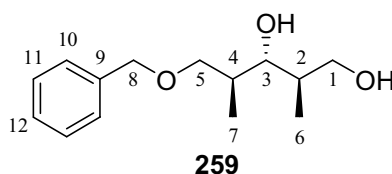
Analyses :

Rf : 0.56 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.17-7.31 (m, 5H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 4.45 (s, 2H, H₈) ; 3.53 (dd, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 7.1 Hz, H₅) ; 3.47 (dd, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 5.2 Hz, H_{5'}) ; 3.41-3.50 (m, 1H, H₃) ; 2.49 (qd, 1H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 5.4 Hz, H₂) ; 1.82-1.94 (m, 1H, H₄) ; 1.40 (s, 9H, H₁₄) ; 1.14 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₆) ; 0.97 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 175.2 (C₁) ; 138.2 (C₉) ; 128.3 (C₁₁) ; 127.5 (C₁₀ et C₁₂) ; 80.7 (C₁₃) ; 77.0 (C₃) ; 73.3 (C₅ ou C₈) ; 73.1 (C₅ ou C₈) ; 43.3 (C₂) ; 36.8 (C₄) ; 28.0 (C₁₄) ; 14.8 (C₆) ; 14.6 (C₇).

(2R,3R,4S)-5-Benzyloxy-2,4-diméthylpentane-1,3-diol



$$M = 238.32 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$$

Mode opératoire :

A une solution de l'hydroxyester **252** (740 mg, 2.4 mmol, 1 éq) dans 32 mL d'éther diéthylique est introduit à 0°C du tétrahydroaluminat de lithium (97 mg, 2.55 mmol, 1.06 éq). Après une nuit d'agitation, le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de sulfite de sodium. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane puis les phases organiques rassemblées sont séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 4/6) permet de recueillir 577 mg du composé **259** (**Rdt quantitatif**) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.36 (Cy/AcOEt 6/4 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 8.1 (c = 1.1 ; CHCl₃) ; litt^[262] : + 2.2 (c = 1.0 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.27-7.37 (m, 5H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 4.51 (d, 1H, ²J = 12.3 Hz, H₈) ; 4.48 (d, 1H, ²J = 12.3 Hz, H₈) ; 3.79 (dd, 1H, ²J = 10.9 Hz, ³J = 3.4 Hz, H₁) ; 3.69 (dd, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 4.1 Hz, H₅) ; 3.61 (dd, 1H, ²J = 10.9 Hz, ³J = 6.2 Hz, H₁) ; 3.51 (dd, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 5.8 Hz, H₅) ; 3.47 (t, 1H, ³J = 6.1 Hz, H₃) ; 1.96-2.08 (m, 1H, H₄) ; 1.83 (sextupletd, 1H, ³J = 6.6 Hz, ³J = 3.4 Hz, H₂) ; 1.00 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₆ ou H₇) ; 0.95 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₆ ou H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 137.5 (C₉) ; 128.4 (C₁₁) ; 127.6 (C₁₀ et C₁₂) ; 82.2 (C₃) ; 74.1 (C₅ ou C₈) ; 73.6 (C₅ ou C₈) ; 66.8 (C₁) ; 37.1 (C₂ ou C₄) ; 35.5 (C₂ ou C₄) ; 14.6 (C₆ ou C₇) ; 14.4 (C₆ ou C₇).

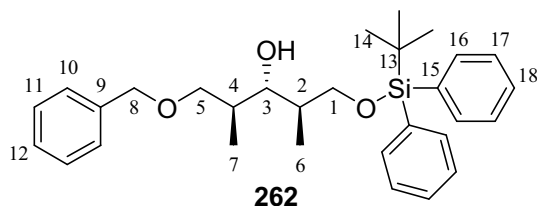
Excès énantiomérique et diastéréoisomérique déterminé par HPLC :

Colonne : Chiralcel AD-H, Eluant: hexane/*iso*-propanol : 95/5, débit = 1 mL/min ;

λ = 215 nm ; t_R = 13.2 min (2*S*,3*S*,4*S*)-diol, 13.9 min (2*R*,3*R*,4*S*)-diol, 16.0 min (2*S*,3*R*,4*S*)-diol, 19.0 min (2*R*,3*S*,4*S*)-diol.

[262] Nakamura, R. ; Tanino K. ; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3579-3582.

(2*R*,3*S*,4*S*)-5-Benzyloxy-1-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2,4-diméthylpentan-3-ol



$$M = 476.72 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du diol **259** (340 mg, 1.43 mmol, 1 éq) dans 1.8 mL de dichlorométhane sont ajoutés à température ambiante de la 4-diméthylaminopyridine (7 mg, 57 μmol , 0.04 éq), de la triéthylamine (229 μL , 1.64 mmol, 1.15 éq) et du chlorure de *tert*-Butyldiphénylsilyle (408 μL , 1.57 mmol, 1.1 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit, puis est neutralisé par une addition d'eau. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet de recueillir 730 mg (**Rdt quantitatif**) de l'alcool monosilylé **262** ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.51 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO_4 ; UV).

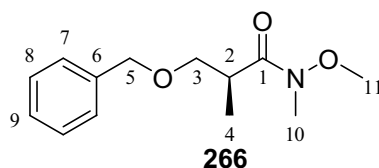
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: - 3.6 ($c = 1.03$; CHCl_3) ; litt^[263] : - 7.3 ($c = 1.1$; CHCl_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.68\text{-}7.78$ (m, 4H, H_{16}) ; $7.27\text{-}7.49$ (m, 11H, $H_{10}, H_{11}, H_{12}, H_{17}$ et H_{18}) ; 4.54 (s, 2H, H_8) ; 3.78 (d, 2H, $^3J = 5.5$ Hz, H_1) ; 3.65 (dd, 1H, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, H_5) ; 3.57 (dd, 1H, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, H_5) ; 3.47 (t, 1H, $^3J = 6.0$ Hz, H_3) ; 2.00-2.11 (m, 1H, H_2 ou H_4) ; 1.90-2.00 (m, 1H, H_2 ou H_4) ; 1.10 (s, 9H, H_{14}) ; 1.02 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, H_6 ou H_7) ; 1.00 (d, 3H, $^3J = 6.7$ Hz, H_6 ou H_7).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 138.9 (C_9) ; 135.6 (C_{16}) ; 134.8 (C_{15}) ; 133.3 (C_{18}) ; 129.7 (C_{17}) ; 128.3 (C_{11}) ; 127.7 (C_{10}) ; 127.5 (C_{12}) ; 79.4 (C_3) ; 73.6 (C_5 ou C_8) ; 73.3 (C_5 ou C_8) ; 67.2 (C_1) ; 37.8 (C_2 ou C_4) ; 36.1 (C_2 ou C_4) ; 26.8 (C_{14}) ; 19.1 (C_{13}) ; 15.1 (C_6 ou C_7) ; 14.6 (C_6 ou C_7).

[263] Paterson, I. ; Norcross, R. D. ; Ward, R. A. ; Romea, P. ; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287-11314.

(2*S*)-3-Benzoyloxy-N-méthoxy-2,N-diméthylpropionamide



$$M = 237.29 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$$

Mode opératoire :

A une solution contenant l'ester benzylé **145** (1.04 g, 5 mmol, 1 éq) et le chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine (756 mg, 7.8 mmol, 1.55 éq) dans 6.5 mL de THF est additionné, à - 80°C, du bromure d'isopropylmagnésium (18.3 mL, 15 mmol, 0.82 M dans THF, 3 éq). Après 30 min d'agitation, la réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie (Cy/AcOEt 6/4) permet d'isoler 905 mg de l'amide **266** (**Rdt = 76 %**) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

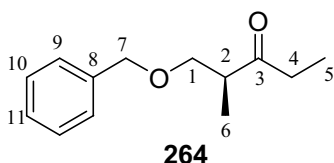
Rf : 0.17 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 4.6 (c = 1.0 ; CHCl₃) ; litt^[263] : + 5.0 (c = 3.9 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.21-7.31 (m, 5H, H₇, H₈ et H₉) ; 4.50 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, H₅) ; 4.43 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, H_{5'}) ; 4.43 (d, 1H, ²J = 8.7 Hz, H₃) ; 3.64 (s, 3H, H₁₁) ; 3.38 (d, 1H, ²J = 8.8 Hz, H_{3'}) ; 3.16-3.19 (m, 1H, H₂) ; 3.15 (s, 3H, H₁₀) ; 1.07 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₄).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 175.7 (C₁) ; 138.3 (C₆) ; 128.2 (C₈) ; 127.4 (C₇ et C₉) ; 73.1 (C₃ ou C₅) ; 72.5 (C₃ ou C₅) ; 61.4 (C₁₁) ; 35.7 (C₂) ; 32.0 (C₁₀) ; 14.1 (C₄).

(2S)-1-Benzoyloxy-2-méthylpentan-3-one



$$M = 206.28 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$$

Mode opératoire :

A une solution de l'amide **266** (905 mg, 3.8 mmol, 1 éq) dans 26 mL de THF est additionné, à 0°C, du bromure d'éthylmagnésium (6.7 mL, 1.7 M dans le THF, 11.4 mmol, 3 éq). Après 35 min d'agitation, la réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie (Cy/AcOEt 8/2) permet d'isoler 666 mg (**Rdt = 85 %**) d'une huile jaune pâle **264**.

Analyses :

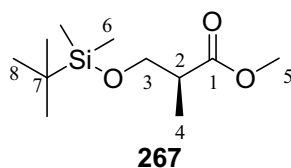
Rf : 0.54 (Cy/AcOEt 75/25 ; KMnO₄ ; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 24.4 (c = 1.0 ; CHCl₃) ; litt^[263] : + 25.8 (c = 8.2 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.24-7.37 (m, 5H, *H*₉, *H*₁₀ et *H*₁₁) ; 4.51 (d, 1H, ²*J* = 12.1 Hz, *H*₇) ; 4.46 (d, 1H, ²*J* = 12.1 Hz, *H*₇) ; 3.63 (dd, 1H, ²*J* = 9.1 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, *H*₁) ; 3.46 (dd, 1H, ²*J* = 9.1 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, *H*₁) ; 2.89 (qd, 1H, ³*J* = 7.1 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, *H*₂) ; 2.52 (q, 2H, ³*J* = 7.2 Hz, *H*₄) ; 1.08 (d, 3H, ³*J* = 7.1 Hz, *H*₆) ; 1.05 (t, 3H, ³*J* = 7.2 Hz, *H*₅).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 213.7 (C₃) ; 138.2 (C₈) ; 128.4 (C₁₀) ; 127.5 (C₉ et C₁₁) ; 73.2 (C₁ ou C₇) ; 72.5 (C₁ ou C₇) ; 46.2 (C₂) ; 35.3 (C₄) ; 13.6 (C₆) ; 7.5 (C₅).

(2*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-2-méthylpropionate de méthyle



$$M = 232.39 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du (*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle (**S**)-**34** (2 mL, 18 mmol, 1 éq) dans 7 mL de DMF, à température ambiante, sont ajoutés de l'imidazole (1.9 g, 28 mmol, 1.55 éq) et du chlorure de *tert*-Butyldiméthylsilyle (3 g, 20 mmol, 1.1 éq). Le mélange réactionnel est agité durant 3h, puis est neutralisé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet de recueillir 4.56 g de l'ester silylé **267** (**Rdt = quantitatif**) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.86 (Cy/AcOEt 97/3 ; KMnO₄).

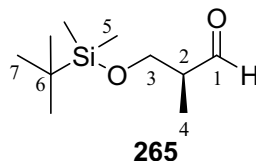
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: + 18.2 (c = 1.0 ; CHCl₃) ; litt^[264] : + 18.8 (c = 1.0 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.77 (dd, 1H, ²J = 9.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, H₃) ; 3.67 (s, 3H, H₅) ; 3.64 (dd, 1H, ²J = 9.7 Hz, ³J = 6.0 Hz, H_{3'}) ; 2.65 (sextuplet, 1H, ³J = 6.9 Hz, H₂) ; 1.13 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₄) ; 0.87 (s, 9H, H₈) ; 0.03 (s, 6H, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 175.5 (C₁) ; 65.2 (C₃) ; 51.5 (C₅) ; 42.5 (C₂) ; 25.8 (C₈) ; 18.2 (C₇) ; 13.4 (C₄) ; -5.5 (C₆).

[264] Kalesse, M. ; Chary, K. P. ; Quitschalle, M. ; Burzlaff, A. ; Kasper, C. ; Scheper, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129-1136.

(2*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-2-méthylpropionaldéhyde



$$M = 202.37 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'ester silylé **267** (4.5 g, 19 mmol, 1 éq) dans 130 mL de dichlorométhane, à - 90°C, est ajoutée une solution de DIBAL-H (20 mL, 1.0 M dans le toluène, 20 mmol, 1.05 éq). Le mélange réactionnel est agité durant 30 min, puis 20 mL de DIBAL-H sont rajoutés. Après 1h, 80 mL d'acétone sont ajoutés et la température est laissée remonter à l'ambiante. Le milieu est alors neutralisé par une solution d'acide L-tartrique (1M), extrait avec du dichlorométhane et lavé avec de l'eau. Les phases organiques sont rassemblées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet de recueillir 1.56 g de l'aldéhyde **265** (Rdt = 40 %) et 2.28 g de l'alcool **268** (Rdt = 58 %) ayant tous deux l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.56 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : + 37.4 (c = 1.2 ; CHCl₃) ; litt^[265] énantiomère (2*R*) : - 36.6 (c = 1.1 ; CHCl₃).

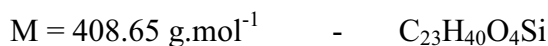
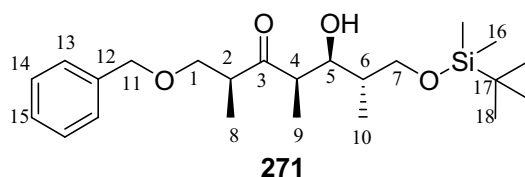
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.74 (d, 1H, ³J = 1.6 Hz, H₁) ; 3.86 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J = 5.3 Hz, H₃) ; 3.80 (dd, 1H, ²J = 10.2 Hz, ³J = 6.3 Hz, H_{3'}) ; 2.46-2.59 (m, 1H, H₂) ; 1.09 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₄) ; 0.88 (s, 9H, H₇) ; 0.05 (s, 6H, H₅).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 204.7 (C₁) ; 63.4 (C₃) ; 48.8 (C₂) ; 25.8 (C₇) ; 18.2 (C₆) ; 10.3 (C₄) ; -5.6 (C₅).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 203 [M+H]⁺ ; 220 [M+NH₄]⁺.

[265] Guindon, Y. ; Murtagh, L. ; Caron, V. ; Landry, S. R. ; Jung, G. ; Bencheqroun, M. ; Faucher, A.-M. ; Guérin B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5427-5437.

(2*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benzoyloxy-7-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-hydroxy-2,4,6-triméthylheptan-3-one



Mode opératoire :

A une solution de la cétone **264** (624 mg, 3 mmol, 1 éq) dans 9.5 mL de dichlorométhane sont ajoutés, à - 78°C, du tétrachlorure de titane (3.63 mL, 1M dans le dichlorométhane, 3.63 mmol, 1.2 éq) puis 2 min après de la diisopropyléthylamine (750 µL, 4.54 mmol, 1.5 éq). Le mélange réactionnel, ayant pris une teinte rouge, est agité 1h30 à - 78°C. Une solution de l'aldéhyde **265** (700 mg, 3.46 mmol, 1.14 éq) dans 9.5 mL de dichlorométhane est ensuite additionnée à la même température. Après une nouvelle heure d'agitation à - 78°C, l'aldéhyde ayant été totalement consommé, la réaction est stoppée par l'addition de 70 mL d'une solution tampon phosphate de pH 7. Les deux phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane puis les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont alors extraites avec de l'éther diéthylique puis les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases aqueuses sont de nouveau extraites avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet de recueillir 960 mg d'un mélange inséparable contenant **60 %** d'hydroxycétone **271** et **40 %** de la cétone **264** ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

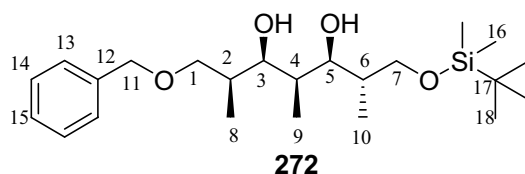
Analyses :

Rf : 0.47 (Cy/AcOEt 85/15 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.26-7.37 (m, 5H, H₁₃, H₁₄ et H₁₅) ; 4.48 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, H₁₁) ; 4.43 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, H_{11'}) ; 3.92 (dd, 1H, ³J = 8.6 Hz, ³J = 3.3 Hz, H₇) ; 3.70 (dd, 1H, ²J = 9.8 Hz, ³J = 5.1 Hz, H₁) ; 3.66 (t, 1H, ³J = 8.2 Hz, H₅) ; 3.62 (dd, 1H, ²J = 9.8 Hz, ³J = 4.7 Hz, H_{1'}) ; 3.44 (dd, 1H, ²J = 8.6 Hz, ³J = 5.2 Hz, H_{7'}) ; 3.12-3.22 (m, 1H, H₂) ; 2.78 (qd, 1H, ³J = 7.0 Hz, ³J = 3.3 Hz, H₄) ; 1.64-1.76 (m, 1H, H₆) ; 1.11 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈ ou H₉) ; 1.05 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₈ ou H₉) ; 0.89 (s, 9H, H₁₈) ; 0.87 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₁₀) ; 0.04 (s, 6H, H₁₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 217.1 (C₃) ; 137.7 (C₁₂) ; 128.4 (C₁₄) ; 127.7 (C₁₃ et C₁₅) ; 73.5 (C₁ ou C₁₁) ; 73.2 (C₁ ou C₁₁) ; 73.1 (C₅) ; 66.3 (C₇) ; 49.0 (C₂ ou C₄) ; 44.2 (C₂ ou C₄) ; 37.3 (C₆) ; 25.9 (C₁₈) ; 18.2 (C₁₇) ; 14.0 (C₈ ou C₉) ; 13.6 (C₈ ou C₉) ; 8.5 (C₁₀) ; -5.6 (C₁₆) .

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-1-Benzoyloxy-7-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-2,4,6-triméthylheptane-3,5-diol



$$M = 410.66 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

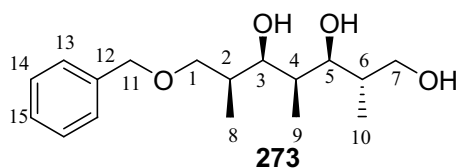
A une solution de 760 mg du mélange contenant l'hydroxycétone **271** et la cétone **266** dans 47.5 mL de THF, à - 90°C, est ajoutée une solution de DIBAL-H (5.6 mL, 1.0 M dans le THF, 5.6 mmol). Le mélange réactionnel est agité durant 3h, puis 560 µL de DIBAL-H sont rajoutés. Après 30 min, de l'acétone est additionnée et la température est laissée remonter à l'ambiante. Le milieu est alors neutralisé par une solution d'acide L-tartrique (1M), extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous vide. Un brut réactionnel comportant 735 mg d'un mélange inséparable constitué du diol **272** et du 1-benzyloxy-2-méthyl-pentan-3-ol est alors obtenu.

Analyses :

Rf : 0.33 (Cy/AcOEt 85/15 ; KMnO₄ ; UV).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 411 [M+H]⁺ .

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-Benzyloxy-2,4,6-triméthylheptane-3,5,7-triol



$$M = 296.40 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$$

Mode opératoire :

A 735 mg du mélange inséparable composé du diol **272** et du 1-benzyloxy-2-méthyl-pentan-3-ol préalablement dissous dans 12 mL de THF est ajoutée à 0°C une solution de fluorure de tétrabutylammonium (2.7 mL, 1 M dans le THF, 2.7 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 2h puis 0.5 mL de fluorure de tétrabutylammonium est de nouveau ajouté. Après deux nouvelles heures d'agitation, la réaction est arrêtée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique puis les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 3/7) permet de recueillir 400 mg du triol **273** ayant l'aspect d'une huile jaune pâle et d'éliminer le 1-benzyloxy-2-méthyl-pentan-3-ol. Le rendement pour ces trois étapes est ainsi de **56 %**.

Analyses :

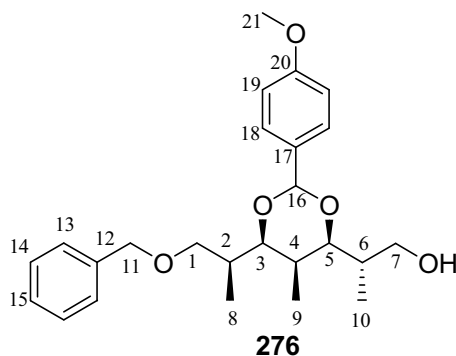
Rf : 0.24 (Cy/AcOEt 25/75 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 8.6 (c = 0.94 ; CHCl₃) ; litt^[263] : + 9.3 (c = 2.3 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.25-7.35 (m, 5H, H₁₃, H₁₄ et H₁₅) ; 4.50 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, H₁₁) ; 4.45 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, H_{11'}) ; 3.77 (dd, 1H, ³J = 6.7 Hz, ³J = 3.1 Hz, H₃ ou H₅) ; 3.54-3.70 (m, 6H, H₃ ou H₅, 3OH et H₁) ; 3.43 (d, 2H, ³J = 5.0 Hz, H₇) ; 1.74-2.04 (m, 3H, H₂, H₄ et H₆) ; 1.06 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₈ ou H₁₀) ; 0.95 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈ ou H₁₀) ; 0.71 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 138.1 (C₁₂) ; 128.5 (C₁₄) ; 127.6 (C₁₅) ; 127.5 (C₁₃) ; 82.6 (C₃ ou C₅) ; 79.4 (C₃ ou C₅) ; 74.1 (C₁ ou C₁₁) ; 73.4 (C₁ ou C₁₁) ; 69.1 (C₇) ; 37.3 (C₂, C₄ ou C₆) ; 36.8 (C₂, C₄ ou C₆) ; 36.4 (C₂, C₄ ou C₆) ; 13.4 (C₈ ou C₁₀) ; 13.2 (C₈ ou C₁₀) ; 5.5 (C₉).

(2*S*,4'*S*,5'*R*,6'*R*,1''*S*)-2-[6'-(2''-Benzyloxy-1''-méthyléthyl)-2'-(*para*-méthoxyphényl)-5'-méthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]-propan-1-ol



$$M = 414.53 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$$

Mode opératoire :

A une solution du triol **273** (40 mg, 0.15 mmol, 1 éq) dans 1.75 mL de DMF sont introduits du *para*-anisaldehydediméthyl acétal (27 μL , 0.16 mmol, 1.1 éq) et de l'acide camphorsulfonique (2.7 mg, 11 μmol , 0.08 éq). Après 19 h d'agitation à température ambiante, la réaction est arrêtée par l'ajout de 5 mL d'un mélange pentane/dichlorométhane 10/1. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases aqueuses sont ensuite extraites avec un mélange pentane/dichlorométhane 10/1, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie (Cy/AcOEt 6/4) permet de recueillir 53 mg d'un mélange contenant le *para*-anisaldéhyde, l'acétal **276** et l'acétal **274**.

Analyses :

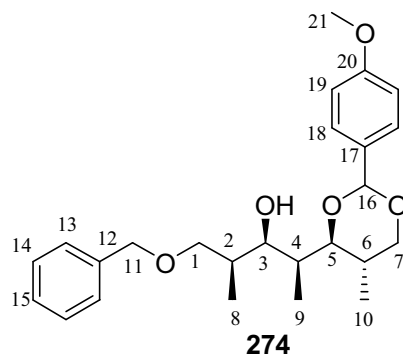
Rf : 0.48 (Cy/AcOEt 4/6 ; KMnO_4 ; UV).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: + 11.9 ($c = 0.84$; CHCl_3).

RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) : $\delta = 7.52$ (d, 2H, $^2J = 8.6$ Hz, H_{18}) ; 7.07-7.27 (m, 5H, H_{13} , H_{14} et H_{15}) ; 6.78 (d, 2H, $^2J = 8.6$ Hz, H_{19}) ; 5.41 (s, 1H, H_{16}) ; 4.30 (d, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, H_{11}) ; 4.20 (d, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, $H_{11'}$) ; 3.69 (dd, 1H, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, H_3 ou H_5) ; 3.64 (m, 1H, H_3 ou H_5) ; 3.59 (dd, 1H, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, H_1) ; 3.47 (dd, 1H, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, $H_{1'}$) ; 3.25 (s, 3H, H_{21}) ; 3.20 (dd, 1H, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, H_7) ; 3.13 (dd, 1H, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, H_7') ; 2.20-2.30 (m, 1H, OH) ; 1.89-2.09 (m, 2H, H_2 et H_4) ; 1.55-1.64 (m, 1H, H_6) ; 1.26 (d, 3H, $^3J = 6.7$ Hz, H_8 ou H_{10}) ; 1.00 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, H_8 ou H_{10}) ; 0.63 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) : 160.3 (C_{20}) ; 138.9 (C_{12}) ; 132.0 (C_{17}) ; 128.5 (C_{14}) ; 127.7 (C_{13} , C_{15} et C_{18}) ; 113.7 (C_{19}) ; 101.9 (C_{16}) ; 85.5 (C_3 ou C_5) ; 83.8 (C_3 ou C_5) ; 73.3 (C_1 ou C_{11}) ; 71.7 (C_1 ou C_{11}) ; 66.3 (C_7) ; 54.6 (C_{21}) ; 36.8 (C_2 , C_4 ou C_6) ; 35.4 (C_2 , C_4 ou C_6) ; 31.4 (C_2 , C_4 ou C_6) ; 14.9 (C_8 ou C_{10}) ; 11.9 (C_8 ou C_{10}) ; 6.4 (C_9).

(2*S*,3*R*,4*S*,4'*R*,5'*S*)-1-Benzoyloxy-4-[2'-(*para*-méthoxyphényl)-5'-méthyl-[1',3']dioxan-4'-yl]-2-méthylpentan-3-ol



$$M = 414.53 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$$

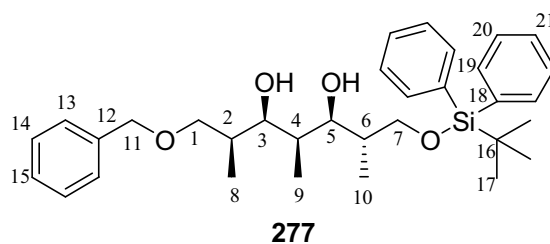
Analyses :

Rf : 0.61 (Cy/AcOEt 6/4 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ = 7.24 (d, 2H, ²J = 8.8 Hz, H₁₈) ; 7.04-7.18 (m, 5H, H₁₃, H₁₄ et H₁₅) ; 6.75 (d, 2H, ²J = 8.8 Hz, H₁₉) ; 5.32 (s, 1H, H₁₆) ; 4.36 (d, 1H, ²J = 12.3 Hz, H₁₁) ; 4.29 (d, 1H, ²J = 12.3 Hz, H_{11'}) ; 3.99 (t, 1H, ³J = 5.2 Hz, H₃ ou H₅) ; 3.89 (dd, 1H, ²J = 11.1 Hz, ³J = 4.7 Hz, H₁) ; 3.10-3.38 (m, 4H, H₁, H₇ et H₃ ou H₅) ; 3.25 (s, 3H, H₂₁) ; 1.82-2.10 (m, 3H, H₂, H₄ et H₆) ; 1.21 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₈ ou H₉) ; 1.16 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₈ ou H₉) ; 0.33 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 164.6 (C₂₀) ; 138.4 (C₁₂) ; 132.0 (C₁₇) ; 128.4 (C₁₄) ; 127.6 (C₁₃, C₁₅ et C₁₈) ; 114.3 (C₁₉) ; 101.1 (C₁₆) ; 87.2 (C₅) ; 77.3 (C₃) ; 74.4 (C₁, C₇ ou C₁₁) ; 73.1 (C₁, C₇ ou C₁₁) ; 72.7 (C₁, C₇ ou C₁₁) ; 55.6 (C₂₁) ; 35.8 (C₂, C₄ ou C₆) ; 35.7 (C₂, C₄ ou C₆) ; 30.4 (C₂, C₄ ou C₆) ; 12.6 (C₈ ou C₉) ; 12.0 (C₈ ou C₉) ; 7.5 (C₁₀).

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-1-Benzoyloxy-7-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2,4,6-triméthylheptane-3,5-diol



$$M = 534.80 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du triol **273** (366 mg, 1.23 mmol, 1 éq) dans 1.8 mL de dichlorométhane sont ajoutés à température ambiante de la 4-diméthylaminopyridine (6 mg, 49 μmol , 0.04 éq), de la triéthylamine (197 μL , 1.41 mmol, 1.15 éq) et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (351 μL , 1.35 mmol, 1.1 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit, puis est neutralisé avec l'ajout d'eau. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'isoler 35 mg du diol **278** (Rdt = 5 %) et 625 mg du diol **277** (Rdt = 95 %) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

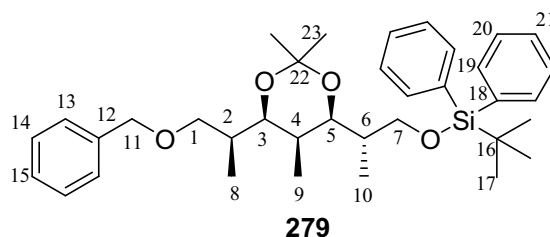
Rf : 0.35 (Cy/AcOEt 4/6 ; KMnO_4 ; UV).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: + 14.4 ($c = 0.98$; CHCl_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.66\text{-}7.72$ (m, 4H, H_{19}) ; $7.38\text{-}7.50$ (m, 6H, H_{20} et H_{21}) ; $7.27\text{-}7.34$ (m, 5H, H_{13} , H_{14} et H_{15}) ; 4.52 (d, 1H, $^2J = 12.1$ Hz, H_{11}) ; 4.48 (d, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, $H_{11'}$) ; 3.80-3.90 (s large, 2H, OH) ; 3.74-3.84 (m, 3H, H_1 et H_3 ou H_5) ; 3.65 (dd, 1H, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, H_3 ou H_5) ; 3.46 (d, 2H, $^3J = 4.9$ Hz, H_7) ; 1.97-2.06 (m, 1H, H_2 , H_4 ou H_6) ; 1.87-1.96 (m, 1H, H_2 , H_4 ou H_6) ; 1.74-1.84 (m, 1H, H_2 , H_4 ou H_6) ; 1.11 (d, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, H_8 ou H_{10}) ; 1.07 (s, 9H, H_{17}) ; 0.99 (d, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, H_8 ou H_{10}) ; 0.65 (d, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 138.4 (C_{12}) ; 135.5 (C_{19}) ; 132.6 (C_{18}) ; 129.9 (C_{21}) ; 128.3 (C_{14}) ; 127.8 (C_{20}) ; 127.4 (C_{13} et C_{15}) ; 81.2 (C_3 ou C_5) ; 78.5 (C_3 ou C_5) ; 74.3 (C_1 ou C_{11}) ; 73.2 (C_1 ou C_{11}) ; 70.3 (C_7) ; 37.4 (C_2 , C_4 ou C_6) ; 36.5 (C_2 , C_4 ou C_6) ; 36.3 (C_2 , C_4 ou C_6) ; 26.8 (C_{17}) ; 18.2 (C_{16}) ; 13.3 (C_8 ou C_{10}) ; 12.7 (C_8 ou C_{10}) ; 5.8 (C_9).

(2*S*,4'*S*,5'*S*,6'*R*,1''*S*)-2-{6'-(2''-Benzyloxy-1''-méthyléthyl)-2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-propoxy-*tert*-butyldiphénylsilane



$$M = 574.87 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

Dans un ballon contenant le diol **277** (605 mg, 1.13 mmol, 1 éq) sont introduits 13 mL de dichlorométhane, 13 mL de 2,2-diméthoxypropane et de l'acide *para*-toluènesulfonique (28 mg, 0.11 mmol, 0.1 éq). Après 2h30 d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (CH₂Cl₂ pur) permet d'isoler 580 mg de l'acétonide **279** (Rdt = 89 %) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

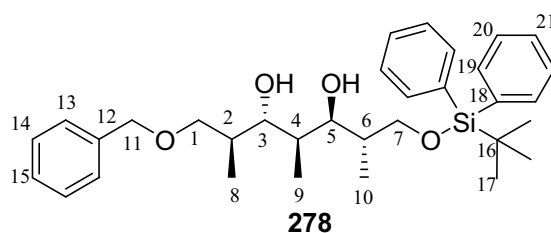
Rf : 0.40 (CH₂Cl₂ pur ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 11.2 (c = 1.02 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ = 7.67-7.75 (m, 4H, H₁₉) ; 6.95-7.18 (m, 11H, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₂₀ et H₂₁) ; 4.21 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, H₁₁) ; 4.11 (d, 1H, ²J = 12.2 Hz, H_{11'}) ; 3.90 (dd, 1H, ³J = 9.4 Hz, ³J = 4.8 Hz, H₃ ou H₅) ; 3.72 (d, 1H, ³J = 10.0 Hz, H₃ ou H₅) ; 3.65 (d, 1H, ³J = 8.9 Hz, H₁) ; 3.63 (d, 1H, ³J = 8.9 Hz, H_{1'}) ; 3.11 (d, 1H, ³J = 9.5 Hz, H₇) ; 3.06 (d, 1H, ³J = 9.5 Hz, H_{7'}) ; 1.83-1.95 (m, 1H, H₂, H₄ ou H₆) ; 1.63-1.74 (m, 1H, H₂, H₄ ou H₆) ; 1.44-1.52 (m, 1H, H₂, H₄ ou H₆) ; 1.37 (s, 3H, H₂₃) ; 1.25 (s, 3H, H_{23'}) ; 1.13 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀) ; 1.09 (s, 9H, H₁₇) ; 0.88 (d, 3H, ³J = 6.7 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀) ; 0.86 (d, 3H, ³J = 6.4 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 139.2 (C₁₂) ; 136.1 (C₁₉) ; 134.5 (C₁₈) ; 129.9 (C₂₁) ; 128.7 (C₁₄) ; 127.8 (C₂₀) ; 127.7 (C₁₃ et C₁₅) ; 99.0 (C₂₂) ; 76.6 (C₃ ou C₅) ; 73.8 (C₃ ou C₅) ; 73.3 (C₁ ou C₁₁) ; 71.9 (C₁ ou C₁₁) ; 65.5 (C₇) ; 37.5 (C₂, C₄ ou C₆) ; 35.7 (C₂, C₄ ou C₆) ; 31.4 (C₂, C₄ ou C₆) ; 30.4 (C₂₃) ; 27.2 (C₁₇) ; 19.9 (C_{23'}) ; 19.7 (C₁₆) ; 15.2 (C₈ ou C₁₀) ; 12.7 (C₈ ou C₁₀) ; 5.5 (C₉).

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-1-Benzoyloxy-7-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2,4,6-triméthylheptane-3,5-diol



$M = 534.80 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$

Analyses :

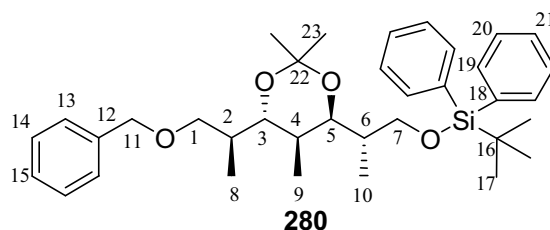
Rf : 0.50 (Cy/AcOEt 85/15 ; KMnO_4 ; UV).

$[\alpha]_{\text{D}}$: + 5.8 ($c = 2.9$; CHCl_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.65\text{-}7.72$ (m, 4H, H_{19}) ; $7.35\text{-}7.45$ (m, 6H, H_{20} et H_{21}) ; $7.27\text{-}7.37$ (m, 5H, H_{13} , H_{14} et H_{15}) ; 4.55 (s, 2H, H_{11}) ; 3.97 (d, 1H, $^3J = 9.5$ Hz, H_3 ou H_5) ; 3.76 (d, 2H, $^3J = 6.0$ Hz, H_1) ; 3.66 (dd, 1H, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, H_7) ; 3.60 (dd, 1H, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, H_7) ; 3.50 (dd, 1H, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, H_3 ou H_5) ; 2.08-2.20 (m, 1H, H_2 , H_4 ou H_6) ; 1.74-1.92 (m, 2H, H_2 , H_4 et/ou H_6) ; 1.07 (d, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, H_8 ou H_{10}) ; 1.08 (s, 9H, H_{17}) ; 0.90 (d, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, H_8 ou H_{10}) ; 0.78 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, H_9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 138.0 (C_{12}) ; 135.6 (C_{19}) ; 133.4 (C_{18}) ; 129.7 (C_{21}) ; 128.4 (C_{14}) ; 127.8 (C_{20}) ; 127.7 (C_{13} et C_{15}) ; 80.8 (C_3 ou C_5) ; 75.3 (C_3 ou C_5) ; 74.1 (C_1 ou C_{11}) ; 73.5 (C_1 ou C_{11}) ; 68.5 (C_7) ; 38.0 (C_2 , C_4 ou C_6) ; 36.6 (C_2 , C_4 ou C_6) ; 34.7 (C_2 , C_4 ou C_6) ; 26.9 (C_{17}) ; 19.2 (C_{16}) ; 14.0 (C_8 ou C_{10}) ; 13.0 (C_8 ou C_{10}) ; 10.5 (C_9).

(2*S*,4'*S*,5'*S*,6'*S*,1''*S*)-2-{6'-(2''-Benzyloxy-1''-méthyléthyl)-2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-propoxy-*tert*-butyldiphénylsilane



$$M = 574.87 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du diol **278** (55 mg, 0.1 mmol, 1 éq) dans 1.25 mL de dichlorométhane sont introduits 1.25 mL de 2,2-diméthoxypropane et une pointe de spatule d'APTS. Après 1h30 d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (CH₂Cl₂ pur) permet d'isoler 46 mg de l'acétonide **280** (**Rdt = 78 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

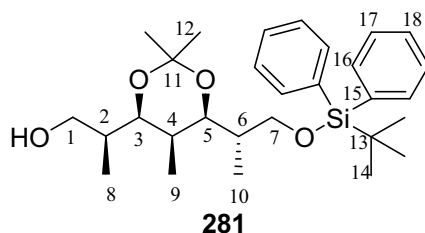
Rf : 0.43 (CH₂Cl₂ pur ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 13.2 (c = 2.3 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ = 7.65-7.75 (m, 4H, H₁₉) ; 6.94-7.23 (m, 11H, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₂₀ et H₂₁) ; 4.27 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, H₁₁) ; 4.21 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, H_{11'}) ; 3.81 (dd, 1H, ²J = 9.8 Hz, ³J = 3.6 Hz, H₁) ; 3.76 (dd, 1H, ²J = 9.8 Hz, ³J = 5.6 Hz, H_{1'}) ; 3.64 (dd, 1H, ³J = 10.7 Hz, ³J = 3.9 Hz, H₃ ou H₅) ; 3.49 (dd, 1H, ²J = 9.0 Hz, ³J = 5.0 Hz, H₇) ; 3.29 (dd, 1H, ³J = 9.0 Hz, ³J = 6.8 Hz, H_{7'}) ; 3.22 (t, 1H, ³J = 6.0 Hz, H₃ ou H₅) ; 1.87-1.96 (m, 1H, H₂, H₄ ou H₆) ; 1.75-1.85 (m, 1H, H₂, H₄ ou H₆) ; 1.64-1.74 (m, 1H, H₂, H₄ ou H₆) ; 1.18 (s, 3H, H₂₃) ; 1.16 (s, 3H, H_{23'}) ; 1.09 (s, 9H, H₁₇) ; 0.97 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀) ; 0.85 (d, 3H, ³J = 6.7 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀) ; 0.74 (d, 3H, ³J = 6.7 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 139.5 (C₁₂) ; 136.2 (C₁₉) ; 134.5 (C₁₈) ; 129.8 (C₂₁) ; 128.4 (C₁₄) ; 127.8 (C₂₀) ; 127.7 (C₁₃ et C₁₅) ; 100.5 (C₂₂) ; 77.1 (C₃ ou C₅) ; 73.3 (C₁ ou C₁₁) ; 72.5 (C₁ ou C₁₁) ; 70.1 (C₃ ou C₅) ; 66.0 (C₇) ; 38.6 (C₂, C₄ ou C₆) ; 36.2 (C₂, C₄ ou C₆) ; 35.3 (C₂, C₄ ou C₆) ; 27.3 (C₁₇) ; 25.9 (C₂₃) ; 23.6 (C_{23'}) ; 19.2 (C₁₆) ; 14.0 (C₈ ou C₁₀) ; 13.0 (C₈ ou C₁₀) ; 10.5 (C₉).

(2*S*,4'*S*,5'*S*,6'*R*,1''*S*)-2-{6'-[2''-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-1''-méthyléthyl]-2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-propan-1-ol



$$M = 484.74 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **279** (580 mg, 1.0 mmol, 1 équ) dans le THF dégazé (5 mL) est ajouté du palladium sur charbon à 5 % (160 mg, 1.5 mmol, 1.5 équ). Le milieu réactionnel est soumis à trois purges vide/dihydrogène puis est laissé sous 1 bar de dihydrogène pendant 3h30. La réaction n'étant pas terminée, 100 mg de palladium sur charbon à 5 % est rajouté. Après 1h30 d'agitation, la solution est filtrée sur célite et rincée avec du dichlorométhane. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite et conduit après une purification par chromatographie éclair (CH₂Cl₂ pur) à 440 mg de l'alcool **281** (Rdt = 90 %) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

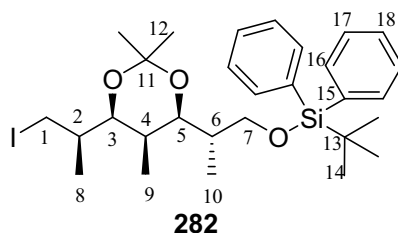
Rf : 0.35 (CH₂Cl₂ pur ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 8.8 (c = 0.5 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ = 7.72-7.85 (m, 4H, H₁₆) ; 7.17-7.30 (m, 6H, H₁₇ et H₁₈) ; 3.98 (dd, 1H, ²J = 9.5 Hz, ³J = 4.9 Hz, H₃ ou H₅) ; 3.80 (dd, 1H, ³J = 10.0 Hz, ³J = 1.9 Hz, H₇) ; 3.75 (dd, 1H, ²J = 9.5 Hz, ³J = 2.6 Hz, H₇) ; 3.64 (dd, 1H, ³J = 9.4 Hz, ³J = 1.9 Hz, H₃ ou H₅) ; 3.25 (dd, 1H, ²J = 10.7 Hz, ³J = 4.4 Hz, H₁) ; 3.20 (dd, 1H, ²J = 10.7 Hz, ³J = 5.4 Hz, H₁) ; 1.68-1.96 (m, 2H, H₂, H₄ et/ou H₆) ; 1.52-1.62 (m, 1H, H₂, H₄ ou H₆) ; 1.46 (s, 3H, H₁₂) ; 1.34 (s, 3H, H₁₂) ; 1.18 (s, 9H, H₁₄) ; 1.09 (d, 3H, ³J = 6.7 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀) ; 0.97 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀) ; 0.93 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 136.1 (C₁₆) ; 134.5 (C₁₅) ; 129.9 (C₁₈) ; 127.8 (C₁₇) ; 99.0 (C₁₁) ; 76.2 (C₃ ou C₅) ; 73.7 (C₃ ou C₅) ; 65.5 (C₇) ; 64.0 (C₁) ; 37.5 (C₂, C₄ ou C₆) ; 37.3 (C₂, C₄ ou C₆) ; 31.3 (C₂, C₄ ou C₆) ; 30.4 (C₁₂) ; 27.2 (C₁₄) ; 19.9 (C₁₂) ; 19.6 (C₁₃) ; 14.3 (C₈ ou C₁₀) ; 12.7 (C₈ ou C₁₀) ; 5.5 (C₉).

(2*S*,4'*S*,5'*R*,6'*S*,1''*R*)-2-{6'-(2''-iodo-1''-méthyléthyl)-2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-propoxy-*tert*-Butyldiphénylsilane



$$M = 594.64 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{IO}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **281** (450 mg, 0.93 mmol, 1 éq) dans 10.8 mL d'un mélange d'éther diéthylique/acétonitrile 3/1 sont successivement ajoutés, à 0°C, de l'imidazole (199 mg, 2.93 mmol, 3.15 éq), de la triphénylphosphine (414 mg, 1.58 mmol, 1.7 éq) et du diiode (405 mg, 1.59 mmol, 1.7 éq). Le mélange réactionnel est neutralisé après 45 min de réaction par une solution saturée de thiosulfate de sodium puis est extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet d'isoler 508 mg du composé iodé **282** (**Rdt = 92 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

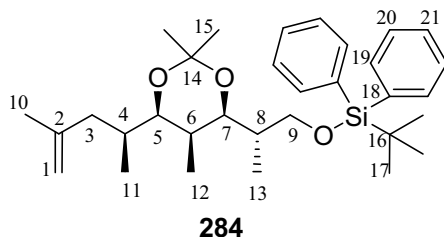
Rf : 0.75 (Cy/AcOEt 95/5 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 2.3 (c = 1.0 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ = 7.72-7.82 (m, 4H, H₁₆) ; 7.18-7.28 (m, 6H, H₁₇ et H₁₈) ; 3.93 (dd, 1H, ³J = 9.5 Hz, ³J = 5.1 Hz, H₃ ou H₅) ; 3.76 (dd, 2H, ²J = 9.8 Hz, ³J = 1.9 Hz, H₇) ; 3.44 (dd, 1H, ³J = 8.9 Hz, ³J = 1.7 Hz, H₃ ou H₅) ; 2.76 (dd, 1H, ²J = 10.0 Hz, ³J = 2.8 Hz, H₁) ; 2.64 (dd, 1H, ²J = 10.0 Hz, ³J = 5.8 Hz, H₁) ; 1.68-1.96 (m, 1H, H₂, H₄ ou H₆) ; 1.42-1.49 (m, 1H, H₂, H₄ ou H₆) ; 1.40 (s, 3H, H₁₂) ; 1.27 (s, 3H, H₁₂) ; 1.18 (s, 9H, H₁₄) ; 1.15-1.25 (m, 1H, H₂, H₄ ou H₆) ; 1.06 (d, 3H, ³J = 6.2 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀) ; 0.96 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀) ; 0.78 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₈, H₉ ou H₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 136.1 (C₁₆) ; 134.4 (C₁₅) ; 129.9 (C₁₈) ; 127.8 (C₁₇) ; 99.2 (C₁₁) ; 78.0 (C₃ ou C₅) ; 73.6 (C₃ ou C₅) ; 65.4 (C₇) ; 37.4 (C₂, C₄ ou C₆) ; 34.9 (C₂, C₄ ou C₆) ; 30.3 (C₂, C₄ ou C₆) ; 30.2 (C₁₂) ; 27.2 (C₁₄) ; 19.7 (C₁₂) ; 19.6 (C₁₃) ; 18.0 (C₈ ou C₁₀) ; 12.6 (C₈ ou C₁₀) ; 12.3 (C₁) ; 5.0 (C₉).

(2*S*,4'*S*,5'*S*,6'*R*,1''*S*)-2-{6'-(1'',3'''-diméthylbut-3'''-ényl)-2',2',5'-triméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-propoxy-*tert*-Butyldiphénylesilane



$$M = 508.81 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

Une solution du composé iodé **282** (50 mg, 85 μmol , 1 éq) dans le THF (1 mL) est ajouté à du iodure de cuivre (39 mg, 190 μmol , 2.4 éq). Cette suspension est alors amenée à -50°C puis une solution de bromure d'isopropénylmagnésium (1.6 mL, 0.81 mmol, 0.5 M dans le THF, 9.6 éq) est additionnée à cette température. La solution est agitée pendant 1h45, la température remontant progressivement vers l'ambiante et la couleur passant du jaune au noir. La réaction terminée, elle est neutralisée par une solution de chlorure d'ammonium puis la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie éclair (Cy puis Cy/AcOEt 98/2) permet d'isoler 39 mg d'un mélange constitué notamment de l'oléfine **284** sous la forme d'une huile jaune pâle.

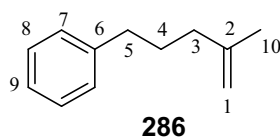
Analyses :

Rf : 0.65 (Cy/AcOEt 97/3 ; KMnO_4 ; UV).

RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) : δ = 7.74-7.88 (m, 4H, H_{19}) ; 7.18-7.28 (m, 6H, H_{20} et H_{21}) ; 4.81 (d, 2H, $^2J = 17.3 \text{ Hz}$, H_1) ; 4.06 (dd, 1H, $^2J = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J = 4.6 \text{ Hz}$, H_5 ou H_7) ; 3.82 (dd, 1H, $^3J = 9.9 \text{ Hz}$, $^3J = 1.9 \text{ Hz}$, H_5 ou H_7) ; 3.75 (dd, 1H, $^2J = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J = 2.7 \text{ Hz}$, H_9) ; 3.30 (dd, 1H, $^2J = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J = 1.9 \text{ Hz}$, H_9) ; 2.00 (dd, 1H, $^2J = 13.1 \text{ Hz}$, $^3J = 2.2 \text{ Hz}$, H_3) ; 1.60-1.90 (m, 4H, H_3 , H_4 , H_6 et H_8) ; 1.58 (s, 3H, H_{10}) ; 1.50 (s, 3H, H_{15}) ; 1.38 (s, 3H, $H_{15'}$) ; 1.24 (s, 9H, H_{17}) ; 1.02 (d, 3H, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, H_{11} , H_{12} ou H_{13}) ; 0.98 (d, 3H, $^3J = 6.9 \text{ Hz}$, H_{11} , H_{12} ou H_{13}) ; 0.91 (d, 3H, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, H_{11} , H_{12} ou H_{13}).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) : 143.9 (C_2) ; 136.1 (C_{19}) ; 134.4 (C_{18}) ; 129.8 (C_{21}) ; 127.9 (C_{20}) ; 112.5 (C_1) ; 98.9 (C_{11}) ; 78.8 (C_5 ou C_7) ; 73.6 (C_5 ou C_7) ; 65.4 (C_9) ; 40.1 (C_3) ; 37.5 (C_4 , C_6 ou C_8) ; 32.4 (C_4 , C_6 ou C_8) ; 30.7 (C_4 , C_6 ou C_8) ; 30.4 (C_{15}) ; 27.2 (C_{17}) ; 21.8 (C_{10}) ; 19.9 (C_{15}) ; 19.6 (C_{16}) ; 16.1 (C_{11} ou C_{13}) ; 12.7 (C_{11} ou C_{13}) ; 4.9 (C_{12}).

(4-Méthylpent-4-ène)-benzène



$$M = 160.13 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{12}\text{H}_{16}$$

Mode opératoire :

Une solution du (3-Iodopropyl)-benzène (100 mg, 0.41 mmol, 1 éq) dans le THF (2 mL) est ajouté à du iodure de cuivre (185 mg, 0.98 mmol, 2.4 éq). Cette suspension est alors amenée à - 50°C puis une solution de bromure d'isopropénylmagnésium (7.8 mL, 3.9 mmol, 0.5 M dans le THF, 9.6 éq) est additionnée à cette température. La solution est agitée pendant 1h10, la température remontant progressivement vers l'ambiante et la couleur passant du jaune au noir. La réaction terminée, elle est neutralisée par une solution de chlorure d'ammonium puis la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie éclair (Cy pur) permet d'isoler 64 mg de l'oléfine **286** (**Rdt = 98 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

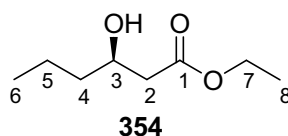
Rf : 0.73 (Cy pur ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.19\text{-}7.37$ (m, 5H, *H*₇, *H*₈ et *H*₉) ; 4.78 (d, 2H, ²*J* = 9.0 Hz, *H*₁) ; 2.67 (t, 2H, ³*J* = 7.9 Hz, *H*₅) ; 2.12 (t, 2H, ³*J* = 7.6 Hz, *H*₃) ; 1.70-1.88 (m, 2H, *H*₄) ; 1.79 (s, 3H, *H*₁₀).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 145.6$ (*C*₂) ; 142.5 (*C*₆) ; 128.4 (*C*₇) ; 128.2 (*C*₈) ; 125.5 (*C*₉) ; 110.0 (*C*₁) ; 37.3 (*C*₅) ; 35.4 (*C*₃) ; 29.3 (*C*₄) ; 22.4 (*C*₁₀).

II.C. Dolabélide A

(3*R*)-3-Hydroxyhexanoate d'éthyle



$$M = 160.21 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$$

Mode opératoire :

Selon le processus standard des hydrogénations asymétriques, l'hydrogénation du butyrylacétate d'éthyle **341** (11 mL, 69.6 mmol, 1 éq) dans 30 mL d'éthanol avec du trichlorure de ruthénium (65.5 mg, 0.32 mmol, 0.0045 éq) et le ligand (*R*)-SYNPHOS (202 mg, 0.32 mmol, 0.0045 éq) sous une pression de dihydrogène de 10 bar à 80°C pendant 24 h, conduit après purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) à 10.9 g du β -hydroxyester **354** (**Rdt = 98 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.51 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄).

[α]_D : - 26.9 (c = 1.14 ; CHCl₃) ; litt^[266] : - 26.7 (c = 1.1 ; CHCl₃).

IR (film) : 3503 cm⁻¹ ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1735 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.16 (q, 2H, ³J = 7.2 Hz, H₇) ; 3.95-4.05 (m, 1H, H₃) ; 2.94 (d, 1H, ³J = 2.7 Hz, OH) ; 2.49 (dd, 1H, ²J = 16.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, H₂) ; 2.38 (dd, 1H, ²J = 16.4 Hz, ³J = 8.8 Hz, H₂) ; 1.30-1.56 (m, 4H, H₄ et H₅) ; 1.26 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₈) ; 0.92 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.1 (C₁) ; 67.7 (C₃) ; 60.6 (C₇) ; 41.3 (C₂) ; 38.6 (C₄) ; 18.6 (C₅) ; 14.1 (C₈) ; 13.9 (C₆).

Analyse élémentaire :

Calculée : C 59.97 % ; H 10.07 %. Trouvée : C 59.42 % ; H 10.09 %.

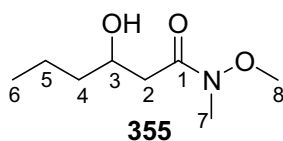
Excès énantiomérique déterminé par HPLC : 99%

Colonne : Chiralcel OD-H ; éluant : hexane/*iso*-propanol : 95/5 ; débit : 1mL/min ;

λ = 215 nm ; t_R = 6.7 min (énantiomère (*R*)), 8.8 min (énantiomère (*S*)).

[266] Deng, L.-S. ; Huang X.-P. ; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4625-4635.

3-Hydroxy-*N*-méthoxy-*N*-méthylhexanamide



$$M = 175.23 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3$$

Mode opératoire :

A une solution du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine (7.3 g, 75 mmol, 3 éq) dans 140 mL de THF est introduit une solution de *n*-butyllithium (60 mL, 2.5 M dans l'hexane, 150 mmol, 6 éq) à - 78°C. La solution est agitée 20 min puis une solution d'ester **354** (4.0 g, 25 mmol, 1 éq) dans 40 mL de THF est introduite par canulation. Le mélange réactionnel est placé 3 h sous agitation à - 78°C puis une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée. Une extraction de la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle suivie d'un séchage avec du sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté, d'une concentration sous pression réduite et d'une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 6/4) permettent d'isoler 3.45 g d'amide^[267] **355 (Rdt = 79 %)** sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.08 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄).

IR (film) : 3431 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1643 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

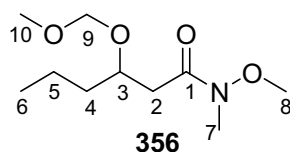
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.92-4.06 (m, 1H, H₃) ; 3.66 (s, 3H, H₈) ; 3.16 (s, 3H, H₇) ; 2.60 (dd, 1H, ²J = 16.6 Hz, ³J = 1.8 Hz, H₂) ; 2.39 (dd, 1H, ²J = 16.6 Hz, ³J = 9.4 Hz, H₂) ; 1.25-1.60 (m, 4H, H₄ et H₅) ; 0.88 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.9 (C₁) ; 67.5 (C₃) ; 61.1 (C₈) ; 38.6 (C₂ ou C₄) ; 38.2 (C₂ ou C₄) ; 31.7 (C₇) ; 18.7 (C₅) ; 13.0 (C₆).

Masse (IC, NH₃) : 176 [M+H]⁺ ; 193 [M+NH₄]⁺.

[267] Andrès, J. M. ; Pedrosa, R. ; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1217-1223.

3-Méthoxyméthoxy-*N*-méthoxy-*N*-méthylhexanamide



$$M = 219.28 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_4$$

Mode opératoire :

A 0°C, à une solution de l'hydroxyamide **355** (510 mg, 2.86 mmol, 1 éq) dans 5.7 mL de dichlorométhane sont ajoutés de la diisopropyléthylamine (1.13 mL, 6.86 mmol, 2.4 éq) puis du chlorure de méthoxyméthyle (0.52 mL, 6.86 mmol, 2.4 éq). La solution est agitée 4 h à 0°C puis neutralisée par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Une extraction de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique suivie d'un lavage avec du chlorure de sodium, d'un séchage avec du sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté, d'une concentration sous pression réduite et d'une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) permettent d'isoler 585 mg d'amide protégé **356** (Rdt = 91 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

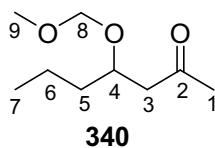
Analyses :

Rf : 0.46 (Cy/AcOEt 5/5 ; KMnO₄).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.69 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₉) ; 4.64 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₉) ; 4.02-4.14 (m, 1H, H₃) ; 3.68 (s, 3H, H₈) ; 3.34 (s, 3H, H₁₀) ; 3.18 (s, 3H, H₇) ; 2.68 (dd, 1H, ²J = 15.3 Hz, ³J = 7.3 Hz, H₂) ; 2.45 (dd, 1H, ²J = 15.3 Hz, ³J = 5.3 Hz, H₂) ; 1.30-1.65 (m, 4H, H₄ et H₅) ; 0.91 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.4 (C₁) ; 96.1 (C₉) ; 74.5 (C₃) ; 61.2 (C₈) ; 55.5 (C₁₁) ; 37.4 (C₂ ou C₄) ; 36.9 (C₂ ou C₄) ; 31.7 (C₇) ; 18.5 (C₅) ; 14.1 (C₆).

4-Méthoxyméthoxyheptan-2-one



$$M = 174.24 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$$

Mode opératoire :

A une solution d'amide **356** (575 mg, 2.63 mmol, 1 éq) dans 8 mL de THF, à - 60°C, est introduit du méthyllithium (2.46 mL, 3.94 mmol, 1.6 M dans Et₂O, 1.5 éq). Après 2 h d'agitation à - 60°C, une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée. Une extraction de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique suivie d'un séchage sur sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté, d'une concentration sous pression réduite et d'une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) permettent d'isoler 400 mg de cétone **359** (**Rdt** = **88** %) sous la forme d'une huile incolore.

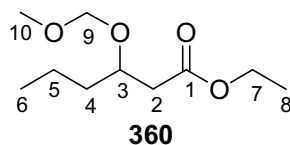
Analyses :

Rf : 0.45 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.66 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₈) ; 4.64 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H_{8'}) ; 4.00-4.09 (m, 1H, H₄) ; 3.34 (s, 3H, H₉) ; 2.73 (dd, 1H, ²J = 15.7 Hz, ³J = 7.4 Hz, H₃) ; 2.50 (dd, 1H, ²J = 15.7 Hz, ³J = 4.9 Hz, H_{3'}) ; 2.17 (s, 3H, H₁) ; 1.26-1.65 (m, 4H, H₅ et H₆) ; 0.92 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 207.3 (C₂) ; 96.0 (C₈) ; 74.0 (C₄) ; 54.6 (C₉) ; 48.9 (C₁) ; 37.1 (C₃) ; 31.0 (C₅) ; 18.4 (C₆) ; 14.1 (C₇).

3-Méthoxyméthoxyhexanoate d'éthyle



$$M = 204.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$$

Mode opératoire :

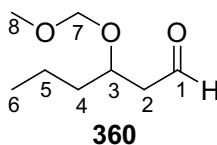
A 0°C, à une solution de l'hydroxyester **354** (4.57 g, 28.5 mmol, 1 éq) dans 340 mL de chloroforme sont ajoutés du diméthoxyméthane (174 mL, 1.97 mol, 69 éq) puis du pentoxyde de phosphore (27.1 g, 191 mmol, 6.7 éq). La solution est agitée 1h15 à 0°C puis la solution est versée sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Une extraction de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique suivie d'un séchage sur sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté, d'une concentration sous pression réduite et d'une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) permettent d'isoler 4.94 g de l'ester protégé **360** (Rdt = 84 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.54 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 4.68 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₉) ; 4.64 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₉) ; 4.14 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz, H₇) ; 3.97-4.00 (m, 1H, H₃) ; 3.35 (s, 3H, H₁₀) ; 2.55 (dd, 1H, ²J = 15.2 Hz, ³J = 7.3 Hz, H₂) ; 2.45 (dd, 1H, ²J = 15.3 Hz, ³J = 5.4 Hz, H₂) ; 1.35-1.60 (m, 4H, H₄ et H₅) ; 1.25 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₆) ; 0.91 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₈).

3-Méthoxyméthoxyhexanal



$$M = 160.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$$

Mode opératoire :

A une solution de l'ester **359** (4.09 g, 20 mmol, 1 éq) dans 77 mL de dichlorométhane, à -78°C, est ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (26 mL, 1.0 M dans le toluène, 26 mmol, 1.2 éq). Le mélange réactionnel est agité durant 4 h à -78°C, puis 20 mL de méthanol sont ajoutés et la température est laissée remonter à 25°C. Le milieu est alors neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les phases aqueuses sont extraites avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, extraites avec du dichlorométhane, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous vide. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) permet de recueillir 2.82 g de l'aldéhyde **360** (**Rdt = 88%**) sous forme d'une huile jaune pâle.

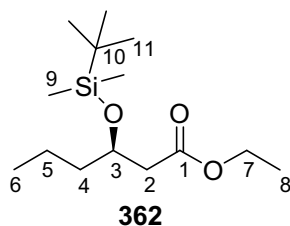
Analyses :

Rf : 0.51 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 9.77$ (t, 1H, ³J = 2.1 Hz, H₁) ; 4.69 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₇) ; 4.62 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H_{7'}) ; 4.02-4.12 (m, 1H, H₃) ; 3.32 (s, 3H, H₈) ; 2.58 (dd, 1H, ²J = 15.3 Hz, ³J = 7.3 Hz, H₂) ; 2.54 (dd, 1H, ²J = 15.3 Hz, ³J = 5.3 Hz, H_{2'}) ; 1.20-1.70 (m, 4H, H₄ et H₅) ; 0.92 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₆).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 201.4$ (C₁) ; 95.8 (C₇) ; 72.9 (C₃) ; 55.5 (C₈) ; 48.7 (C₂) ; 37.1 (C₄) ; 18.4 (C₅) ; 14.1 (C₆).

(3*R*)-3-*tert*-Butyldiméthylsilyloxyhexanoate d'éthyle



$$M = 274.47 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

A température ambiante, à une solution de l'hydroxyester **354** (10.7 g, 67 mmol, 1 éq) dans 20 mL de DMF sont ajoutés de l'imidazole (13.3 g, 196 mmol, 2.9 éq) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (11.8 g, 78 mmol, 1.17 éq). Le mélange réactionnel est agité durant 2h30, puis neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous vide. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 98/2) permet de recueillir 18.4 g (**Rdt quantitatif**) d'ester silylé **362** ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.78 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : - 14.4 (c = 1.0 ; CHCl₃) ; litt^[266] : - 16.8 (c = 1.05 ; CHCl₃).

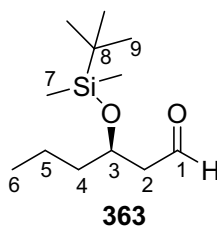
IR (film) : 1738 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1255 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 827 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.05-4.15 (m, 3H, H₃ et H₇) ; 2.44 (dd, 1H, ²J = 12.5 Hz, ³J = 4.7 Hz, H₂) ; 2.39 (dd, 1H, ²J = 12.5 Hz, ³J = 3.8 Hz, H₂') ; 1.30-1.52 (m, 4H, H₄ et H₅) ; 1.25 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₈) ; 0.90 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₆) ; 0.86 (s, 9H, H₁₁) ; 0.05 (s, 3H, H₉) ; 0.03 (s, 3H, H₉').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 171.9 (C₁) ; 69.3 (C₃) ; 60.2 (C₇) ; 42.8 (C₂) ; 39.9 (C₄) ; 25.8 (C₁₁) ; 18.2 (C₅) ; 18.0 (C₁₀) ; 14.2 (C₆ et C₈) ; -4.6 et -4.8 (C₉).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 217 [M-*t*Bu]⁺ ; 275 [M+H]⁺ ; 292 [M+NH₄]⁺.

(3R)-3-tert-Butyldiméthylsilyloxyhexanal



$$M = 230.42 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'ester silylé **362** (500 mg, 1.82 mmol, 1 éq) dans 13 mL de dichlorométhane, à - 78°C, est ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium dans du toluène (3.65 mL, 1.0 M, 3.65 mmol, 2 éq). Le mélange réactionnel est agité durant 1h30 à - 78°C, puis 8 mL d'acétone sont ajoutés et la température est laissée remonter à 25°C. La réaction est neutralisée avec une solution d'acide tartrique (1M), diluée dans du dichlorométhane et lavée avec de l'eau. Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous vide. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) permet de recueillir 400 mg d'aldéhyde **363** (**Rdt = 95 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.67 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄).

[α]_D : +1.0 (c = 1.0 ; CHCl₃) ; litt^[266] : + 1.6 (c = 1.3 ; CHCl₃).

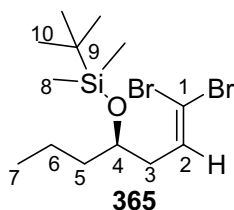
IR (film) : 2721 cm⁻¹ (ν_{C-H}) ; 1727 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1257 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 837 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.81 (t, 1H, ³J = 2.5 Hz, H₁) ; 4.18 (qn, 1H, ³J = 5.8 Hz, H₃) ; 2.50 (dd, 2H, ³J = 5.6 Hz, ²J = 2.5 Hz, H₂) ; 1.26-1.60 (m, 4H, H₄ et H₅) ; 0.91 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₆) ; 0.87 (s, 9H, H₉) ; 0.07 (s, 3H, H₇) ; 0.05 (s, 3H, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 202.5 (C₁) ; 68.1 (C₃) ; 50.8 (C₂) ; 40.1 (C₄) ; 25.7 (C₉) ; 18.4 (C₅) ; 17.9 (C₈) ; 14.1 (C₆) ; -4.5 et -4.7 (C₇).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 187 [M-CH₃CHO]⁺ ; 231 [M+H]⁺ ; 248 [M+NH₄]⁺.

(4R)-tert-Butyldiméthylsilyloxy-1,1-dibromohept-1-ène



$$M = 386.24 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{OSi}$$

Mode opératoire :

A une suspension de triphénylphosphine (27.4 g, 104 mmol, 4 éq) dans 24 mL de dichlorométhane est ajoutée par canulation, à 0°C, une solution de tétrabromure de carbone (17.3 g, 52 mmol, 2 éq) dans 24 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel, qui prend alors une coloration orange est agité 30 min à 0°C. Ensuite, une solution de l'aldéhyde **363** (6.0 g, 26 mmol, 1 éq) dans 20 mL de dichlorométhane est à son tour ajoutée à la même température. Une coloration vert-kaki est observée. Après 2h d'agitation, un grand volume de pentane froid est ajouté pour précipiter l'oxyde de triphénylphosphine puis la suspension est filtrée sur célite. Le filtrat est évaporé sous pression réduite puis une purification par chromatographie éclair (Cy pur) permet d'isoler 9.24 g du composé dibromé **365** (Rdt = 92%) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.51 (Cy pur ; KMnO₄).

[α]_D : +10.4 (c = 1.0 ; CHCl₃).

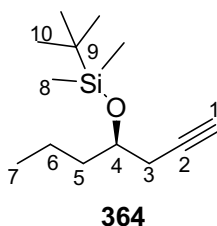
IR (film) : 1255 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 837 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.47 (t, 1H, ³J = 7.2 Hz, H₂) ; 3.77 (qn, 1H, ³J = 5.6 Hz, H₄) ; 2.24 (dd, 2H, ²J = 7.2 Hz, ³J = 5.6 Hz, H₃) ; 1.23-1.49 (m, 4H, H₅ et H₆) ; 0.91 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₇) ; 0.89 (s, 9H, H₁₀) ; 0.06 (s, 3H, H₈) ; 0.05 (s, 3H, H₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 135.9 (C₂) ; 89.4 (C₁) ; 70.4 (C₄) ; 40.7 (C₃) ; 39.5 (C₅) ; 25.8 (C₁₀) ; 18.6 (C₆) ; 18.0 (C₉) ; 14.2 (C₇) ; -4.6 (C₈).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 387 [M+H]⁺.

(4*R*)-tert-Butyldiméthylsilyloxyhept-1-yne



$$M = 226.43 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{OSi}$$

Mode opératoire :

A une solution du composé dibromé **365** (9.0 g, 23 mmol, 1 éq) dans 190 mL de THF est ajouté du *n*-butyllithium (25 mL, 2.5 M dans l'hexane, 62.5 mmol, 2.7 éq) à -78°C. Le mélange réactionnel est agité durant 2 h à -78°C, puis neutralisé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 98/2) permet d'isoler 5.28 g (**Rdt = 100 %**) d'alcyne vrai **364** ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.28 (Cy pur ; KMnO₄).

[α]_D : + 29.0 (c = 1.0 ; CHCl₃) ; litt^[268] : - 22.8 (c = 2.4 ; CHCl₃ pour l'énantiomère (4*S*)).

IR (film) : 3315 cm⁻¹ (ν_{C-H alcyne}) ; 1255 cm⁻¹ (ν_{C-O}) ; 837 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

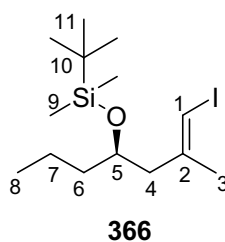
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.80 (m, 1H, H₄) ; 2.32 (dd, 1H, ⁴J = 2.7 Hz, ³J = 0.7 Hz, H₃) ; 2.30 (dd, 1H, ⁴J = 2.7 Hz, ³J = 1.6 Hz, H_{3'}) ; 1.97 (t, 1H, ⁴J = 2.7 Hz, H₁) ; 1.20-1.70 (m, 4H, H₅ et H₆) ; 0.91 (t, 3H, ³J = 7.3 Hz, H₇) ; 0.89 (s, 9H, H₁₀) ; 0.09 (s, 3H, H₈) ; 0.07 (s, 3H, H_{8'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 81.9 (C₁) ; 70.7 (C₄) ; 69.7 (C₂) ; 38.9 (C₃) ; 27.4 (C₅) ; 25.8 (C₁₀) ; 18.4 (C₆) ; 18.1 (C₉) ; 14.1 (C₇) ; -4.5 et -4.7 (C₈).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 187 [M-CH₃CCH]⁺ ; 227 [M+H]⁺.

[268] Schwartz, B. D. ; Hayes, P. Y. ; Kitching, W. ; De Voss, J. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3054-3065.

(4*R*)-4-*tert*-Butyldiméthylsilyoxy-1-iodo-2-méthylhept-1-ène



$$M = 368.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{IOSi}$$

Mode opératoire :

Dans un bicol surmonté d'un réfrigérant, à une solution de dicyclopentadiényl-dichlorozirconium (76 mg, 0.26 mmol, 0.5 éq) dans 2 mL de dichloroéthane est ajouté du triméthylaluminium (1.5 mL, 2 M dans le toluène, 3 mmol, 6 éq) à température ambiante. Le mélange réactionnel, prenant une teinte jaune, est agité pendant 30 min à cette température, puis une solution d'alcyne **364** (112 mg, 0.5 mmol, 1 éq) dans 1 mL de dichloroéthane est canulée dessus. Le milieu réactionnel devenu alors orange, est chauffé à 60°C, agité pendant 18h puis réfrodi à - 30°C. Une solution de diiode (380 mg, 1.5 mmol, 3 éq) dans 0.5 mL de THF est alors ajoutée. Le milieu est agité durant 1h30 à 0°C puis est neutralisé par un mélange eau/éther (1/1). Il est ensuite lavé par une solution saturée de thiosulfate de sodium et extrait avec une solution d'éther diéthylique. Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy pur) permet d'isoler 120 mg du vinyliodure **366** (**Rdt = 65 %**) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

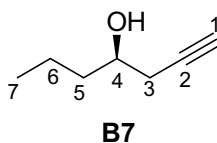
Rf : 0.41 (Cy pur ; KMnO₄).

[α]_D : - 5.4 (c = 1.9 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.90 (s, 1H, H₁) ; 3.70-3.80 (m, 1H, H₅) ; 2.34 (m, 2H, H₄) ; 1.84 (s, 3H, H₃) ; 1.05-1.70 (m, 4H, H₆ et H₇) ; 0.87 (s, 9H, H₁₁) ; 0.85-0.95 (m, 3H, H₈) ; 0.05 (s, 3H, H₉) ; 0.03 (s, 3H, H₉).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 145.1 (C₂) ; 77.1 (C₁) ; 70.1 (C₅) ; 47.4 (C₄) ; 39.5 (C₆) ; 26.9 (C₁₁) ; 24.4 (C₃) ; 18.4 (C₇) ; 18.0 (C₉) ; 14.2 (C₈) ; -4.5 (C₉) ; -4.6 (C₉).

(4R)-Hept-1-yn-4-ol



$$M = 112.17 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$$

Mode opératoire :

A une solution d'alcyne vrai **364** (3.2 g, 14 mmol, 1 éq) dans 80 mL de THF est ajoutée une solution de fluorure de tétrabutylammonium (27 mL, 1.0 M dans le THF, 27 mmol, 1.9 éq) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante, puis est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et est extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) permet d'isoler 2.2 g d'alcool **294 (Rdt quantitatif)** ayant l'aspect d'une huile jaune pâle mais contenant des silanols.

Analyses :

Rf : 0.32 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄).

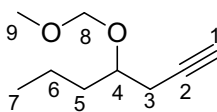
[α]_D : + 0.1 (c = 1.0 ; CHCl₃) ; litt^[268] : - 0.47 (c = 2.5 ; CHCl₃ pour l'énantiomère 4S).

IR (film) : 3377 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 3311 cm⁻¹ (ν_{C-H alcyne}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.71 (qn, 1H, ³J = 4.8 Hz, H₄) ; 2.67 (s large, 1H, OH) ; 2.40 (ddd, 1H, ²J = 16.7 Hz, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, H₃) ; 2.27 (ddd, 1H, ⁴J = 2.7 Hz, ²J = 16.7 Hz, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, H₃) ; 2.00 (t, 1H, ⁴J = 2.7 Hz, H₁) ; 1.23-1.53 (m, 4H, H₅ et H₆) ; 0.95 (t, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 81.0 (C₁) ; 70.6 (C₄) ; 69.5 (C₂) ; 38.2 (C₃) ; 27.2 (C₅) ; 18.7 (C₆) ; 13.8 (C₇).

4-Méthoxyméthoxyhept-1-yne



342

$$M = 156.22 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$$

Mode opératoire :

A 0°C, à une solution d'alcyne **294** (150 mg, 1.33 mmol, 1 éq) dans 3 mL de dichlorométhane sont ajoutés de la diisopropyléthylamine (0.66 mL, 4 mmol, 3 éq) puis du chlorure de méthoxyméthyle (0.3 mL, 4 mmol, 3 éq). La solution est agitée 3 h à 0°C puis est neutralisée par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Une extraction de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique suivie d'un lavage avec du chlorure de sodium, d'un séchage avec du sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté, d'une concentration sous pression réduite et d'une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permettent d'isoler 125 mg d'alcyne protégé **342** (Rdt = 60%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

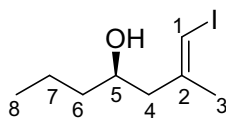
Analyses :

Rf : 0.57 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.74 (d, 1H, ³J = 7.0 Hz, H₈) ; 4.67 (d, 1H, ³J = 7.0 Hz, H₈) ; 3.62-3.74 (m, 1H, H₄) ; 3.40 (s, 3H, H₉) ; 2.44 (dt, 2H, ³J = 5.4 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, H₃) ; 1.99 (t, 1H, ⁴J = 2.7 Hz, H₁) ; 1.35-1.70 (m, 4H, H₅ et H₆) ; 0.94 (t, 3H, ³J = 7.3 Hz, H₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 95.7 (C₈) ; 81.1 (C₂) ; 75.3 (C₁) ; 70.0 (C₄) ; 55.6 (C₉) ; 36.2 (C₃) ; 24.5 (C₅) ; 18.6 (C₆) ; 14.0 (C₇).

(4*R*)-1-iodo-2-méthylhept-1*E*-èn-4-ol



$$M = 254.11 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_8\text{H}_{15}\text{IO}$$

Mode opératoire :

Dans un bicol sec surmonté d'un réfrigérant contenant une solution de dicyclopentadiényldichlorozirconium (910 mg, 3.1 mmol, 0.25 éq) dans 20 mL de dichloroéthane est ajouté du triméthylaluminium (18.8 mL, 2.0 M dans le toluène, 37.5 mmol, 3 éq) à température ambiante. Le mélange réactionnel, prenant une teinte jaune, est agité pendant 30 min, puis une solution d'alcyne **294** (1.4 g, 12.5 mmol, 1 éq) dans 10 mL de dichloroéthane est canulée dessus. Le milieu réactionnel devenu alors orange, est chauffé à 60°C puis agité pendant 18 h à cette température. Il est alors refroidi à -30°C, puis une solution de diiode (9.5 g, 37.5 mmol, 3 éq) dans 10 mL de THF est ajoutée. La température est remontée à 0°C et le milieu est agité durant 1h30 à cette température puis est neutralisé par un mélange eau/éther (1/1). Il est ensuite lavé par une solution saturée de thiosulfate de sodium et extrait avec une solution d'éther diéthylique. Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'isoler 2.8 g du vinyliodure **367** (**Rdt = 88 %**) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.48 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄).

[α]_D = - 13.2 (c = 1.14 ; CHCl₃) ; litt^[224] : - 13.6 (c = 2.7 ; CH₂Cl₂).

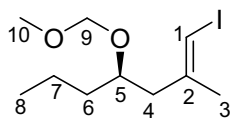
IR (film) : 3392 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1614 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.99 (q, 1H, ⁴J = 1.0 Hz, H₁) ; 3.65-3.78 (m, 1H, H₅) ; 2.35 (dd, 1H, ²J = 13.8 Hz, ³J = 3.7 Hz, H₄) ; 2.28 (dd, 1H, ²J = 13.8 Hz, ³J = 8.1 Hz, H_{4'}) ; 1.85 (d, 3H, ⁴J = 1.0 Hz, H₃) ; 1.30-1.50 (m, 4H, H₆ et H₇) ; 0.92 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 145.1 (C₂) ; 77.1 (C₁) ; 68.7 (C₅) ; 47.6 (C₄) ; 39.1 (C₆) ; 24.1 (C₃) ; 18.8 (C₇) ; 14.0 (C₈).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 272 [M+NH₄]⁺.

(4*R*)-1-Iodo-4-méthoxyméthoxy-2-méthylhept-1*E*-ène



Fragment C²⁴-C³⁰

322

$$M = 298.16 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{IO}_2$$

Mode opératoire :

A une solution d'alcool **367** (2.8 g, 11 mmol, 1 éq) dans 16.5 mL de dichlorométhane sont ajoutés de la diisopropyléthylamine (2.35 mL, 14.2 mmol, 1.3 éq) puis du chlorure de méthoxyméthyle (2.7 mL, 35.7 mmol, 3.2 éq) à 0°C. Le milieu est agité durant 6 h à température ambiante puis neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet d'isoler 2.9 g du composé **322** (**Rdt = 88 %**) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.64 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄).

[α]_D = - 0.9 (c = 3.0 ; CH₂Cl₂) ; litt^[224] : + 1.2 (c = 12.8 ; CH₂Cl₂).

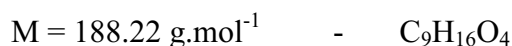
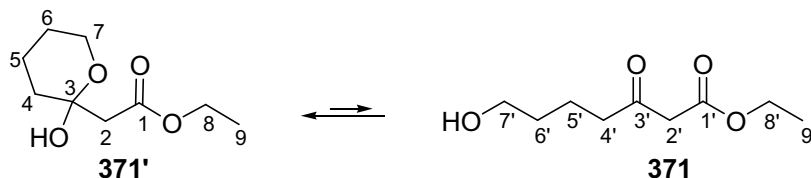
IR (film) : 1619 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.97 (q, 1H, ⁴J = 1.0 Hz, H₁) ; 4.63 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₉) ; 4.58 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₉) ; 3.65-3.72 (m, 1H, H₅) ; 3.34 (s, 3H, H₁₀) ; 2.45 (ddd, 1H, ²J = 13.8 Hz, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, H₄) ; 2.32 (ddd, 1H, ²J = 13.8 Hz, ³J = 5.5 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, H₄) ; 1.85 (d, 3H, ⁴J = 1.0 Hz, H₃) ; 1.30-1.50 (m, 4H, H₆ et H₇) ; 0.92 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 145.0 (C₂) ; 95.3 (C₉) ; 77.0 (C₁) ; 74.8 (C₅) ; 55.6 (C₁₀) ; 44.8 (C₄) ; 36.7 (C₆) ; 24.2 (C₃) ; 18.5 (C₇) ; 14.1 (C₈).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 316 [M+NH₄]⁺.

**(2-Hydroxytétrahydropyran-2-yl)-acétate d'éthyle (371') et
7-Hydroxy-3-oxoheptanoate d'éthyle (371)**



Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (13.6 mL, 97.3 mmol, 1.03 éq) dans 68 mL de THF est ajoutée à 0°C une solution de *n*-butyllithium (45 mL, 94.5 mmol, 2.1 M dans l'hexane, 1 éq). Le mélange est placé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min, puis une solution d'acétate d'éthyle distillée (9.4 mL, 96.4 mmol, 1.02 éq) dans 50 mL de THF est additionnée à -78°C. Après 1 h, une solution de δ -valérolactone (8.8 mL, 94.5 mmol, 1 éq) dans 40 mL de THF est ajoutée lentement. Le mélange est agité à -78°C pendant 3 h puis est neutralisé avec 7 mL d'acide acétique. Après dilution dans l'éther diéthylique, la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases aqueuses sont alors rassemblées puis extraites avec de l'éther diéthylique. Les phases étherées réunies sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) permet d'isoler 15.6 g d'une huile jaune pâle composée de **371** et **371'** en équilibre (**Rdt = 88 %**).

Analyses :

Rf : 0.27 (Cy/Et₂O 1/1 ; KMnO₄).

IR (film) : 3463 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1736, 1716 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : **371'** δ = 4.19 (q, 2H, ³J = 7.2 Hz, H₈) ; 3.89-4.05 (m, 1H, H_{7b}) ; 3.56-3.62 (m, 1H, H_{7a}) ; 2.62 (d, 1H, ²J = 15.2 Hz, H_{2b}) ; 2.53 (d, 1H, ²J = 15.2 Hz, H_{2a}) ; 1.35-2.00 (m, 6H, H₄, H₅ et H₆) ; 1.27 (t, 6H, ³J = 7.2 Hz, H₉).

371 δ = 4.19 (q, 2H, ³J = 7.2 Hz, H_{8'}) ; 3.56-3.62 (m, 2H, H_{7'}) ; 3.43 (s, 2H, H_{2'}) ; 2.56-2.64 (m, 2H, H_{4'}) ; 1.35-2.00 (m, 4H, H_{5'} et H_{6'}) ; 1.27 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, H_{9'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : **371'** δ = 172.0 (C₁) ; 94.4 (C₃) ; 61.0 (C₇ ou C₈) ; 60.6 (C₇ ou C₈) ; 44.9 (C₂) ; 34.6 (C₄) ; 24.9 (C₅) ; 18.3 (C₆) ; 13.8 (C₉).

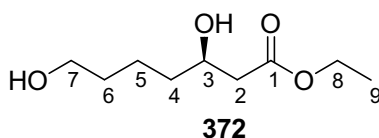
371 δ = 202.6 (C_{3'}) ; 167.0 (C_{1'}) ; 61.8 (C_{7'} ou C_{8'}) ; 61.0 (C_{7'} ou C_{8'}) ; 49.0 (C_{2'}) ; 42.4 (C_{4'}) ; 31.6 (C_{5'}) ; 19.5 (C_{6'}) ; 13.8 (C_{9'}).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 171 [M-H₂O+H]⁺ ; 188 [M-H₂O+NH₄]⁺ ; 206 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 57.43 % ; H 8.57 %. Mesurée : C 57.19 % ; H 8.77 %.

(3R)-3,7-Dihydroxyheptanoate d'éthyle



$$M = 190.24 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4$$

Mode opératoire :

Selon le processus standard des hydrogénations asymétriques avec le trichlorure de ruthénium, l'hydrogénation du mélange **371/371'** (1.0 g, 5.3 mmol, 1 éq) avec du trichlorure de ruthénium (5.5 mg, 0.027 mmol, 0.005 éq) et du (*R*)-SYNPHOS (17 mg, 0.027 mmol, 0.005 éq), dans 10 mL d'éthanol sous une pression de dihydrogène de 10 bar à 80°C durant 24 h, conduit après purification sur silice (Cy/AcOEt 3/7) à 1.0 g du diol **372** (**Rdt = 98 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.24 (Cy/AcOEt 3/7 ; KMnO₄).

[α]_D²⁵ : - 19.4 (c = 0.98 ; CHCl₃).

IR (film) : 3399 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1731 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.14 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz, H₈) ; 3.96-4.01 (m, 1H, H₃) ; 3.60 (t, 2H, ³J = 6.1 Hz, H₇) ; 2.49 (dd, 1H, ²J = 16.5 Hz, ³J = 3.7 Hz, H₂) ; 2.38 (dd, 1H, ²J = 16.5 Hz, ³J = 8.4 Hz, H_{2'}) ; 1.35-1.56 (m, 6H, H₄, H₅ et H₆) ; 1.27 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₉).

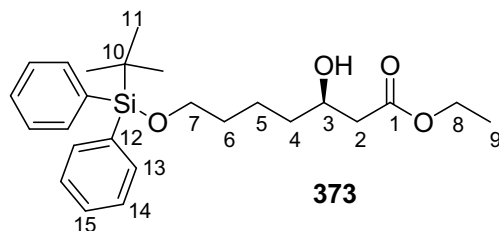
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.0 (C₁) ; 67.9 (C₃) ; 62.4 (C₇) ; 60.7 (C₈) ; 41.4 (C₂) ; 36.1 (C₄) ; 32.3 (C₆) ; 21.6 (C₅) ; 14.1 (C₉).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 191 [M+H]⁺ ; 208 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 56.82 % ; H 9.54 %. Trouvée : C 56.57 % ; H 9.80%.

(3*R*)-7-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxyheptanoate d'éthyle



$$M = 428.64 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de diol **372** (2.15 g, 11.3 mmol, 1 éq) dans 5.6 mL de dichlorométhane sont ajoutés à température ambiante de la 4-diméthylaminopyridine (55 mg, 0.45 mmol, 0.04 éq), de la triéthylamine (1.8 mL, 12.9 mmol, 1.14 éq) et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (3.22 mL, 12.4 mmol, 1.1 éq). Le mélange réactionnel est agité durant 20 h, puis est neutralisé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet de recueillir 4.77 g (**Rdt = 98 %**) d'alcool **373** ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.66 (Cy/AcOEt 6/4 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 9.2 (c = 1.04 ; CHCl₃).

IR (film) : 3450 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1731 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 823 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.64-7.69 (m, 4H, H₁₃) ; 7.33-7.45 (m, 6H, H₁₄ et H₁₅) ; 4.19 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz, H₈) ; 3.92-4.02 (m, 1H, H₃) ; 3.70 (t, 2H, ³J = 6.2 Hz, H₇) ; 3.04 (s large, 1H, OH) ; 2.50 (dd, 1H, ²J = 16.4 Hz, ³J = 3.6 Hz, H₂) ; 2.40 (dd, 1H, ²J = 16.4 Hz, ³J = 8.5 Hz, H₂) ; 1.36-1.67 (m, 6H ; H₄, H₅ et H₆) ; 1.29 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₉) ; 1.08 (s, 9H, H₁₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.9 (C₁) ; 135.5 (C₁₃) ; 134.0 (C₁₂) ; 129.5 (C₁₅) ; 127.5 (C₁₄) ; 67.9 (C₃) ; 63.6 (C₇) ; 60.5 (C₈) ; 41.2 (C₂) ; 36.1 (C₄) ; 32.3 (C₆) ; 26.8 (C₁₁) ; 21.7 (C₅) ; 19.1 (C₁₀) ; 14.1 (C₉).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 429 [M+H]⁺ ; 446 [M+NH₄]⁺.

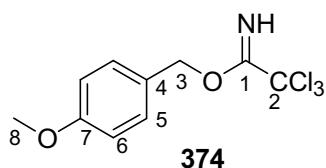
Analyse élémentaire :

Calculée : C 70.05 % ; H 8.47 %. Trouvée : C 69.92 % ; H 8.52 %.

Excès énantiomérique déterminé par HPLC : 99%

Colonne : Chiralcel OD-H ; éluant : hexane/*iso*-propanol : 95/5 ; débit = 1 mL/min ; λ = 215 nm ; t_R = 7.1 min (énantiomère (*R*)), 9.1 min (énantiomère (*S*)).

Trichloroacétimide de *para*-méthoxybenzyle



$$M = 282.55 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_2$$

Mode opératoire ^[244]:

A une suspension d'hydrure de sodium (200 mg, 5 mmol, 60% en masse, 0.1 éq) préalablement lavé au pentane, dans 10 mL d'éther, est additionnée à 0°C une solution d'alcool *p*-méthoxybenzylique (6.25 mL, 50 mmol, 1 éq) dans 90 mL d'éther. Après 5 min de réaction, du trichloroacétonitrile (5 mL, 50 mmol, 1 éq) est ajouté. Le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 48 h. Un précipité orange se forme. La solution, devenue jaune, est isolée par canulation et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt/Et₃N 85/15/1) permet d'isoler 12.5 g du composé **374** (**Rdt = 89 %**) la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

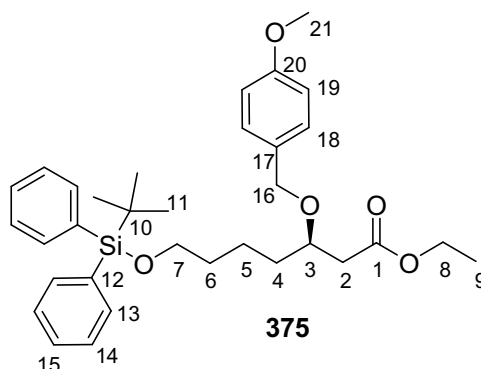
Rf : 0.70 (Cy/AcOEt/Et₃N 70/30/1 ; KMnO₄ ; UV).

IR (film) : 3339 cm⁻¹ (ν_{N-H}) ; 1665 cm⁻¹ (ν_{C=N}) ; 1614, 1515 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 797 cm⁻¹ (ν_{C-Cl}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.36-7.39 (m, 2H, H₅) ; 6.89-6.93 (m, 2H, H₆) ; 5.28 (s ; 2H ; H₃) ; 3.81 (s, 3H, H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 162.6 (C₁) ; 159.7 (C₇) ; 129.7 (C₅) ; 127.4 (C₄) ; 113.9 (C₆) ; 91.4 (C₂) ; 70.7 (C₃) ; 55.2 (C₈).

(3R)-7-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-3-(para-méthoxybenzyloxy)-heptanoate d'éthyle



$$M = 548.79 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$$

Mode opératoire :

Dans un ballon sont introduits successivement l'alcool **373** (2.17 g, 5.1 mmol, 1 éq), du trichloroacétimide de para-méthoxybenzyle **374** (2.24 g, 7.9 mmol, 1.56 éq), 7.3 mL d'éther diéthylique et une solution d'acide triflique (150 μL , 0.1 M dans l'éther diéthylique, 15 μmol , 0.003 éq). Le mélange est placé sous agitation pendant 4 h à température ambiante puis est neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont rassemblées puis extraites avec de l'éther diéthylique. Les phases étherées réunies sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Les cristaux obtenus sont alors repris dans le pentane froid et filtrés sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite puis une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 98/2) permet d'isoler 2.24 g d'une huile jaune pâle **375** (Rdt = 91 %).

Analyses :

Rf : 0.69 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO_4 ; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: + 0.4 (c = 1.40 ; CHCl_3).

IR (film) : 1737 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1613, 1511 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 825 cm^{-1} ($\nu_{\text{Si-CH}}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7.66-7.69 (m, 4H, H_{13}) ; 7.31-7.47 (m, 6H, H_{14} et H_{15}) ; 7.23 (d, 2H, $^3J = 8.6$ Hz, H_{18}) ; 6.84 (d, 2H, $^3J = 8.6$ Hz, H_{19}) ; 4.42-4.54 (m, 2H, H_{16}) ; 4.12 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz, H_8) ; 3.78-3.92 (m, 1H, H_3) ; 3.78 (s, 3H, H_{21}) ; 3.65 (t, 2H, $^3J = 5.6$ Hz, H_7) ; 2.58 (dd, 1H, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, H_2) ; 2.43 (dd, 1H, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, H_2) ; 1.35-1.65 (m, 6H, H_4 , H_5 et H_6) ; 1.24 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, H_9) ; 1.05 (s, 9H, H_{11}).

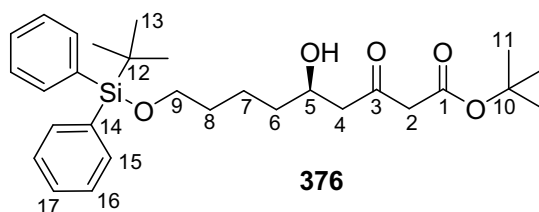
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 171.8 (C_1) ; 159.1 (C_{20}) ; 135.6 (C_{13}) ; 134.1 (C_{12}) ; 130.7 (C_{17}) ; 129.5 (C_{15}) ; 129.3 (C_{18}) ; 127.6 (C_{14}) ; 113.7 (C_{19}) ; 75.8 (C_3) ; 71.2 (C_{16}) ; 63.8 (C_7) ; 60.4 (C_8) ; 55.3 (C_{21}) ; 40.0 (C_2) ; 34.3 (C_4) ; 32.5 (C_6) ; 26.9 (C_{11}) ; 21.6 (C_5) ; 19.2 (C_{10}) ; 14.2 (C_9).

Masse (IC : NH_3) : m/z = 566 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 72.22 % ; H 8.08 %. Trouvée : C 72.33 % ; H 7.99 %.

(5R)-9-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-5-hydroxy-3-oxononanoate de tert-butyle



$$M = 498.72 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (6.3 mL, 45 mmol, 4.28 éq) dans 15 mL de THF est ajoutée à 0°C une solution de *n*-butyllithium (17.5 mL, 43.8 mmol, 2.5 M dans l'hexane, 4.17 éq). Le mélange est placé sous agitation magnétique à 0°C pendant 30 min, puis de l'acétate de *tert*-butyle (5.87 mL, 43 mmol, 4.14 éq) est additionné à -78°C. Après 1 h d'agitation, une solution de l'ester **373** (4.5 g, 10.5 mmol, 1 éq) dans 10 mL de THF est ajoutée lentement. Le mélange est agité à -78°C pendant 5h30 puis est neutralisé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les phases aqueuses sont rassemblées puis extraites avec de l'éther diéthylique. Les phases étherées réunies sont ensuite lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) permet d'isoler 4.12 g du β -cétoester **376** (**Rdt = 79 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.43 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 13.0 (c = 0.86 ; CHCl₃).

IR (film) : 3488 cm⁻¹ (v_{O-H}) ; 1732 et 1712 cm⁻¹ (v_{C=O}) ; 1646 cm⁻¹ (v_{C=C}) ; 824 cm⁻¹ (v_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.65-7.70 (m, 4H, H₁₅) ; 7.34-7.46 (m, 6H, H₁₆ et H₁₇) ; 4.00-4.10 (m, 1H, H₅) ; 3.68 (t, 2H, ³J = 6.2 Hz, H₉) ; 3.38 (s, 2H, H₂) ; 2.70 (dd, 1H, ²J = 15.0 Hz, ³J = 7.1 Hz, H₄) ; 2.60 (dd, 1H, ²J = 15.0 Hz, ³J = 5.4 Hz, H_{4'}) ; 1.25-1.70 (m, 6H, H₆, H₇ et H₈) ; 1.48 (s, 9H, H₁₁) ; 1.08 (s, 9H, H₁₃).

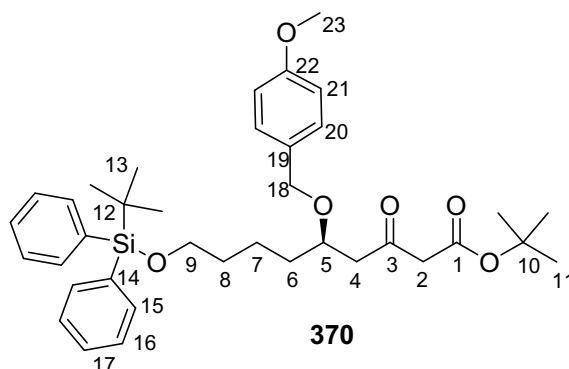
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 204.2 (C₃) ; 166.1 (C₁) ; 135.5 (C₁₅) ; 134.0 (C₁₄) ; 129.5 (C₁₇) ; 127.5 (C₁₆) ; 82.2 (C₁₀) ; 67.4 (C₅) ; 63.7 (C₉) ; 51.1 (C₂) ; 49.5 (C₄) ; 36.1 (C₆) ; 32.3 (C₈) ; 27.9 (C₁₁) ; 26.8 (C₁₃) ; 21.7 (C₇) ; 19.2 (C₁₂).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 499 [M+H]⁺ ; 516 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 69.84 % ; H 8.49 %. Trouvée : C 69.52 % ; H 8.81 %.

(5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-3-oxononanoate de *tert*-butyle



$$M = 618.87 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}$$

Mode opératoire :

❖ *Protection de l'hydroxyle secondaire de 376 par un PMB*

Dans un ballon sont introduits successivement l'alcool **376** (125 mg, 0.25 mmol, 1 éq), du trichloroacétimidate de *para*-méthoxybenzyle **374** (124 mg, 0.44 mmol, 1.75 éq), 5.9 mL de toluène et du triflate de lanthane (III) (7.3 mg, 12.4 μmol , 0.05 éq). Après 10 min d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 85/15) permet d'isoler 127 mg du β -cétoester **370** (**Rdt = 82%**).

❖ *Condensation de Claisen sur l'ester 375*

A une solution de LDA (24.2 mmol, 6.05 éq) dans 5 mL de THF est ajoutée à -78°C de l'acétate de *tert*-butyle (3.2 mL, 24 mmol, 6 éq). Après 1 h d'agitation, durant laquelle la température est remontée à -40°C , une solution de l'ester **375** (2.2 g, 4 mmol, 1 éq) dans 4 mL de THF est ajoutée lentement. Le mélange est agité à -30°C pendant 4 h puis neutralisé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les phases aqueuses sont rassemblées puis extraites avec de l'éther diéthylique. Les phases étherées réunies sont ensuite lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'isoler 2.25 g de β -cétoester **370** (**Rdt = 91 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.66 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO_4 ; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 9.1 ($c = 1.46$; CHCl_3).

IR (film) : 1732, 1716 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1613, 1514 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 823 cm^{-1} ($\nu_{\text{Si-CH}}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.66\text{-}7.75$ (m, 4H, H_{15}) ; 7.35-7.45 (m, 6H, H_{16} et H_{17}) ; 7.23 (d, 2H, $^3J = 9.6$ Hz, H_{20}) ; 6.85 (d, 2H, $^3J = 9.6$ Hz, H_{21}) ; 4.43 (s large, 2H, H_{18}) ; 3.88-3.96 (m, 1H, H_5) ; 3.79 (s, 3H, H_{23}) ; 3.66 (t, 2H, $^3J = 5.9$ Hz, H_9) ; 3.37 (s, 2H, H_2) ; 2.80 (dd, 1H, $^2J = 16.0$ Hz,

$^3J = 7.4$ Hz, H_4) ; 2.59 (dd, 1H, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, H_4) ; 1.47 (s, 9H, H_{11}) ; 1.35-1.70 (m, 6H, H_6 , H_7 et H_8) ; 1.06 (s, 9H, H_{13}).

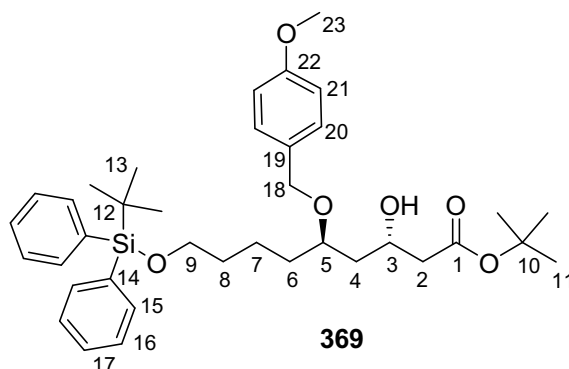
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 202.3$ (C_3) ; 166.3 (C_1) ; 159.2 (C_{22}) ; 135.5 (C_{15}) ; 134.0 (C_{14}) ; 130.5 (C_{19}) ; 129.5 (C_{17}) ; 129.4 (C_{20}) ; 127.6 (C_{16}) ; 113.8 (C_{21}) ; 81.9 (C_{10}) ; 75.1 (C_5) ; 71.3 (C_{18}) ; 63.7 (C_9) ; 55.2 (C_{23}) ; 51.6 (C_2) ; 47.8 (C_4) ; 34.2 (C_6) ; 32.5 (C_8) ; 28.1 (C_{11}) ; 26.9 (C_{13}) ; 21.6 (C_7) ; 19.2 (C_{12}).

Masse (IC : NH_3) : $m/z = 636$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

Analyse élémentaire :

Calculée : C 71.81 % ; H 8.14 %. Trouvée : C 71.40 % ; H 8.47 %.

(3*S*,5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-nonanoate de *tert*-butyle



$$M = 620.89 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Si}$$

Mode opératoire :

Selon le processus standard des hydrogénations asymétriques, l'hydrogénation du β -cétoester **370** (102 mg, 0.16 mmol, 1 éq) avec le catalyseur d'Ikariya-Mashima-(*S*)-SYNPHOS (2.8 mg, 1.6 μmol , 0.01 éq) dans 3 mL de méthanol sous une pression de dihydrogène de 80 bar à 25°C durant 7 h conduit après purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 85/15) à 83 mg d'alcool **369** (Rdt = 81 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.60 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO_4 ; UV).

$[\alpha]_D^{25}$: - 9.5 (c = 1.18 ; CHCl_3).

IR (film) : 3492 ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1727 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1613, 1514 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 822 cm^{-1} ($\nu_{\text{Si-CH}}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7.62-7.73 (m, 4H, H_{15}) ; 7.31-7.45 (m, 6H, H_{16} et H_{17}) ; 7.23 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, H_{20}) ; 6.84 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, H_{21}) ; 4.50 (d, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, H_{18}) ; 4.43 (d, 1H, $^2J = 10.9$ Hz, $H_{18'}$) ; 4.20-4.35 (m, 1H, H_3) ; 3.77 (s, 3H, H_{23}) ; 3.70-3.80 (m, 1H, H_5) ; 3.66 (t, 2H, $^3J = 6.2$ Hz, H_9) ; 3.35 (m, 1H, OH) ; 2.36 (d, 2H, $^3J = 6.4$ Hz, H_2) ; 1.45 (s, 9H, H_{11}) ; 1.45-1.70 (m, 8H, H_4 , H_6 , H_7 et H_8) ; 1.05 (s, 9H, H_{13}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 172.0 (C_1) ; 159.2 (C_{22}) ; 135.5 (C_{15}) ; 134.0 (C_{14}) ; 130.7 (C_{19}) ; 129.5 (C_{20} et C_{17}) ; 127.6 (C_{16}) ; 113.8 (C_{21}) ; 80.9 (C_{10}) ; 76.0 (C_5) ; 71.2 (C_{18}) ; 65.3 (C_3) ; 63.7 (C_9) ; 55.2 (C_{23}) ; 42.9 (C_2) ; 40.4 (C_4) ; 33.7 (C_6) ; 32.7 (C_8) ; 28.1 (C_{11}) ; 26.9 (C_{13}) ; 21.6 (C_7) ; 19.2 (C_{12}).

Masse (IC : NH_3) : m/z = 621 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 638 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

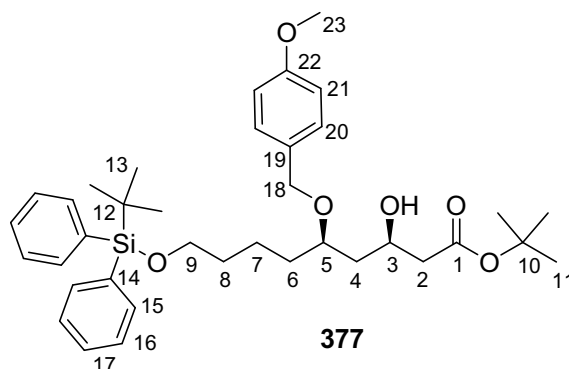
Masse exacte (IC : NH_3) : Calculée : 621.3611. Trouvée : 621.3615 ($\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{O}_6\text{Si}$).

Excès diastéréoisomérique déterminé par HPLC : 97%

Colonne : Chiralcel OD-H ; éluant : hexane/*iso*-propanol : 99/1 ; débit = 1 mL/min ;

λ = 215 nm ; t_R = 19.7 min (diastéréoisomère (3*S*, 5*R*)), 23.1 min (diastéréoisomère (3*R*, 5*R*)).

(3*R*,5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-nonanoate de *tert*-butyle



$$M = 620.89 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Si}$$

Les données RMN du composé **377** sont obtenues par soustraction du spectre du mélange des β -hydroxyesters obtenus lors de la réduction du β -cétoester **370** avec du borohydruure de sodium avec le spectre de l'hydroxyester **369**.

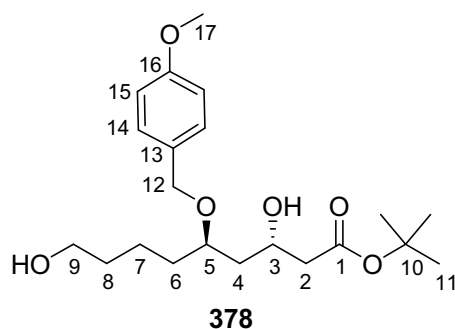
Analyses :

Rf : 0.58 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.65-7.70 (m, 4H, H₁₅) ; 7.34-7.44 (m, 6H, H₁₆ et H₁₇) ; 7.23 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₀) ; 6.85 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₁) ; 4.51 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H₁₈) ; 4.37 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H_{18'}) ; 4.07-4.17 (m, 1H, H₃) ; 3.79 (s, 3H, H₂₃) ; 3.60-3.70 (m, 1H, H₅) ; 3.67 (t, 2H, ³J = 6.2 Hz, H₉) ; 2.37 (dd, 1H, ²J = 16.4 Hz, ³J = 7.0 Hz, H₂) ; 2.34 (dd, 1H, ³J = 16.4 Hz, ³J = 5.6 Hz, H₂) ; 1.45 (s, 9H, H₁₁) ; 1.40-1.80 (m, 8H, H₄, H₆, H₇ et H₈) ; 1.05 (s, 9H, H₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 171.7 (C₁) ; 159.2 (C₂₂) ; 135.5 (C₁₅) ; 134.0 (C₁₄) ; 130.3 (C₁₉) ; 129.5 (C₂₀ ou C₁₇) ; 129.4 (C₂₀ ou C₁₇) ; 127.6 (C₁₆) ; 113.9 (C₂₁) ; 80.8 (C₁₀) ; 76.6 (C₅) ; 70.2 (C₁₈) ; 67.4 (C₃) ; 63.7 (C₉) ; 55.2 (C₂₃) ; 42.9 (C₂) ; 40.4 (C₄) ; 33.2 (C₆) ; 32.7 (C₈) ; 28.1 (C₁₁) ; 26.9 (C₁₃) ; 21.1 (C₇) ; 19.2 (C₁₂).

(3*S*, 5*R*)-3,9-Dihydroxy-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-nonanoate de *tert*-butyle



$$M = 382.49 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_6$$

Si l'hydrogénation du β -cétoester **370** est réalisée dans le méthanol pendant un laps de temps supérieur à 6 h le produit **378** est observé.

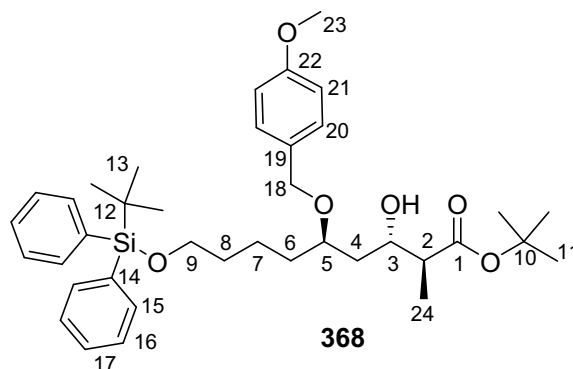
Analyses :

Rf : 0.02 (Cy/AcOEt 75/25 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.25 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₁₅) ; 6.86 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₁₄) ; 4.51 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H₁₂) ; 4.44 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H_{12'}) ; 4.16-4.28 (m, 1H, H₃) ; 3.78 (s, 3H, H₁₇) ; 3.64-3.74 (m, 1H, H₅) ; 3.60 (t, 2H, ³J = 5.7 Hz, H₉) ; 2.36 (d, 2H, ³J = 6.3 Hz, H₂) ; 1.45 (s, 9H, H₁₁) ; 1.45-1.70 (m, 8H, H₄, H₆, H₇ et H₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.0 (C₁) ; 159.2 (C₁₆) ; 130.6 (C₁₃) ; 129.4 (C₁₅) ; 113.8 (C₂₂) ; 81.0 (C₁₀) ; 75.9 (C₅) ; 71.1 (C₁₂) ; 65.2 (C₃) ; 62.5 (C₉) ; 55.2 (C₁₇) ; 42.9 (C₂) ; 40.3 (C₄) ; 33.5 (C₆) ; 32.7 (C₈) ; 28.1 (C₁₁) ; 21.3 (C₇).

(2*S*,3*S*,5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-2-méthylnonanoate de *tert*-butyle



$$M = 634.92 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{Si}$$

Mode opératoire :

Dans un ballon contenant du tamis moléculaire 4Å activé et une solution de diisopropylamine (2.8 mL, 20 mmol, 5.5 éq) dans 6.7 mL de tétrahydrofurane, est ajoutée une solution de *n*-butyllithium (7.4 mL, 18.4 mmol, 2.5 M dans l'hexane, 5 éq) à 0°C. Après 30 min d'agitation, une solution de l'hydroxyester **369** (2.29 g, 3.7 mmol, 1 éq) dans 11.7 mL de THF est ajoutée à - 40°C. La température de la solution, devenue orange, est laissée remonter à - 15°C pendant 2 h puis est ramenée à - 40°C. De l'hexaméthylphosphorotriamide (1.6 mL, 9.2 mmol, 2.5 éq) et de l'iodométhane (2.3 mL, 37 mmol, 10 éq) sont alors ajoutés. La solution, qui s'éclaircit est remontée à - 10°C, puis agitée 2h30. Le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis est dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet de recueillir 2.0 g du composé **368** (Rdt = 85 %) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle et 52 mg du composé diméthylé **379** (Rdt = 2 %).

Analyses :

Rf : 0.68 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 10.5 (c = 1.10 ; CHCl₃).

IR (film) : 3491 (ν_{O-H}) ; 1726 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1613, 1514 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 822 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66-7.70 (m, 4H, H₁₅) ; 7.34-7.45 (m, 6H, H₁₆ et H₁₇) ; 7.26 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₀) ; 6.86 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₁) ; 4.51 (d, 1H, ²J = 10.9 Hz, H₁₈) ; 4.44 (d, 1H, ²J = 10.9 Hz, H_{18'}) ; 3.92-4.00 (m, 1H, H₃) ; 3.79 (s, 3H, H₂₃) ; 3.65-3.75 (m, 1H, H₅) ; 3.68 (t, 2H, ³J = 6.3 Hz, H₉) ; 3.16 (d, 1H, ³J = 5.5 Hz, OH) ; 2.40 (qn, 1H, ³J = 7.1 Hz, H₂) ; 1.47 (s, 9H, H₁₁) ; 1.35-1.75 (m, 8H, H₄, H₆, H₇ et H₈) ; 1.16 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₂₄) ; 1.06 (s, 9H, H₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 175.2 (C₁) ; 159.2 (C₂₂) ; 135.5 (C₁₅) ; 134.0 (C₁₄) ; 130.7 (C₁₉) ; 129.5 (C₂₀ ou C₁₇) ; 129.4 (C₂₀ ou C₁₇) ; 127.6 (C₁₆) ; 113.8 (C₂₁) ; 80.7 (C₁₀) ; 76.2 (C₅) ; 71.2 (C₁₈)

; 70.3 (C₃) ; 63.7 (C₉) ; 55.4 (C₂₃) ; 46.4 (C₂) ; 38.3 (C₄) ; 33.7 (C₆) ; 32.7 (C₈) ; 28.0 (C₁₁) ; 26.9 (C₁₃) ; 21.7 (C₇) ; 19.2 (C₁₂) ; 13.9 (C₂₄).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 579 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 635 [M+H]⁺ ; 652 [M+NH₄]⁺.

Analyse élémentaire :

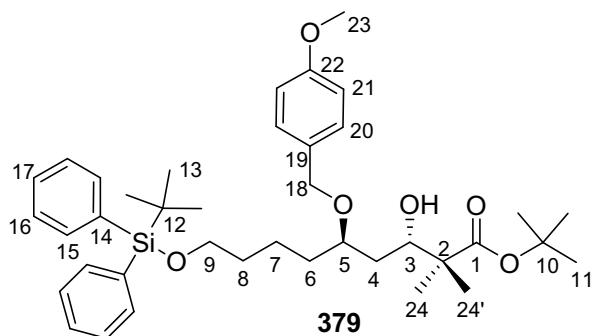
Calculée : C 71.88 % ; H 8.57 %. Trouvée : C 71.63 % ; H 8.86 %.

Excès diastéréoisomérique déterminé par HPLC : 98%

Colonne : Chiralcel OD-H ; éluant : hexane/*iso*-propanol : 99/1 ; débit : 1 mL/min ;

λ = 215 nm ; t_R = 10.4 min (diastéréoisomère (2*S*, 3*S*, 5*R*)), 10.6 min (diastéréoisomère (2*R*, 3*R*, 5*R*)), 15.4 min (diastéréoisomère (2*S*, 3*R*, 5*R*)), 15.6 min (diastéréoisomère (2*R*, 3*S*, 5*R*)).

(3*S*, 5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-2,2-diméthylnonanoate de *tert*-butyle



M = 648.94 g.mol⁻¹ - C₃₉H₅₆O₆Si

Analyses :

Rf : 0.43 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 11.8 (c = 1.06 ; CHCl₃).

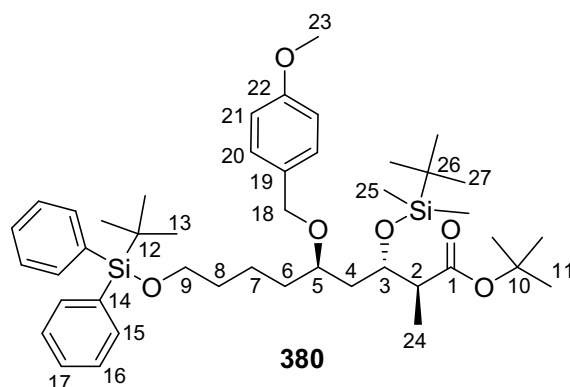
IR : 3487 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1722 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1613 cm⁻¹, 1514 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 823 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.65-7.68 (m, 4H, H₁₅) ; 7.35-7.42 (m, 6H, H₁₆ et H₁₇) ; 7.24-7.27 (m, 2H, H₂₀) ; 6.84-6.86 (m, 2H, H₂₁) ; 4.50 (d, 1H, ²J = 10.9 Hz, H₁₈) ; 4.44 (d, 1H, ²J = 10.9 Hz, H_{18'}) ; 3.89-3.94 (m, 1H, H₃) ; 3.79 (s, 3H, H₂₃) ; 3.66 (t, 2H, ³J = 6.3 Hz, H₉) ; 3.64-3.68 (m, 1H, H₅) ; 2.93 (d, 1H, ³J = 2.9 Hz, OH) ; 1.44 (s, 9H, H₁₁) ; 1.43-1.60 (m, 8H, H₄, H₆, H₇ et H₈) ; 1.13 (s, 3H, H₂₄) ; 1.12 (s, 3H, H_{24'}) ; 1.05 (s, 9H, H₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 176.8 (C₁) ; 159.1 (C₂₂) ; 135.6 (C₁₅) ; 134.1 (C₁₄) ; 130.9 (C₁₉) ; 129.5 (C₂₀ ou C₁₇) ; 129.4 (C₂₀ ou C₁₇) ; 127.6 (C₁₆) ; 113.8 (C₂₁) ; 80.5 (C₁₀) ; 76.5 (C₅) ; 72.9 (C₃) ; 71.3 (C₁₈) ; 63.8 (C₉) ; 55.3 (C₂₃) ; 47.2 (C₂) ; 35.7 (C₄) ; 33.9 (C₆) ; 32.7 (C₈) ; 28.0 (C₁₁) ; 26.9 (C₁₃) ; 21.9 (C₇) ; 21.7 (C_{24'}) ; 20.8 (C₂₄) ; 19.2 (C₁₂).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 649 [M+H]⁺ ; 666 [M+NH₄]⁺.

(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-2-méthylnonanoate de *tert*-butyle



$$M = 749.18 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{44}\text{H}_{68}\text{O}_6\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **368** (680 mg, 1.07 mmol, 1 éq) dans 6.2 mL de dichlorométhane sont introduits à 0°C de la 2,6-lutidine (498 µL, 4.28 mmol, 4 éq) puis du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (492 µL, 2.14 mmol, 2 éq). Après 1h15 d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'isoler 827 mg du composé **380** (**Rdt quantitatif**) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.50 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 2.5 (c = 1.08 ; CHCl₃).

IR (film) : 1729 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1613, 1514 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 824 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

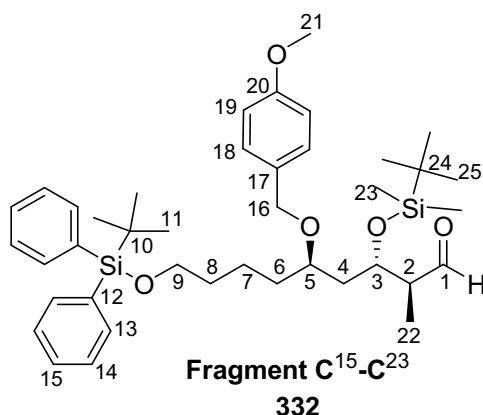
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.65-7.73 (m, 4H, H₁₅) ; 7.32-7.49 (m, 6H, H₁₆ et H₁₇) ; 7.25 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₀) ; 6.86 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₁) ; 4.49 (d, 1H, ²J = 10.9 Hz, H₁₈) ; 4.31 (d, 1H, ²J = 10.9 Hz, H_{18'}) ; 4.30 (m, 1H, H₃) ; 3.79 (s, 3H, H₂₃) ; 3.66 (t, 2H, ³J = 6.1 Hz, H₉) ; 3.52 (m, 1H, H₅) ; 2.60 (qd, 1H, ²J = 7.0 Hz, ³J = 3.8 Hz, H₂) ; 1.38 (s, 9H, H₁₁) ; 1.30-1.65 (m, 8H, H₄, H₆, H₇ et H₈) ; 1.03-1.08 (m, 12H, H₁₃ et H₂₄) ; 0.89 (s, 9H, H₂₇) ; 0.07 (s, 3H, H₂₅) ; 0.05 (s, 3H, H_{25'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.1 (C₁) ; 158.9 (C₂₂) ; 135.5 (C₁₅) ; 134.1 (C₁₄) ; 131.4 (C₁₉) ; 129.5 (C₂₀ ou C₁₇) ; 129.0 (C₂₀ ou C₁₇) ; 127.6 (C₁₆) ; 113.6 (C₂₁) ; 80.1 (C₁₀) ; 75.7 (C₅) ; 70.2 (C₃) ; 69.6 (C₁₈) ; 63.8 (C₉) ; 55.2 (C₂₃) ; 46.6 (C₂) ; 37.9 (C₄) ; 33.6 (C₆) ; 32.8 (C₈) ; 28.1 (C₁₁) ; 26.9 (C₁₃) ; 25.9 (C₂₇) ; 21.2 (C₇) ; 19.2 (C₁₂) ; 18.0 (C₂₆) ; 9.3 (C₂₄) ; -4.5 (C₂₅) ; -4.8 (C_{25'}).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 693 [M-C₄H₈+H]⁺ ; 710 [M-C₄H₈+NH₄]⁺ ; 749 [M+H]⁺ ; 766 [M+NH₄]⁺.

Masse exacte (IC : NH₃) : Calculée : 749.4633. Trouvée : 749.4642 (C₄₄H₆₉O₆NSi₂).

(2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-5-(*para*-méthoxybenzyloxy)-2-méthylnonanal



$$M = 677.07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

❖ *Réduction au DIBAL-H de l'ester 380*

A une solution de l'ester *tert*-butylique **380** (384 mg, 0.51 mmol, 1 éq) dans 17 mL de toluène est ajoutée goutte à goutte une solution de DIBAL-H (765 µL, 1.0 M dans le toluène, 765 µmol, 1.5 éq) à -78°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h30 à -78°C, puis du méthanol (1mL) est ajouté pour neutraliser l'excédent de DIBAL-H. Le mélange est alors agité 1 h supplémentaire à -78°C. Une solution d'acide chlorhydrique à 1M est ensuite ajoutée puis la température est laissée remonter à l'ambiante. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur du sulfate de magnésium. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 93/7) permet d'isoler 128 mg d'aldéhyde **332** (**Rdt** = **37** %) et 213 mg de l'alcool **381** (**Rdt** = **61** %) ayant tous les deux l'aspect d'une huile jaune pâle.

❖ *Oxydation de l'alcool 381 avec le périodinate de Dess-Martin*

A une solution de l'alcool **381** (1.47 g, 2.16 mmol, 1 éq) dans 7 mL de dichlorométhane, à 0°C, est additionné du périodinate de Dess-Martin (8.56 mL, 15 % en masse dans le dichlorométhane, 4.11 mmol, 1.9 éq). Le mélange est agité 4 h à température ambiante, puis le solvant est évaporé. Le résidu est dilué dans du dichlorométhane, neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 93/7) permet d'isoler 1.27 g d'aldéhyde **332** (**Rdt** = **87** %) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

L'aldéhyde **332** est ainsi obtenu avec un rendement de 90 % à partir de l'ester *tert*-butylique **380**.

Analyses :

Rf : 0.40 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : + 1.6 (c = 1.08 ; CHCl₃).

IR (film) : 2791 cm⁻¹ (ν_{C-H}) ; 1723 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1613, 1514 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 824 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

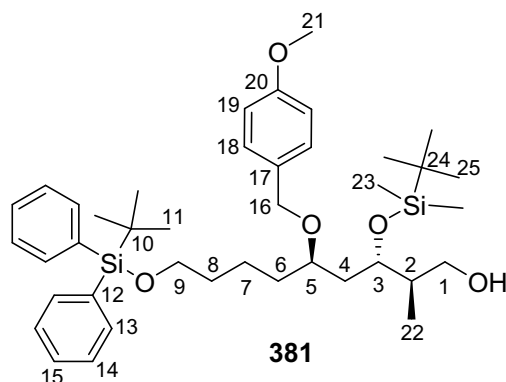
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.73 (d, 1H, ³J = 1.6 Hz, H₁) ; 7.68-7.70 (m, 4H, H₁₃) ; 7.37-7.44 (m, 6H, H₁₄ et H₁₅) ; 7.25 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₁₈) ; 6.87 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₁₉) ; 4.49 (d, 1H, ²J = 11.5 Hz, H₁₆) ; 4.31 (d, 1H, ²J = 11.5 Hz, H_{16'}) ; 4.19-4.25 (m, 1H, H₃) ; 3.80 (s, 3H, H₂₁) ; 3.68 (t, 2H, ³J = 6.3 Hz, H₉) ; 3.53-3.59 (m, 1H, H₅) ; 2.51-2.57 (m, 1H, H₂) ; 1.38-1.68 (m, 8H, H₄, H₆, H₇ et H₈) ; 1.11 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₂₂) ; 1.06 (s, 9H, H₁₁) ; 0.89 (s, 9H, H₂₅) ; 0.06 (s, 6H, H₂₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 204.3 (C₁) ; 159.1 (C₂₀) ; 135.6 (C₁₃) ; 134.0 (C₁₂) ; 131.0 (C₁₇) ; 129.5 (C₁₅ ou C₁₈) ; 129.0 (C₁₅ ou C₁₈) ; 127.6 (C₁₄) ; 113.8 (C₁₉) ; 75.6 (C₅) ; 70.5 (C₃) ; 69.7 (C₁₆) ; 63.7 (C₉) ; 55.3 (C₂₁) ; 52.4 (C₂) ; 40.0 (C₄) ; 33.5 (C₆ ou C₈) ; 32.7 (C₆ ou C₈) ; 26.9 (C₁₁) ; 25.8 (C₂₅) ; 21.3 (C₇) ; 19.2 (C₁₀) ; 18.0 (C₂₄) ; 9.6 (C₂₂) ; -4.3 (C₂₃) ; -4.8 (C_{23'}).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 694 [M+NH₄]⁺.

Masse exacte (IC : NH₃) : Calculée : 694.4323. Trouvée : 694.4340 (C₄₀H₆₄O₅NSi₂).

(2R, 3S, 5R)-3-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(tert-butyldiphénylsilyloxy)-5-(para-méthoxybenzyloxy)-2-méthyl-nonan-1-ol



M = 679.09 g.mol⁻¹ - C₄₀H₆₂O₅Si₂

Analyses :

Rf : 0.07 (Cy/AcOEt : 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D²⁵ : - 17.7 (c = 1.54 ; CHCl₃).

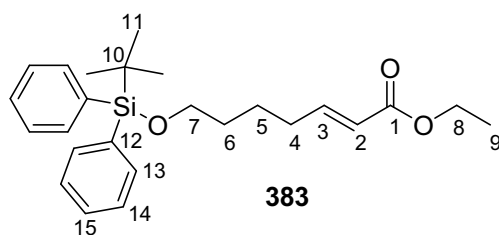
IR (film) : 3442 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1613, 1514 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 824 cm⁻¹ (ν_{Si-CH}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66-7.72 (m, 4H, H₁₃) ; 7.35-7.45 (m, 6H, H₁₄ et H₁₅) ; 7.25 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₁₈) ; 6.87 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₁₉) ; 4.49 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H₁₆) ; 4.35 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H_{16'}) ; 3.89-3.96 (m, 1H, H₃) ; 3.80 (s, 3H, H₂₁) ; 3.70-3.85 (m, 1H, H₁) ; 3.69 (t, 2H, ³J = 6.1 Hz, H₉) ; 3.45-3.52 (m, 2H, H₁ et H₅) ; 1.40-1.90 (m, 9H, H₂, H₄, H₆, H₇ et H₈) ; 1.07 (s, 9H, H₁₁) ; 0.97 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz, H₂₂) ; 0.90 (s, 9H, H₂₅) ; 0.07 (s, 3H, H₂₃) ; 0.05 (s, 3H, H_{23'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 159.2 (C₂₀) ; 135.6 (C₁₃) ; 134.0 (C₁₂) ; 130.7 (C₁₇) ; 129.5 (C₁₅ ou C₁₈) ; 129.3 (C₁₅ ou C₁₈) ; 127.6 (C₁₄) ; 113.8 (C₁₉) ; 76.3 (C₅) ; 73.3 (C₃) ; 70.1 (C₁₆) ; 64.9 (C₁) ; 63.7 (C₉) ; 55.2 (C₂₁) ; 39.8 (C₂) ; 39.0 (C₄) ; 33.5 (C₆ ou C₈) ; 32.7 (C₆ ou C₈) ; 26.9 (C₁₁) ; 25.9 (C₂₅) ; 21.3 (C₇) ; 19.2 (C₁₀) ; 18.0 (C₂₄) ; 13.0 (C₂₂) ; -4.3 (C₂₃) ; -4.4 (C_{23'}).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 679 [M+H]⁺ ; 696 [M+NH₄]⁺.

7-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-hept-2-énoate d'éthyle



$$M = 410.62 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$$

Mode opératoire :

Dans un bicol, à une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (0.18 mL, 2 M dans le THF, 1.08 mmol, 3 éq) dans 2 mL de THF est ajouté de l'acétate d'éthyle (106 μL , 1 mmol, 3 éq) à -78°C. Après 45 min d'agitation à cette température, une solution d'hydroxyester **373** (150 mg, 0.36 mmol, 1 éq) dans 1 mL de THF est canulée dessus. Après 6h30 d'agitation à -78°C, la solution est neutralisée par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Une extraction de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique suivie par un lavage des phases étherées avec une solution saturée de chlorure de sodium, un séchage sur du sulfate de magnésium, une filtration sur fritté puis une concentration sous pression réduite conduisent au brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5 puis 8/2) permet d'isoler 43 mg d'énone **383** (Rdt = 30 %) et 103 mg d'hydroxyester **373** (Rdt = 69 %) sous forme d'une huile jaunâtre.

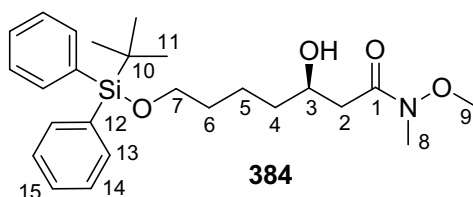
Analyses :

Rf : 0.86 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO_4 ; UV).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.64\text{-}7.69$ (m, 4H, H_{13}) ; $7.33\text{-}7.45$ (m, 6H, H_{14} et H_{15}) ; 6.95 (dt, 1H, $^3J = 15.6$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, H_3) ; 5.80 (dt, 1H, $^3J = 15.6$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H_2) ; 4.19 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz, H_8) ; 3.67 (t, 2H, $^3J = 5.8$ Hz, H_7) ; 2.18 (qd, 2H, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, H_4) ; 1.52-1.62 (m, 4H ; H_5 et H_6) ; 1.30 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, H_9) ; 1.05 (s, 9H, H_{11}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 166.7$ (C_1) ; 149.2 (C_3) ; 135.6 (C_{13}) ; 134.0 (C_{12}) ; 129.6 (C_{15}) ; 127.6 (C_{14}) ; 121.4 (C_2) ; 63.4 (C_7) ; 60.1 (C_8) ; 31.9 (C_4) ; 31.9 (C_6) ; 26.9 (C_{11}) ; 24.3 (C_5) ; 19.2 (C_{10}) ; 14.3 (C_9).

(3R)-7-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-3-hydroxy-N-méthoxy-N-méthylheptanamide



$$M = 443.65 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine (2.02 g, 20.8 mmol, 3 éq) dans 42 mL de THF est additionné, à - 78°C, du *n*-butyllithium (16.7 mL, 41.6 mmol, 6 éq). Après 10 min d'agitation, une solution de l'ester **373** (2.9 g, 6.9 mmol, 1 éq) dans 14 mL de THF est ajoutée. La solution qui prend une teinte jaune est agitée 30 min à - 78°C puis est versée dans un erlenmeyer contenant 200 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après avoir séparé les deux phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique puis les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie (Cy/AcOEt 5/5) permet d'isoler 2.51 g du composé **384** (Rdt = 82 %) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

Rf : 0.20 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

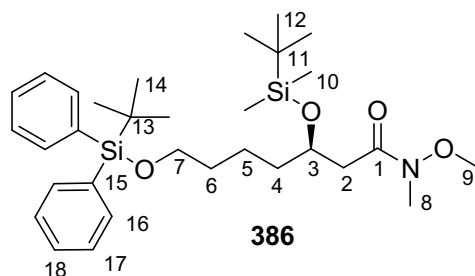
[α]_D : - 20.2 (c = 1.25 ; CHCl₃).

IR (film) : 3452 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1648 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.64-7.70 (m, 4H, H₁₃) ; 7.34-7.46 (m, 6H, H₁₄ et H₁₅) ; 3.95-4.05 (m, 1H, H₃) ; 3.67 (t, 2H, ³J = 6.3 Hz, H₇) ; 3.67 (s, 3H, H₉) ; 3.20-3.28 (s large, 1H, OH) ; 3.20 (s, 3H, H₈) ; 2.65 (d, 1H, ²J = 16.8 Hz ; H₂) ; 2.43 (dd, 1H, ²J = 16.8 Hz, ³J = 9.6 Hz, H₂) ; 1.35-1.70 (m, 6H, H₄ H₅ et H₆) ; 1.05 (s, 9H, H₁₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.9 (C₁) ; 135.5 (C₁₃) ; 134.0 (C₁₂) ; 129.5 (C₁₅) ; 127.5 (C₁₄) ; 67.8 (C₃) ; 63.8 (C₇) ; 61.2 (C₉) ; 38.1 (C₂) ; 36.2 (C₆) ; 32.4 (C₄) ; 31.8 (C₈) ; 26.8 (C₁₁) ; 21.8 (C₅) ; 19.2 (C₁₀).

(3R)-7-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-N-méthoxy-N-méthylheptanamide



$$M = 557.91 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_4\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **384** (500 mg, 1.12 mmol, 1 éq) dans 400 μL de diméthylformamide sont ajoutés successivement de l'imidazole (229 mg, 3.36 mmol, 3 éq) puis du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (202 mg, 1.34 mmol, 1.2 éq). Après 3h30 d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les phases sont alors séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'isoler 615 mg du composé **386** (Rdt = 98 %) ayant l'aspect d'une huile rose pâle.

Analyses :

Rf : 0.76 (Cy/AcOEt 6/4 ; KMnO_4 ; UV).

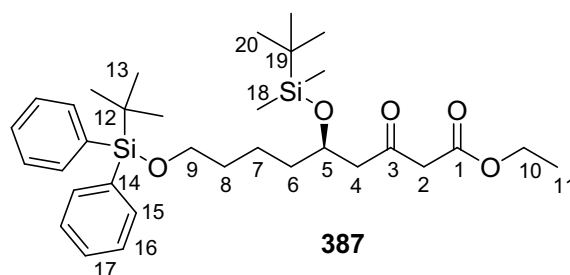
$[\alpha]_{\text{D}}$: - 21.2 ($c = 0.34$; CHCl_3).

IR (film) : 1666 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1253 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.63\text{-}7.70$ (m, 4H, H_{16}) ; 7.34-7.48 (m, 6H, H_{17} et H_{18}) ; 4.16-4.30 (m, 1H, H_3) ; 3.68 (s, 3H, H_9) ; 3.67 (t, 2H, $^3J = 6.3$ Hz, H_7) ; 3.18 (s, 3H, H_8) ; 2.73 (dd, 1H, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, H_2) ; 2.39 (dd, 1H, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, H_2') ; 1.35-1.65 (m, 6H, H_4 , H_5 et H_6) ; 1.06 (s, 9H, H_{14}) ; 0.88 (s, 9H, H_{12}) ; 0.08 (s, 3H, H_{10}) ; 0.05 (s, 3H, $H_{10'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 172.5$ (C_1) ; 135.5 (C_{16}) ; 134.1 (C_{15}) ; 129.5 (C_{18}) ; 127.5 (C_{17}) ; 69.4 (C_3) ; 63.8 (C_7) ; 61.2 (C_9) ; 39.5 (C_2) ; 37.7 (C_6) ; 32.8 (C_4) ; 31.9 (C_8) ; 26.8 (C_{14}) ; 25.9 (C_{12}) ; 21.5 (C_5) ; 19.2 (C_{13}) ; 18.0 (C_{11}) ; -4.7 (C_{10}).

(3*R*)-5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-3-oxononanoate d'éthyle



$$M = 584.93 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

A une solution de diisopropylamine (101 μL , 0.72 mmol, 4 éq) dans 1 mL d'éther diéthylique est ajoutée à - 78°C une solution de *n*-butyllithium (288 μL , 0.72 mmol, 2.5 M dans l'hexane, 4 éq). Après 30 min d'agitation, de l'acétate d'éthyle (70 μL , 0.72 mmol, 4 éq) est ajouté, puis après 25 min, une solution d'amide **386** (100 mg, 0.18 mmol, 1 éq) dans 1.5 mL d'éther diéthylique est ajoutée lentement. Le mélange est agité à - 78°C pendant 20 h puis hydrolysé par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les phases aqueuses sont rassemblées puis extraites avec de l'éther diéthylique. Les phases étherées réunies sont ensuite lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'isoler 23 mg du β -cétoester **387** (**Rdt** = 22 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

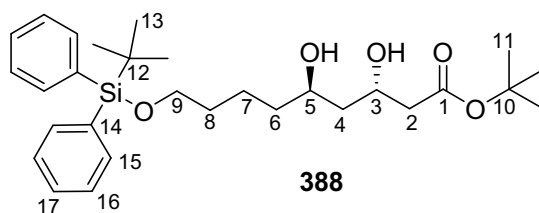
Analyses :

Rf : 0.84 (Cy/AcOEt 6/4 ; KMnO_4 ; UV).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7.63-7.66 (m, 4H, H_{15}) ; 7.36-7.41 (m, 6H, H_{16} et H_{17}) ; 4.14-4.23 (m, 3H, H_5 et H_{10}) ; 3.65 (t, 2H, $^3J = 6.2$ Hz, H_9) ; 3.46 (s, 2H, H_2) ; 2.69 (dd, 1H, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, H_4) ; 2.58 (dd, 1H, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, H_4') ; 1.35-1.60 (m, 6H, H_6 , H_7 et H_8) ; 1.25 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz, H_{11}) ; 1.05 (s, 9H, H_{13}) ; 0.87 (s, 9H, H_{20}) ; 0.06 (s, 3H, H_{18}) ; 0.04 (s, 3H, $H_{18'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 202.0 (C_3) ; 167.0 (C_1) ; 135.6 (C_{15}) ; 134.0 (C_{14}) ; 129.5 (C_{17}) ; 127.6 (C_{16}) ; 68.9 (C_5) ; 63.8 (C_9) ; 61.3 (C_{10}) ; 50.8 (C_2) ; 50.1 (C_4) ; 37.4 (C_6) ; 32.6 (C_8) ; 26.9 (C_{13}) ; 25.8 (C_{20}) ; 21.4 (C_7) ; 19.2 (C_{12}) ; 18.0 (C_{19}) ; 14.1 (C_{11}) ; -4.6 (C_{16}) ; -4.8 ($\text{C}_{16'}$).

(3*S*, 5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3,5-dihydroxynonate de *tert*-butyle



$$M = 500.74 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$$

Mode opératoire :

Selon le processus standard des hydrogénations asymétriques, l'hydrogénation du β -cétoester **376** (800 mg, 1.6 mmol, 1 éq) avec le catalyseur d'Ikariya-Mashima-(*R*)-MeO-BIPHEP (22 mg, 13.6 μmol , 0.0085 éq) dans 10 mL de méthanol sous une pression de dihydrogène de 80 bar à 25°C durant 7h conduit après purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) à 718 mg d'alcool **388** (Rdt = 90 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.31 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 5.6 (c = 0.98 ; CHCl₃).

IR (film) : 3424 cm⁻¹ ($\nu_{\text{O-H}}$) ; 1727 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.62-7.70 (m, 4H, H_{15}) ; 7.34-7.42 (m, 6H, H_{16} et H_{17}) ; 4.25-4.38 (m, 1H, H_3) ; 3.82-3.95 (m, 1H, H_5) ; 3.67 (t, 2H, $^3J = 6.3$ Hz, H_9) ; 2.46 (dd, 1H, $^2J = 16.4$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz ; H_2) ; 2.38 (dd, 1H, $^2J = 16.4$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, H_2') ; 1.35-1.70 (m, 8H, H_4 H_6 H_7 et H_8) ; 1.46 (s, 9H, H_{11}) ; 1.05 (s, 9H, H_{13}).

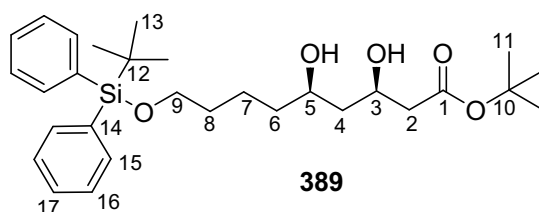
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.4 (C_1) ; 135.6 (C_{15}) ; 134.0 (C_{14}) ; 129.5 (C_{17}) ; 127.5 (C_{16}) ; 81.3 (C_{10}) ; 68.7 (C_5) ; 65.8 (C_3) ; 63.8 (C_9) ; 42.2 (C_2) ; 41.9 (C_4) ; 37.1 (C_6) ; 32.4 (C_8) ; 28.1 (C_{11}) ; 26.9 (C_{13}) ; 22.0 (C_7) ; 19.2 (C_{12}).

Excès diastéréoisomérique déterminé par HPLC : 95%

Colonne : Chiralcel OD-H ; éluant : hexane/*iso*-propanol : 99/1 ; débit : 1mL/min ;

λ = 215 nm ; t_R = 26.3 min (diastéréoisomère (3*S*, 5*R*)), 30.4 min (diastéréoisomère (3*R*, 5*R*)).

(3*R*, 5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3,5-dihydroxynonate de *tert*-butyle



$$M = 500.74 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$$

Les données RMN du composé **389** sont obtenues par soustraction du spectre du mélange des diols obtenus lors de la réduction du β -cétoester **376** avec du borohydrure de sodium et les spectres du diol **388**.

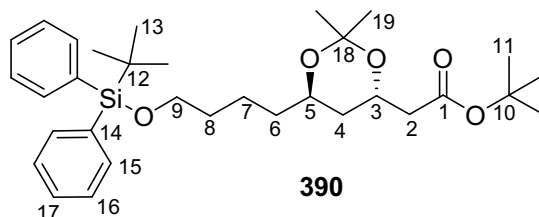
Analyses :

Rf : 0.31 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.62-7.70 (m, 4H, *H*₁₅) ; 7.34-7.42 (m, 6H, *H*₁₆ et *H*₁₇) ; 4.17-4.27 (m, 1H, *H*₃) ; 3.78-3.88 (m, 1H, *H*₅) ; 3.67 (t, 2H, ³*J* = 6.3 Hz, *H*₉) ; 2.39 (d, 2H, ³*J* = 6.0 Hz, *H*₂) ; 1.35-1.70 (m, 8H, *H*₄ *H*₆ *H*₇ et *H*₈) ; 1.47 (s, 9H, *H*₁₁) ; 1.04 (s, 9H, *H*₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 172.1 (*C*₁) ; 135.6 (*C*₁₅) ; 134.0 (*C*₁₄) ; 129.5 (*C*₁₇) ; 127.5 (*C*₁₆) ; 81.5 (*C*₁₀) ; 72.1 69.3 (*C*₃ et *C*₅) ; 63.8 (*C*₉) ; 42.6 (*C*₂) ; 42.2 (*C*₄) ; 37.4 (*C*₆) ; 32.5 (*C*₈) ; 28.1 (*C*₁₁) ; 26.9 (*C*₁₃) ; 21.6 (*C*₇) ; 19.2 (*C*₁₂).

(4*S*,6*R*)-{6-[4'-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-butyl]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxan-4-yl}-acétate de *tert*-butyle



$$M = 540.81 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}$$

Mode opératoire :

Dans un ballon contenant le diol **388** (160 mg, 0.32 mmol, 1 éq) sont introduits du 2,2-diméthoxypropane (5 mL, 40 mmol, 126 éq) et une pointe de spatule d'acide paratoluènesulfonique (~2 mg, 12 µmol, 0.04 éq). Après 1 heure d'agitation, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée puis le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet d'isoler 153 mg du composé **390** (**Rdt = 89 %**) sous la forme d'une huile jaune.

Analyses :

Rf : 0.74 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

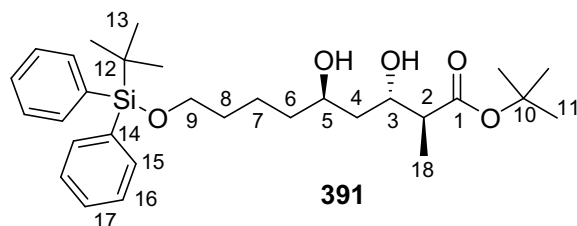
[α]_D : - 15.3 (c = 1.17 ; CHCl₃).

IR (film) : 1732 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1151 cm⁻¹ (ν_{C-O}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.65-7.71 (m, 4H, H₁₅) ; 7.34-7.44 (m, 6H, H₁₆ et H₁₇) ; 4.16-4.28 (m, 1H, H₃) ; 3.71-3.83 (m, 1H, H₅) ; 3.67 (t, 2H, ³J = 6.3 Hz, H₉) ; 2.43 (dd, 1H, ²J = 15.0 Hz, ³J = 8.1 Hz ; H₂) ; 2.35 (dd, 1H, ²J = 15.0 Hz, ³J = 5.6 Hz, H_{2'}) ; 1.35-1.70 (m, 8H, H₄ H₆ H₇ et H₈) ; 1.46 (s, 9H, H₁₁) ; 1.36 (s, 3H, H₁₉) ; 1.33 (s, 3H, H_{19'}) ; 1.06 (s, 9H, H₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 170.2 (C₁) ; 135.6 (C₁₅) ; 134.1 (C₁₄) ; 129.5 (C₁₇) ; 127.5 (C₁₆) ; 100.3 (C₁₈) ; 80.4 (C₁₀) ; 66.4 (C₃ ou C₅) ; 63.8 (C₃ ou C₅) ; 63.8 (C₉) ; 42.3 (C₂) ; 38.0 (C₄) ; 35.5 (C₆) ; 32.4 (C₈) ; 28.1 (C₁₁) ; 26.8 (C₁₃) ; 24.7 (C₁₉) ; 24.5 (C_{19'}) ; 21.6 (C₇) ; 19.2 (C₁₂).

**(2*S*, 3*S*, 5*R*)-9-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3,5-dihydroxy-2-méthylnonanoate
de *tert*-butyle**



Mode opératoire :

Dans un ballon, contenant du tamis moléculaire activé à 4Å, à une solution de diisopropylamine (1.88 mL, 13.4 mmol, 11 éq) dans 2 mL de tétrahydrofurane est introduite une solution de *n*-butyllithium (4.9 mL, 12.3 mmol, 2.5 M, 10 éq) à 0°C. Après 45 min d'agitation, une solution du dihydroxyester **388** (610 mg, 1.2 mmol, 1 éq) dans 3 mL de THF est ajoutée à -40°C. La température est laissée remonter à -10°C pendant 2 h puis est ramenée à -40°C. De l'hexaméthylphosphorotriamide (1.06 mL, 6.1 mmol, 5 éq) et du iodométhane (1.14 mL, 18.3 mmol, 15 éq) sont alors ajoutés. La solution est laissée remonter à 0°C, puis agitée pendant 5 h. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) permet d'isoler 522 mg d'un mélange contenant le composé **391** (**Rdt = 52 %**), le produit de départ **388** (**Rdt = 20 %**) et l'épimère en position C² (**Rdt = 2 %**).

Les produits étant vraiment très proches, seul un début de séparation est possible à l'aide d'une HPLC préparative (gradient Cy/AcOEt 9/1 à 6/4).

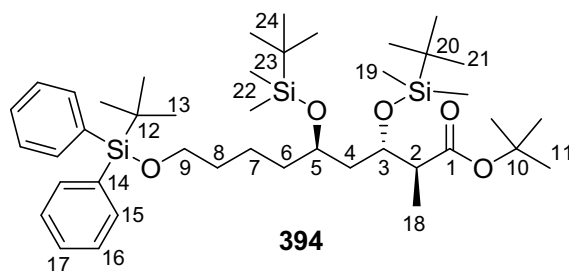
Analyses :

Rf : 0.58 (Cy/AcOEt 6/4 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.63-7.70 (m, 4H, H₁₅) ; 7.32-7.45 (m, 6H, H₁₆ et H₁₇) ; 3.90-4.01 (m, 1H, H₃ ou H₅) ; 3.84-3.92 (m, 1H, H₃ ou H₅) ; 3.67 (t, 2H, ³J = 6.2 Hz, H₆) ; 3.40 (s, 1H, OH) ; 2.60 (s, 1H, OH) ; 2.44 (qn, 1H, ³J = 7.1 Hz, H₂) ; 1.46 (s, 9H, H₁₁) ; 1.35-1.65 (m, 8H, H₄, H₆, H₇ et H₈) ; 1.15 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₁₈) ; 1.04 (s, 9H, H₁₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 175.5 (C₁) ; 135.6 (C₁₅) ; 134.1 (C₁₄) ; 129.5 (C₁₇) ; 127.6 (C₁₆) ; 81.2 (C₁₀) ; 70.8 (C₃ ou C₅) ; 68.8 (C₃ ou C₅) ; 63.8 (C₉) ; 46.0 (C₂) ; 40.0 (C₄) ; 37.1 (C₆) ; 32.5 (C₈) ; 28.1 (C₁₁) ; 26.9 (C₁₃) ; 22.1 (C₇) ; 19.2 (C₁₂) ; 14.2 (C₁₈).

(2*S*,3*S*,5*R*)-3,5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-méthylnonanoate de *tert*-butyle



Mode opératoire :

A une solution du diol **391** (60 mg, 0.12 mmol, 1 éq) dans 0.6 mL de dichlorométhane sont introduits à 0°C de la 2,6-lutidine (109 µL, 0.94 mmol, 7.8 éq) puis du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (107 µL, 0.47 mmol, 3.9 éq). Après 2h d'agitation, le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec du dichlorométhane, séché avec du sulfate de magnésium, filtré sur fritté et concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet d'isoler 75 mg des composés monosylilés ayant l'aspect d'une huile jaune pâle. Ceux-ci sont alors repris dans 0.7 mL de dichlorométhane, à 0°C, avec de la 2,6-lutidine (55 µL, 3.9 éq) et du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (54 µL, 2 éq). Après le même traitement, 87 mg du composé diprotégé **394** (**Rdt quantitatif**) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune pâle.

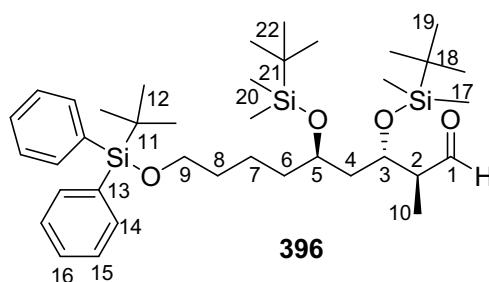
Analyses :

Rf : 0.65 (Cy/AcOEt 93/7 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.64-7.72 (m, 4H, H₁₅) ; 7.32-7.46 (m, 6H, H₁₆ et H₁₇) ; 4.06-4.18 (m, 1H, H₃) ; 3.72-3.82 (m, 1H, H₅) ; 3.65 (t, 2H, ³J = 6.3 Hz, H₉) ; 2.59 (dq, 1H, ²J = 7.0 Hz, ³J = 3.8 Hz, H₂) ; 1.45 (s, 9H, H₁₁) ; 1.30-1.70 (m, 8H, H₄, H₆, H₇ et H₈) ; 1.03-1.08 (m, 12H, H₁₃ et H₁₈) ; 0.89 (s, 9H, H₂₁ ou H₂₄) ; 0.88 (s, 9H, H₂₁ ou H₂₄) ; 0.10 (s, 3H, H₁₉ ou H₂₂) ; 0.10 (s, 3H, H₁₉ ou H₂₂) ; 0.08 (s, 3H, H₁₉ ou H₂₂) ; 0.06 (s, 3H, H₁₉ ou H₂₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.1 (C₁) ; 135.6 (C₁₅) ; 134.1 (C₁₄) ; 129.5 (C₁₇) ; 127.6 (C₁₆) ; 80.1 (C₁₀) ; 70.9 (C₃ ou C₅) ; 69.9 (C₃ ou C₅) ; 63.9 (C₉) ; 47.0 (C₂) ; 40.7 (C₄) ; 38.3 (C₆) ; 32.9 (C₈) ; 28.1 (C₁₁) ; 26.9 (C₁₃) ; 26.0 (C₂₁ ou C₂₄) ; 25.9 (C₂₁ ou C₂₄) ; 21.2 (C₇) ; 19.2 (C₁₂) ; 18.1 (C₂₀ et C₂₃) ; 10.1 (C₁₈) ; -3.9 (C₁₉ ou C₂₂) ; -4.0 (C₁₉ ou C₂₂) ; -4.2 (C₁₉ ou C₂₂) ; -4.4 (C₁₉ ou C₂₂).

(2*S*, 3*S*, 5*R*)-3,5-di(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-méthylnonanal



$$M = 671.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{O}_4\text{Si}_3$$

Mode opératoire :

❖ *Réduction au DIBAL-H de l'ester 394*

A une solution de l'ester **394** (400 mg, 0.54 mmol, 1 éq) dans 7 mL de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte une solution de DIBAL-H (1.13 mL, 1.0 M dans le toluène, 1.13 mmol, 2.1 éq) à - 78°C. La réaction est agitée pendant 2 h à - 78°C, puis neutralisé par un ajout d'acétone. La température est laissée remonter à 25°C, puis le mélange réactionnel est lavé avec une solution saturée d'acide L-tartrique et est extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 97/3) permet d'isoler un mélange composé de 100 mg d'aldéhyde **396** (Rdt = 28 %) et 230 mg d'alcool **398** (Rdt = 63 %) ayant tous les deux l'aspect d'une huile jaune pâle.

❖ *Oxydation de l'alcool 398 avec le périodinate de Dess-Martin*

A une solution d'alcool **398** (230 mg, 0.34 mmol, 1 éq) dans 1.1 mL de dichlorométhane, à 0°C, est additionné du périodinate de Dess-Martin (1.4 mL, 15 % en masse dans le dichlorométhane, 0.67 mmol, 2 éq). Le mélange est agité 5 h puis neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 98/2) permet d'isoler 174 mg d'aldéhyde **396** (Rdt = 76 %) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

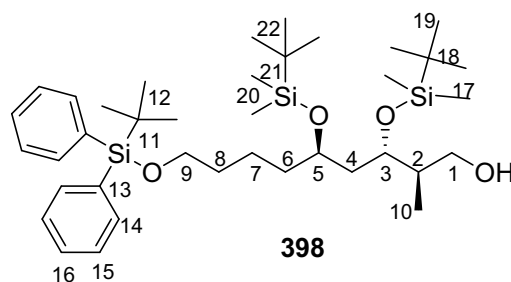
Analyses :

Rf : 0.58 (Cy/AcOEt 95/5 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.76 (d, 1H, ³J = 1.9 Hz, H₁) ; 7.64-7.70 (m, 4H, H₁₄) ; 7.37-7.44 (m, 6H, H₁₅ et H₁₆) ; 4.06-4.14 (m, 1H, H₃ ou H₅) ; 3.72-3.84 (m, 1H, H₃ ou H₅) ; 3.67 (t, 2H, ³J = 6.3 Hz, H₉) ; 2.48-2.60 (m, 1H, H₂) ; 1.36-1.80 (m, 8H, H₄, H₆, H₇ et H₈) ; 1.12 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₁₀) ; 1.06 (s, 9H, H₁₂) ; 0.89 (s, 9H, H₁₉ ou H₂₂) ; 0.88 (s, 9H, H₁₉ ou H₂₂) ; 0.10 (s, 3H, H₁₇ ou H₂₀) ; 0.09 (s, 3H, H₁₇ ou H₂₀) ; 0.08 (s, 3H, H₁₇ ou H₂₀) ; 0.07 (s, 3H, H₁₇ ou H₂₀).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 204.3 (C₁) ; 135.6 (C₁₄) ; 134.1 (C₁₃) ; 129.5 (C₁₆) ; 127.6 (C₁₅) ; 71.3 (C₃ ou C₅) ; 70.1 (C₃ ou C₅) ; 63.8 (C₉) ; 52.2 (C₂) ; 43.1 (C₄) ; 37.8 (C₆ ou C₈) ; 32.8 (C₆ ou C₈) ; 26.9 (C₁₂) ; 25.9 (C₁₉ ou C₂₂) ; 25.8 (C₁₉ ou C₂₂) ; 21.4 (C₇) ; 19.2 (C₁₁) ; 18.0 (C₁₈ et C₂₁) ; 10.1 (C₁₀) ; -3.8 (C₁₇ ou C₂₀) ; -4.0 (C₁₇ ou C₂₀) ; -4.1 (C₁₇ ou C₂₀) ; -4.2 (C₁₇ ou C₂₀).

**(2*R*, 3*S*, 5*R*)-3,5-di(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-9-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-
2-méthyl-1-nonanol**



$$M = 673.20 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{38}\text{H}_{68}\text{O}_4\text{Si}_3$$

Analyses :

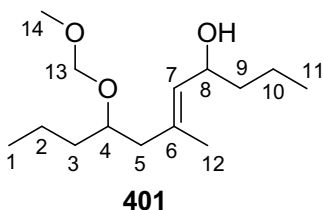
Rf : 0.27 (Cy/AcOEt : 95/5 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.64\text{-}7.70$ (m, 4H, *H*₁₄) ; $7.32\text{-}7.46$ (m, 6H, *H*₁₅ et *H*₁₆) ; $3.79\text{-}3.92$ (m, 2H, *H*₁) ; $3.64\text{-}3.74$ (m, 1H, *H*₃ ou *H*₅) ; 3.65 (t, 2H, ³*J* = 6.3 Hz, *H*₉) ; $3.46\text{-}3.57$ (m, 1H, *H*₃ ou *H*₅) ; 2.55 (s large, 1H, OH) ; $1.20\text{-}1.70$ (m, 9H, *H*₂, *H*₄, *H*₆, *H*₇ et *H*₈) ; 1.05 (s, 9H, *H*₁₂) ; $1.02\text{-}1.07$ (m, 3H, *H*₁₀) ; 0.89 (s, 9H, *H*₁₉ ou *H*₂₂) ; 0.88 (s, 9H, *H*₁₉ ou *H*₂₂) ; 0.10 (s, 3H, *H*₁₇ ou *H*₂₀) ; 0.09 (s, 3H, *H*₁₇ ou *H*₂₀) ; 0.08 (s, 3H, *H*₁₇ ou *H*₂₀) ; 0.06 (s, 3H, *H*₁₇ ou *H*₂₀).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 135.6$ (*C*₁₄) ; 134.1 (*C*₁₃) ; 129.5 (*C*₁₆) ; 127.6 (*C*₁₅) ; 74.8 (*C*₃ ou *C*₅) ; 70.4 (*C*₃ ou *C*₅) ; 64.7 (*C*₁ ou *C*₉) ; 63.8 (*C*₁ ou *C*₉) ; 42.5 (*C*₄) ; 38.9 (*C*₂) ; 37.6 (*C*₆ ou *C*₈) ; 32.8 (*C*₆ ou *C*₈) ; 26.9 (*C*₁₂) ; 25.9 (*C*₁₉ ou *C*₂₂) ; 25.8 (*C*₁₉ ou *C*₂₂) ; 21.3 (*C*₇) ; 19.2 (*C*₁₁) ; 18.0 (*C*₁₈ ou *C*₂₁) ; 17.9 (*C*₁₈ ou *C*₂₁) ; 14.2 (*C*₁₀) ; -4.0 (*C*₁₇ ou *C*₂₀) ; -4.2 (*C*₁₇ ou *C*₂₀) ; -4.5 (*C*₁₇ ou *C*₂₀).

Masse (IC : NH₃) : 673 [M+H]⁺ ; 690 [M+NH₄]⁺.

4-Méthoxyméthoxy-6-méthyl-undec-6-èn-8-ol



$$M = 244.37 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3$$

Mode opératoire :

A - 78°C, dans un ballon, du *tert*-butyllithium (0.32 mL, 1.5 M dans le pentane, 0.48 mmol, 2 éq) est ajouté à une solution de l'iodure vinylique **322** (71 mg, 0.24 mmol, 1 éq) préalablement dissous dans 0.55 mL d'éther diéthylique. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 15 min à -78°C puis du butyraldéhyde (43 µL, 0.48 mmol, 2 éq) est additionné. Après 3h d'agitation à -78°C, la température de la réaction est remontée à l'ambiante. Au bout de 30 min, la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Une extraction de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique suivie par un séchage sur du sulfate de magnésium, une filtration sur fritté et une concentration sous pression réduite conduisent au brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5 puis 8/2) conduit à 34 mg d'un mélange de deux diastéréoisomères **401** (**Rdt = 61 %**) sous forme d'une huile jaune pâle.

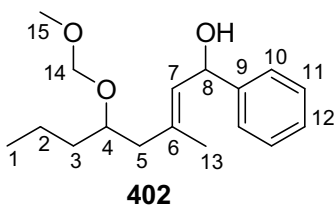
Analyses :

Rf : 0.10 et 0.17 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5.23 (d, 1H, ³J = 8.7 Hz, H₇) ; 4.64 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₁₃) ; 4.61 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₁₃) ; 4.37 (dt, 1H, ³J = 8.7 Hz, ³J = 6.3 Hz, H₈) ; 3.65-3.75 (m, 1H, H₄) ; 3.36 (s, 3H, H₁₄) ; 2.26 (dd, 1H, ²J = 13.8 Hz, ³J = 6.8 Hz, H₅) ; 2.13 (dd, 1H, ²J = 13.8 Hz, ³J = 6.0 Hz, H₅) ; 1.72 (s, 3H, H₁₂) ; 1.20-1.70 (m, 8H ; H₂, H₃, H₉ et H₁₀) ; 0.91 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₁ ou H₁₁) ; 0.91 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₁ ou H₁₁).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 135.4 (C₆) ; 130.9 (C₇) ; 95.4 (C₁₃) ; 75.5 (C₈) ; 68.3 (C₄) ; 55.4 (C₁₄) ; 44.9 (C₅) ; 39.8 (C₃ ou C₉) ; 36.8 (C₃ ou C₉) ; 18.6 (C₂ et C₈) ; 17.0 (C₁₂) ; 14.1 (C₁ ou C₁₁) ; 14.0 (C₁ ou C₁₁).

4-Méthoxyméthoxy-6-méthyl-8-phényloct-6-èn-8-ol



$$M = 278.39 \quad - \quad C_{17}H_{26}O_3$$

Mode opératoire :

A - 78°C, dans un ballon, du *tert*-butyllithium (0.39 mL, 1.5 M dans le pentane, 0.58 mmol, 2 éq) est ajouté à une solution de l'iodure vinylique **322** (87 mg, 0.29 mmol, 1 éq) dans 0.68 mL d'éther diéthylique. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 20 min à - 78°C puis du benzaldéhyde (59 µL, 0.58 mmol, 2 éq) est additionné. Après 2h30 d'agitation à - 78°C, la température de la réaction est remontée à l'ambiante. La réaction n'étant pas finie, 30 µL de benzaldéhyde sont rajoutés à 25 °C. Après 2 h d'agitation à cette température, la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Une extraction de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique suivie par un séchage sur du sulfate de magnésium, une filtration sur fritté et une concentration sous pression réduite permettent d'obtenir le brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1 puis 6/4) conduit à 58 mg d'un mélange de deux diastéréoisomères **402** (Rdt = 71 %) sous forme d'une huile jaune pâle.

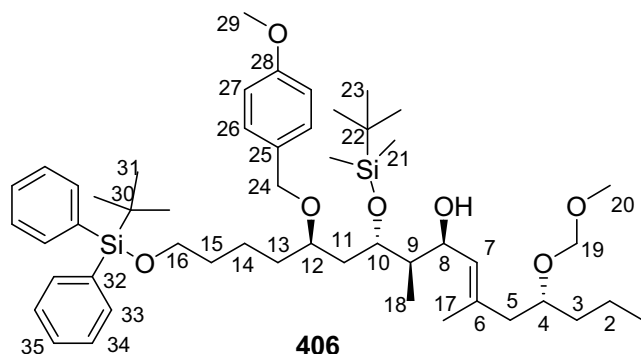
Analyses :

Rf : 0.64 et 0.70 (Cy/AcOEt 6/4 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.20-7.50 (m, 5H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 5.44-5.50 (m, 2H, H₇) ; 4.64 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₁₄) ; 4.61 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₁₄) ; 4.52 (d, 1H, ²J = 7.1 Hz, H₁₄) ; 4.49 (d, 1H, ²J = 7.1 Hz, H₁₄) ; 4.20-4.30 (m, 1H, H₈) ; 4.05-4.15 (m, 1H, H₈) ; 3.60-3.75 (m, 1H, H₄) ; 3.34 (s, 3H, H₁₅) ; 3.23 (s, 3H, H₁₅) ; 2.30 (dd, 1H, ²J = 13.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, H₅) ; 2.16 (dd, 1H, ²J = 13.7 Hz, ³J = 6.0 Hz, H₅) ; 1.82 (s, 3H, H₁₃) ; 0.80-1.70 (m, 7H ; H₂, H₂ et H₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 144.0 (C₆) ; 135.4 (C₉) ; 135.3 (C₉) ; 130.3 (C₇) ; 128.6 (C₁₀) ; 128.4 (C₁₀) ; 126.9 (C₁₂) ; 125.9 (C₁₁) ; 125.9 (C₁₁) ; 95.4 (C₁₄) ; 95.3 (C₁₄) ; 75.5 (C₈) ; 75.3 (C₈) ; 70.7 (C₄) ; 70.5 (C₄) ; 55.4 (C₁₅) ; 45.0 (C₅) ; 36.9 (C₃) ; 36.9 (C₃) ; 18.6 (C₂) ; 18.4 (C₂) ; 17.1 (C₁₃) ; 17.0 (C₁₃) ; 14.1 (C₁).

(4*R*, 8*S*, 9*R*, 10*S*, 12*R*)-10-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-16-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-12-(*para*-méthoxybenzyloxy)-4-méthoxyméthoxy-6,9-diméthylhexadec-6*E*-èn-8-ol



$$M = 849.34 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad C_{50}H_{80}O_7Si_2$$

Mode opératoire :

A une solution de l'iodure vinylique **406** (1.76 g, 5.9 mmol, 3.4 éq) dans 17 mL d'éther diéthylique est additionné à -78°C du *tert*-butyllithium (7.4 mL, 11.1 mmol, 1.5 M dans le pentane, 6.4 éq). Le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 h à -78°C puis une solution d'aldéhyde **332** (1.18 g, 1.7 mmol, 1 éq) dans 20 mL d'éther diéthylique est introduit par canulation. Après 1 h d'agitation, la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Une extraction de la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle suivie par un séchage sur du sulfate de magnésium, une filtration sur fritté et une concentration sous pression réduite conduisent au brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1 puis 6/4) permet d'isoler 1.34 g d'un mélange de deux diastéréoisomères **406** et **403** (Rdt = 89 %, r.d. (400/406) = 42/58) sous la forme d'une huile jaune pâle.

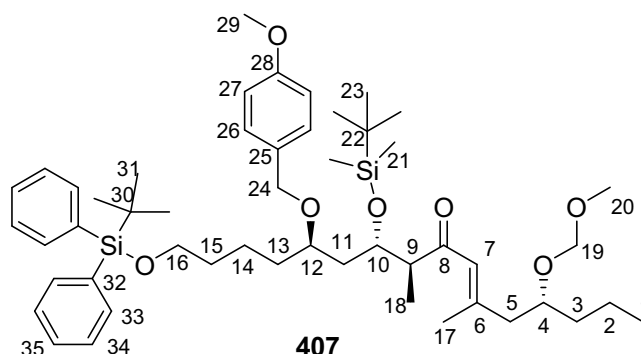
Analyses :

Rf : 0.47 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66-7.71 (m, 4H, H₃₃) ; 7.33-7.47 (m, 6H, H₃₄ et H₃₅) ; 7.22 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₆) ; 6.87 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₇) ; 5.32 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H₇) ; 4.76 (dd, 1H, ³J = 8.0 Hz, ³J = 3.0 Hz, H₈) ; 4.63 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₁₉) ; 4.60 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H_{19'}) ; 4.44 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H₂₄) ; 4.37 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H_{24'}) ; 3.83-3.88 (m, 1H, H₁₀) ; 3.79 (s, 3H, H₂₉) ; 3.65-3.74 (m, 1H, H₄) ; 3.68 (t, 2H, ³J = 6.2 Hz, H₁₆) ; 3.44-3.50 (m, 1H, H₁₂) ; 3.35 (s, 3H, H₂₀) ; 2.25 (dd, 1H, ²J = 13.4 Hz, ³J = 5.9 Hz, H₅) ; 2.10 (dd, 1H, ²J = 13.4 Hz, ³J = 6.5 Hz, H_{5'}) ; 1.95-2.05 (m, 1H, H₉) ; 1.63 (s, 3H, H₁₇) ; 1.20-1.90 (m, 12H, H₂, H₃, H₁₁, H₁₃, H₁₄ et H₁₅) ; 1.06 (s, 9H, H₃₁) ; 0.87-0.95 (m, 5H, H₁ et H₁₈) ; 0.90 (s, 9H, H₂₃) ; 0.08 (s, 3H, H₂₁) ; 0.07 (s, 3H, H_{21'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 159.1 (C₂₈) ; 135.5 (C₃₃) ; 135.4 (C₆) ; 134.1 (C₃₂) ; 130.7 (C₂₅) ; 130.1 (C₇) ; 129.5 (C₂₆ ou C₃₅) ; 129.3 (C₂₆ ou C₃₅) ; 127.6 (C₃₄) ; 113.7 (C₂₇) ; 95.3 (C₁₉) ; 76.6 (C₁₂) ; 76.1 (C₁₀) ; 75.4 (C₄) ; 70.4 (C₈) ; 68.1 (C₂₄) ; 63.7 (C₁₆) ; 55.4 (C₂₀) ; 55.2 (C₂₉) ; 45.0 (C₅) ; 42.2 (C₉) ; 39.9, 36.5, 33.6, 32.7 (C₃, C₁₁, C₁₃ et C₁₅) ; 26.9 (C₃₁) ; 25.9 (C₂₃) ; 21.2 (C₁₄) ; 19.2 (C₃₀) ; 18.4 (C₂) ; 18.0 (C₂₂) ; 17.2 (C₁₇) ; 14.1 (C₁) ; 11.3 (C₁₈) ; -4.2 (C₂₁) ; -4.5 (C_{21'}).

(4*R*, 9*S*, 10*S*, 12*R*)-10-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-16-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-12-(*para*-méthoxybenzyloxy)-4-méthoxyméthoxy-6,9-diméthylhexadec-6*E*-èn-8-one



$$M = 847.32 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad C_{50}H_{78}O_7Si_2$$

Mode opératoire :

Dans un ballon contenant le mélange **406/400** (1.6 g, 1.88 mmol, 1 éq) sont introduits successivement à 0°C, 13 mL de dichlorométhane, de l'hydrogénocarbonate de sodium (1.1 g, 13.1 mmol, 7 éq) puis du périodine de Dess-Martin (5.9 mL, 15 % en masse dans le dichlorométhane, 2.83 mmol, 1.5 éq). Après 1h30 d'agitation, 2 mL de l'agent oxydant sont rajoutés. Après 30 minutes, la réaction est stoppée par addition d'une solution de bisulfite de sodium. Le mélange est alors agité pendant 15 minutes. Une extraction au dichlorométhane suivie d'un séchage avec du sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté et d'une concentration sous pression réduite conduisent au brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) conduit à 1.23 g d'énone **407** (**Rdt** = 77 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.78 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 14.38 (c = 0.96 ; CHCl₃).

IR : 1684 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 1614 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1250 cm⁻¹ (ν_{C-O}).

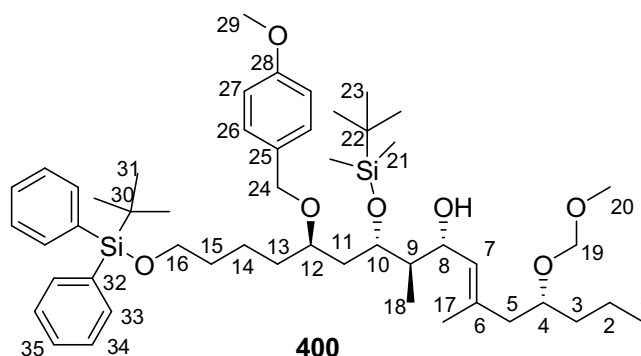
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66-7.69 (m, 4H, H₃₃) ; 7.40 (m, 6H, H₃₄ et H₃₅) ; 7.21 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₆) ; 6.83 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₇) ; 6.19 (s, 1H, H₇) ; 4.61 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H₁₉) ; 4.57 (d, 1H, ²J = 7.0 Hz, H_{19'}) ; 4.43 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H₂₄) ; 4.31 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H_{24'}) ; 4.24-4.37 (m, 1H, H₁₀) ; 3.79 (s, 3H, H₂₉) ; 3.72-3.82 (m, 1H, H₄) ; 3.66 (t, 2H, ³J = 6.4 Hz, H₁₆) ; 3.50-3.59 (m, 1H, H₁₂) ; 3.32 (s, 3H, H₂₀) ; 2.70-2.81 (m, 1H, H₉) ; 2.35 (dd, 1H, ²J = 13.3 Hz, ³J = 6.9 Hz, H₅) ; 2.19 (dd, 1H, ²J = 13.3 Hz, ³J = 6.3 Hz, H_{5'}) ; 2.11 (s, 3H, H₁₇) ; 1.35-1.57 (m, 12H, H₂, H₃, H₁₁, H₁₃, H₁₄ et H₁₅) ; 1.04-1.10 (m ; 12H ; H₁₈ et H₃₁) ; 0.87-0.92 (m, 12H, H₁ et H₂₃) ; 0.08 (s, 3H, H₂₁) ; 0.07 (s, 3H, H_{21'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 201.8 (C₈) ; 158.8 (C₂₈) ; 155.3 (C₆) ; 135.5 (C₃₃) ; 134.1 (C₃₂) ; 131.4 (C₂₅) ; 129.5 (C₃₅) ; 128.7 (C₂₆) ; 127.6 (C₃₄) ; 125.4 (C₇) ; 113.6 (C₂₇) ; 95.2 (C₁₉) ; 75.6 (C₁₂) ; 75.1 (C₄) ; 69.8 (C₁₀) ; 69.1 (C₂₄) ; 63.8 (C₁₆) ; 55.5 (C₂₀) ; 55.2 (C₂₉) ; 53.9 (C₉) ; 46.7 (C₅) ; 38.1, 36.8, 33.7, 32.7 (C₃, C₁₁, C₁₃ et C₁₅) ; 26.8 (C₃₁) ; 25.9 (C₂₃) ; 21.4 (C₁₄) ; 19.8 (C₁₇) ; 19.1 (C₃₀) ; 18.5 (C₂) ; 18.0 (C₂₂) ; 14.1 (C₁) ; 9.7 (C₁₈) ; -4.4 (C₂₁) ; -4.5 (C_{21'}).

Masse (ESI) : m/z = 864.8 [M+NH₄]⁺ ; 870 [M+Na]⁺.

Masse exacte (ESI) : Calculée 869.5178 ; Trouvée 869.5183 (C₅₀H₇₈O₇NaSi₂).

(4*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 12*R*)-10-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-16-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-12-(*para*-méthoxybenzyloxy)-4-méthoxyméthoxy-6,9-diméthylhexadec-6*E*-èn-8-ol



$$M = 849.34 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad C_{50}H_{80}O_7Si_2$$

Mode opératoire :

A une solution d'énone **407** (1.33 g, 1.57 mmol, 1 éq) dans 65 mL de THF est introduit est ajouté à -90°C, du L-sélectride (2.8 mL, 1 M dans le THF, 2.8 mmol, 1.8 éq). Après 1h d'agitation, 1 mL de L-Sélectride (1 mmol, 0.64 éq) est de nouveau ajouté. Après 30 min, la réaction ne semblant plus avancer, 10 mL de méthanol sont introduits. La température est laissée remonter à l'ambiante puis le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Une extraction à l'acétate d'éthyle suivie d'un séchage avec du sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté et d'une concentration sous pression réduite conduisent au brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1 puis 7/3) conduit à 872 mg d'alcool **400** (**Rdt = 65 %**) sous forme d'un huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.39 (Cy /AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : - 8.82 (c = 0.51 ; CHCl₃).

IR : 3456 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1612 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1250 cm⁻¹ (ν_{C-O}).

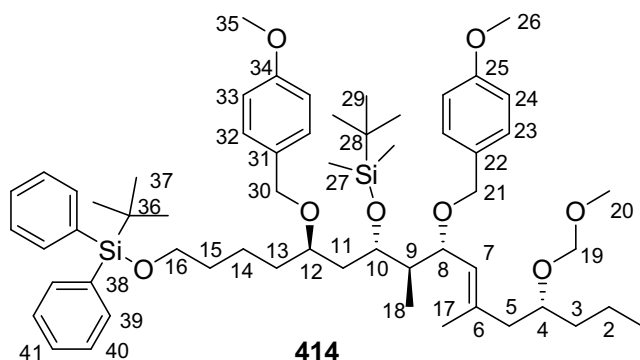
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66-7.71 (m, 4H, H₃₃) ; 7.33-7.47 (m, 6H, H₃₄ et H₃₅) ; 7.29 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₆) ; 6.86 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₇) ; 5.23 (d, 1H, ³J = 8.7 Hz, H₇) ; 4.68 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₁₉) ; 4.62 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H_{19'}) ; 4.54 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H₂₄) ; 4.37 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H_{24'}) ; 4.22-4.29 (m, 1H, H₁₀) ; 4.11 (t, 1H, ³J = 9.2 Hz, H₈) ; 3.79 (s, 3H, H₂₉) ; 3.65-3.74 (m, 1H, H₄) ; 3.68 (t, 2H, ³J = 6.2 Hz, H₁₆) ; 3.51-3.60 (m, 1H, H₁₂) ; 3.37 (s, 3H, H₂₀) ; 2.32 (dd, 1H, ²J = 13.4 Hz, ³J = 5.9 Hz, H₅) ; 2.15 (dd, 1H, ²J = 13.4 Hz, ³J = 6.3 Hz, H_{5'}) ; 1.84 (s, 3H, H₁₇) ; 1.20-1.90 (m, 13H, H₂, H₃, H₉, H₁₁, H₁₃, H₁₄ et H₁₅) ; 1.06 (s, 9H, H₃₁) ; 0.87-0.95 (m, 3H, H₁) ; 0.89 (s, 9H, H₂₃) ; 0.74 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₁₈) ; 0.06 (s, 3H, H₂₁) ; 0.01 (s, 3H, H_{21'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 159.1 (C₂₈) ; 135.5 (C₃₃) ; 135.4 (C₆) ; 134.1 (C₃₂) ; 130.7 (C₂₅) ; 130.1 (C₇) ; 129.5 (C₂₆ ou C₃₅) ; 129.3 (C₂₆ ou C₃₅) ; 127.6 (C₃₄) ; 113.8 (C₂₇) ; 95.3 (C₁₉) ; 76.6 (C₁₂) ; 75.4 (C₄) ; 70.5 (C₈ ou C₁₀) ; 70.2 (C₈ ou C₁₀) ; 70.0 (C₂₄) ; 63.8 (C₁₆) ; 55.5 (C₂₀) ; 55.2 (C₂₉) ; 45.6 (C₉) ; 45.2 (C₅) ; 37.7, 36.5, 33.6, 32.7 (C₃, C₁₁, C₁₃ et C₁₅) ; 26.9 (C₃₁) ; 25.9 (C₂₃) ; 21.3 (C₁₄) ; 19.2 (C₃₀) ; 18.4 (C₂) ; 18.0 (C₂₂) ; 17.2 (C₁₇) ; 14.1 (C₁) ; 10.1 (C₁₈) ; -4.2 (C₂₁) ; -4.5 (C_{21'}).

Masse (ESI) : m/z = 866.8 [M+NH₄]⁺ ; 872.1 [M+Na]⁺.

Masse exacte (ESI) : Calculée 869.5178 ; Trouvée 869.5183 (C₅₀H₇₈O₇NaSi₂).

(4*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 12*R*)-10-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-16-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-8,12-(di-*para*-méthoxybenzyloxy)-4-méthoxyméthoxy-6,9-diméthylhexadec-6*E*-ène



$$M = 969.49 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad C_{58}H_{88}O_8Si_2$$

Mode opératoire :

Dans un ballon sont introduits successivement l'alcool **400** (100 mg, 0.12 mmol, 1 éq), du trichloroacétimidate de *para*-méthoxybenzyle (56 mg, 0.2 mmol, 1.7 éq), 2.7 mL de toluène et du triflate de lanthane (III) (3.5 mg, 6 μ mol, 0.05 éq). Après 1 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet d'isoler 96 mg du composé **414** (**Rdt = 84 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.61 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : - 7.73 (c = 1.02 ; CHCl₃).

IR : 1612 cm⁻¹ ($\nu_{C=C}$) ; 1249 cm⁻¹ (ν_{C-O}).

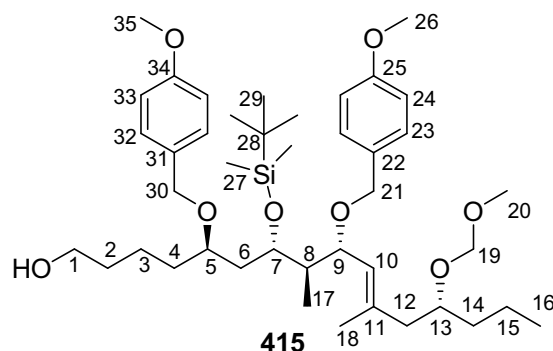
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.68-7.72 (m, 4H, H₃₉) ; 7.35-7.47 (m, 6H, H₄₀ et H₄₁) ; 7.21 (d, 4H, ³J = 8.6 Hz, H₂₃ et H₃₂) ; 6.72 (d ; 4H ; ³J = 8.6 Hz, H₂₄ et H₃₃) ; 5.13 (d, 1H, ³J = 9.4 Hz, H₇) ; 4.73 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₁₉) ; 4.65 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₁₉) ; 4.51-4.56 (m, 1H, H₁₀) ; 4.40-4.50 (m, 2H, H₂₁ ou H₃₀) ; 4.36 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H₂₁ ou H₃₀) ; 4.23 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H₂₁ ou H₃₀) ; 3.79-3.88 (m, 2H, H₈ et H₁₂) ; 3.75 (s, 3H, H₂₆ ou H₃₅) ; 3.74 (s, 3H, H₂₆ ou H₃₅) ; 3.70 (t, 2H, ³J = 6.3 Hz, H₁₆) ; 3.58-3.66 (m, 1H, H₄) ; 3.40 (s, 3H, H₂₀) ; 2.32 (dd, 1H, ²J = 13.5 Hz, ³J = 5.6 Hz, H₅) ; 2,23 (dd, 1H, ²J = 13.5 Hz, ³J = 7.2 Hz, H₅) ; 1.85-1.98 (m, 1H, H₉) ; 1.68 (s, 3H, H₁₇) ; 1.40-1.80 (m, 12H, H₂, H₃, H₁₁, H₁₃, H₁₄ et H₁₅) ; 1.07 (s, 9H, H₃₇) ; 0.87-0.97 (m, 3H, H₁) ; 0.91 (s, 9H, H₂₉) ; 0.76 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, H₁₈) ; 0.09 (s, 6H, H₂₇) ; 0.06 (s, 6H, H₂₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 158.7 (C₂₅ et C₃₄) ; 136.7 (C₆) ; 135.5 (C₃₉) ; 134.1 (C₃₈) ; 131.5, 131.2 (C₂₂ et C₃₁) ; 129.5 (C₄₁) ; 128.9, 128.8 (C₂₃ et C₃₂) ; 128.6 (C₇) ; 127.6 (C₄₀) ; 113.6, 113.5 (C₂₄ et C₃₃) ; 95.4 (C₁₉) ; 76.7, 76.2, 75.7 (C₄, C₈ et C₁₂) ; 70.0, 69.2 (C₂₁ et C₃₀) ; 69.2 (C₁₀) ; 63.8 (C₁₆) ; 55.5 (C₂₀) ; 55.2, 55.1 (C₂₆ et C₃₅) ; 45.0 (C₅) ; 44.3 (C₉) ; 36.6, 36.5, 34.1, 32.8 (C₃, C₁₁, C₁₃ et C₁₅) ; 26.9 (C₃₇) ; 26.0 (C₂₉) ; 21.5 (C₁₄) ; 19.2 (C₃₆) ; 18.5 (C₂) ; 18.1 (C₂₈) ; 17.5 (C₁₇) ; 14.1 (C₁) ; 9.7 (C₁₈) ; -4.0 (C₂₇) ; -4.5 (C₂₇).

Masse (ESI) : m/z = 987.0 [M+NH₄]⁺ ; 992.3 [M+Na]⁺.

Masse exacte (ESI) : Calculée 991.5910 ; Trouvée 991.5915 (C₅₈H₈₈O₈NaSi₂).

(5*R*, 7*S*, 8*R*, 9*R*, 13*R*)-7-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-5,9-(di-*para*-méthoxybenzyloxy)-13-méthoxyméthoxy-8,11-diméthylhexadec-10*E*-èn-1-ol



$$M = 731.09 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_8\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **414** (710 mg, 0.73 mmol, 1 éq) dans 11 mL de méthanol est ajouté du fluorure d'ammonium (700 mg, 18.9 mmol, 26 éq). Le mélange réactionnel est placé sous agitation pendant 3 jours à température ambiante et passe d'une coloration blanche à jaune. Bien que non terminée, la réaction est concentrée sous pression réduite puis 312 mg (**Rdt = 58%**) d'alcool **415** sont obtenus après deux purifications par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 85/15 puis 7/3). Il est à noter que 228 mg d'un mélange contenant majoritairement le composé de départ **414** sont également obtenus. Ce mélange est réengagé avec 4 mL de méthanol et 300 mg de fluorure d'ammonium. Après 4 jours d'agitation, et une nouvelle purification, 129 mg d'alcool **415** (**Rdt = 24 %**) sont alors isolés. Le rendement global est donc de **82 %** pour cette réaction.

Analyses :

Rf : 0.47 (Cy/AcOEt 6/4 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : - 15.0 (c = 1.3 ; CHCl₃).

IR : 3452 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1612 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1249 cm⁻¹ (ν_{C-O}).

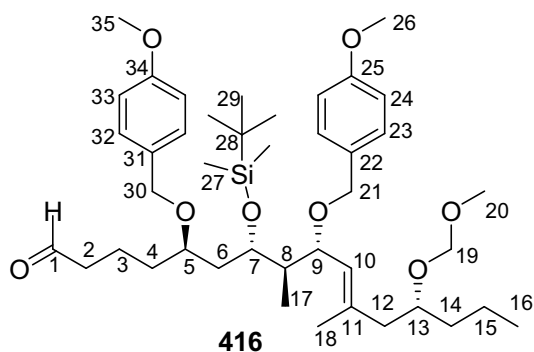
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.20 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₃ ou H₃₂) ; 7.19 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₃ ou H₃₂) ; 6.74 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₄ ou H₃₃) ; 6.73 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₄ ou H₃₃) ; 5.11 (d, 1H, ³J = 9.3 Hz, H₁₀) ; 4.71 (d, 1H, ²J = 6.1 Hz, H₁₉) ; 4.63 (d, 1H, ²J = 6.1 Hz, H₁₉) ; 4.45-4.51 (m, 1H, H₇) ; 4.46 (d, 1H, ²J = 11.2 Hz, H₂₁ ou H₃₀) ; 4.44 (d, 1H, ²J = 11.2 Hz, H₂₁ ou H₃₀) ; 4.35 (d, 1H, ²J = 11.2 Hz, H₂₁ ou H₃₀) ; 4.22 (d, 1H, ²J = 11.2 Hz, H₂₁ ou H₃₀) ; 3.86-3.70 (m, 2H, H₅ et H₉) ; 3.74 (s, 3H, H₂₆ ou H₃₅) ; 3.73 (s, 3H, H₂₆ ou H₃₅) ; 3.63 (t, 2H, ³J = 6.5 Hz, H₁) ; 3.55-3.64 (m, 1H, H₁₃) ; 3.38 (s, 3H, H₂₀) ; 2.37 (dd, 1H, ²J = 13.5 Hz, ³J = 5.7 Hz, H₁₂) ; 2.20 (dd, 1H, ²J = 13.5 Hz, ³J = 7.1 Hz, H₁₂) ; 1.86-1.93 (m, 1H, H₈) ; 1.67 (s, 3H, H₁₈) ; 1.20-1.65 (m, 12H, H₂, H₃, H₄, H₆, H₁₄ et H₁₅) ; 0.85-0.95 (m, 3H, H₁₆) ; 0.89 (s, 9H, H₂₉) ; 0.74 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₁₇) ; 0.07 (s, 3H, H₂₇) ; 0.04 (s, 3H, H₂₇).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 158.8, 158.7 (C₂₅ et C₃₄) ; 136.7 (C₁₁) ; 131.4, 131.2 (C₂₂ et C₃₁) ; 128.9, 128.8 (C₂₃ et C₃₂) ; 128.6 (C₁₀) ; 113.6, 113.5 (C₂₄ et C₃₃) ; 95.4 (C₁₉) ; 76.5, 76.1, 75.7 (C₅, C₉ et C₁₃) ; 69.9, 69.1 (C₂₁ et C₃₀) ; 69.3 (C₇) ; 62.9 (C₁) ; 55.5 (C₂₀) ; 55.1 (C₂₆ et C₃₅) ; 45.0 (C₁₂) ; 44.3 (C₈) ; 36.5, 36.5, 34.1, 33.0 (C₂, C₄, C₆ et C₁₄) ; 26.0 (C₂₉) ; 21.2 (C₃) ; 18.4 (C₁₅) ; 18.1 (C₂₈) ; 17.5 (C₁₈) ; 14.1 (C₁₇) ; 9.8 (C₁₆) ; -4.1 (C₂₇) ; -4.5 (C₂₇).

Masse (ESI) : m/z = 748 [M+NH₄]⁺.

Masse exacte (IC : NH₃) : Calculée 748.5184 ; Trouvée 748.5154 (C₄₂H₇₄O₈NSi).

(5*R*, 7*S*, 8*R*, 9*R*, 13*R*)-7-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-5,9-(di-*para*-méthoxybenzyloxy)-13-méthoxyméthoxy-8,11-diméthylhexadec-10*E*-èn-1-al



M = 729.07 g.mol⁻¹ - C₄₂H₆₈O₈Si

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **415** (440 mg, 0.6 mmol, 1 éq) dans 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement à 0°C, de l'hydrogénocarbonate de sodium (355 mg, 4.2 mmol, 7 éq) puis du périodine de Dess-Martin (1.9 mL, 15 % en masse dans le dichlorométhane, 0.9 mmol, 1.5 éq). Après 2 h d'agitation à température ambiante, 1 mL de l'agent oxydant est rajouté. La réaction est stoppée après 2 h par addition d'une solution de bisulfite de sodium. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 15 minutes. Une extraction au dichlorométhane suivie d'un séchage avec du sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté et d'une concentration sous pression réduite conduisent au brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) conduit à 378 mg d'aldéhyde **416** (Rdt = 86 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.47 (Cy/AcOEt 75/25 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : - 11.1 (c = 0.74 ; CHCl₃).

IR : 2720 cm⁻¹ (ν_{C-H}) ; 1726 (ν_{C=O}) ; 1612 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

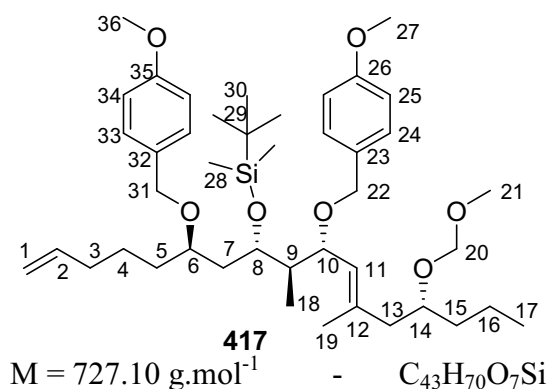
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.75 (t, 1H, ³J = 1.7 Hz, H₁) ; 7.19 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz, H₂₃ ou H₃₂) ; 7.19 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz, H₂₃ ou H₃₂) ; 6.74 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz, H₂₄ ou H₃₃) ; 6.72 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz, H₂₄ ou H₃₃) ; 5.11 (d, 1H, ³J = 9.2 Hz, H₁₀) ; 4.71 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₁₉) ; 4.63 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H_{19'}) ; 4.44-4.50 (m, 1H, H₇) ; 4.44 (d, 1H, ²J = 11.4 Hz, H₂₁ ou H₃₀) ; 4.43 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H₂₁ ou H₃₀) ; 4.35 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, H₂₁ ou H₃₀) ; 4.19 (d, 1H, ²J = 11.4 Hz, H₂₁ ou H₃₀) ; 3.68-3.86 (m, 2H, H₅ et H₉) ; 3.74 (s, 3H, H₂₆ ou H₃₅) ; 3.73 (s, 3H, H₂₆ ou H₃₅) ; 3.55-3.65 (m, 1H, H₁₃) ; 3.37 (s, 3H, H₂₀) ; 2.35-2.45 (m, 3H, H₂ et H₁₂) ; 2.20 (dd, 1H, ²J = 11.4 Hz, ³J = 7.2 Hz, H_{12'}) ; 1.81-1.94 (m, 1H, H₈) ; 1.66 (s, 3H, H₁₈) ; 1.30-1.70 (m, 10H, H₃, H₄, H₆, H₁₄ et H₁₅) ; 0.89 (m, 3H, H₁₆) ; 0.88 (s, 9H, H₂₉) ; 0.74 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₁₇) ; 0.06 (s, 3H, H₂₇) ; 0.03 (s, 3H, H_{27'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 202.5 (C₁) ; 158.9, 158.7 (C₂₅ et C₃₄) ; 136.8 (C₁₁) ; 131.3, 131.2 (C₂₂ et C₃₁) ; 128.9 (C₂₃ et C₃₂) ; 128.6 (C₁₀) ; 113.6, 113.5 (C₂₄ et C₃₃) ; 95.4 (C₁₉) ; 76.6, 75.8, 75.7 (C₅, C₉ et C₁₃) ; 70.0, 69.2 (C₂₁ et C₃₀) ; 69.3 (C₇) ; 55.5 (C₂₀) ; 55.2 (C₂₆ et C₃₅) ; 45.0 (C₁₂) ; 44.2 (C₈) ; 44.0 (C₂) ; 36.6, 36.5, 33.7 (C₄, C₆ et C₁₄) ; 26.0 (C₂₉) ; 18.5 (C₃) ; 18.1 (C₂₈) ; 17.7 (C₁₅) ; 17.5 (C₁₈) ; 14.1 (C₁₇) ; 9.8 (C₁₆) ; -4.0 (C₂₇) ; -4.5 (C_{27'}).

Masse (ESI) : m/z = 746.9 [M+NH₄]⁺ ; 778.8 [M+NH₄+MeOH]⁺.

Masse exacte (IC : NH₃) : Calculée 746.5027 ; Trouvée 746.5020 (C₄₂H₇₂O₈NSi).

(6*R*, 8*S*, 9*R*, 10*R*, 14*R*)-8-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-6,10-(di-*para*-méthoxybenzyloxy)-14-méthoxyméthoxy-9,12-diméthyl-heptadec-1,11*E*-diène



Mode opératoire :

A une suspension de bromure de méthyltriphenylphosphonium (417 mg, 1.17 mmol, 2.3 éq) dans 1.5 mL de THF est ajouté à 0°C du *n*-butyllithium (0.5 mL, 2.1 M dans l'hexane, 1.05 mmol, 2.07 éq). Le mélange réactionnel, ayant pris une teinte jaune-orangée, est remonté à température ambiante puis agité pendant 1h15. Une solution d'aldéhyde **416** (370 mg, 0.51 mmol, 1 éq) dans 3 mL de THF est alors canulée dessus entraînant un éclaircissement de la solution. Après 30 minutes, la réaction est stoppée par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Une extraction à l'acétate d'éthyle suivie d'un séchage avec du sulfate de magnésium, d'une filtration sur fritté et d'une concentration sous pression réduite conduisent au brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) conduit à 364 mg d'alcène **417** (**Rdt = 98 %**) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.58 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : - 9.67 (c = 0.91 ; CHCl₃).

IR : 1613, 1513 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1249 cm⁻¹ (ν_{C-O}).

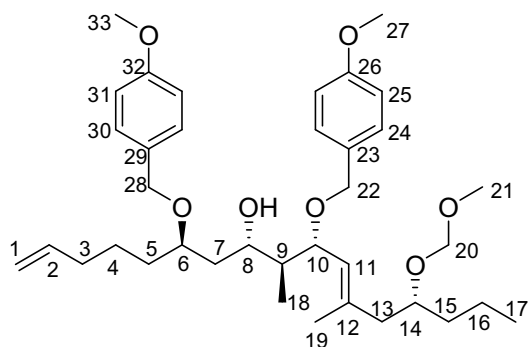
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.20 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₄ ou H₃₃) ; 7.19 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₄ ou H₃₃) ; 6.74 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₅ ou H₃₄) ; 6.72 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz, H₂₅ ou H₃₄) ; 5.82 (ddt, 1H, ³J = 16.8 Hz, ³J = 10.0 Hz, ³J = 6.6 Hz, H₂) ; 5.11 (d, 1H, ³J = 9.2 Hz, H₁₁) ; 4.92-5.02 (m, 2H, H₁) ; 4.71 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₂₀) ; 4.63 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₂₀) ; 4.42-4.51 (m, 1H, H₈) ; 4.45 (t, 2H, ²J = 10.7 Hz, H₂₂ ou H₃₁) ; 4.34 (d, 1H, ²J = 11.2 Hz, H₂₂ ou H₃₁) ; 4.20 (d, 1H, ²J = 11.2 Hz, H₂₂ ou H₃₁) ; 3.68-3.85 (m, 2H, H₆ et H₁₀) ; 3.74 (s, 3H, H₂₇ ou H₃₆) ; 3.73 (s, 3H, H₂₇ ou H₃₆) ; 3.55-3.65 (m, 1H, H₁₄) ; 3.36 (s, 3H, H₂₁) ; 2.35 (dd, 1H, ²J = 13.5 Hz, ³J = 5.9 Hz, H₁₃) ; 2.20 (dd, 1H, ²J = 13.5 Hz, ³J = 7.2 Hz, H₁₃) ; 2.00-2.11 (m, 2H, H₃) ; 1.83-1.93 (m, 1H, H₉) ; 1.66 (s, 3H, H₁₉) ; 1.30-1.70 (m, 10H, H₄, H₅, H₇, H₁₅ et H₁₆) ; 0.82-0.96 (m, 3H, H₁₇) ; 0.88 (s, 9H, H₃₀) ; 0.72 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₁₈) ; 0.06 (s, 3H, H₂₈) ; 0.03 (s, 3H, H₂₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 158.9, 158.7 (C₂₆ et C₃₅) ; 138.9 (C₂) ; 136.7 (C₁₂) ; 131.5, 131.2 (C₂₃ et C₃₂) ; 128.9, 128.8 (C₂₄ et C₃₃) ; 128.6 (C₁₁) ; 114.4 (C₁) ; 113.6, 113.5 (C₂₅ et C₃₄) ; 95.4 (C₂₀) ; 76.6, 76.0, 75.7 (C₆, C₁₀ et C₁₄) ; 69.9, 69.2 (C₂₂ et C₃₁) ; 69.2 (C₈) ; 55.5 (C₂₁) ; 55.1 (C₂₇ et C₃₆) ; 45.0 (C₁₃) ; 44.3 (C₉) ; 36.6, 36.5, 33.9 et 33.7 (C₃, C₅, C₇ et C₁₅) ; 26.0 (C₃₀) ; 24.4 (C₄) ; 18.4 (C₁₆) ; 18.1 (C₂₈) ; 17.5 (C₁₉) ; 14.1 (C₁₇) ; 9.8 (C₁₈) ; -4.0 (C₂₈) ; -4.6 (C₂₈).

Masse (ESI) : m/z = 744.9 [M+NH₄]⁺ ; 749.9 [M+Na]⁺.

Masse exacte (IC : NH₃) : Calculée 744.5235 ; Trouvée 744.5262 (C₄₃H₇₄O₇NSi).

(6*R*, 8*S*, 9*R*, 10*R*, 14*R*)-6,10-(di-*para*-méthoxybenzyloxy)-14-méthoxyméthoxy-9,12-diméthylheptadec-1,11*E*-dièn-8-ol



Fragment C¹⁵-C³⁰

413

M = 612.84 g.mol⁻¹ - C₃₇H₅₆O₇S

Mode opératoire :

A une solution du composé **417** (16 mg, 22 µmol, 1 éq) dans 1 mL de THF est ajoutée une solution de fluorure de tétrabutylammonium (33 µL, 1.0 M dans le THF, 33 µmol, 1.9 éq) à 0°C. La température est remontée à l'ambiante, puis un excès de fluorure de tétrabutylammonium (~ 500 µL) est progressivement ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à cette température, puis est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium et est extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 8/2) permet d'isoler 6 mg d'alcool **C8** (Rdt = 45 %) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.19 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

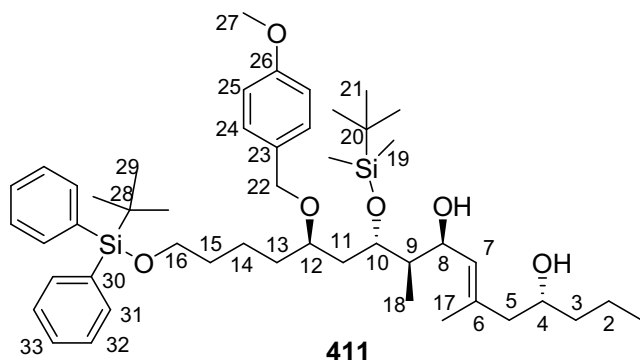
[α]_D = - 0.31 (c = 0.38 ; CHCl₃).

IR : 3416 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1612 ; 1513 cm⁻¹ (ν_{C=C}) ; 1250 cm⁻¹ (ν_{C-O}).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.20 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₄ ou H₃₀) ; 7.19 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₄ ou H₃₀) ; 6.74 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₅ ou H₃₁) ; 6.72 (d, 2H, ³J = 8.7 Hz, H₂₅ ou H₃₁) ; 5.79 (ddt, 1H, ³J = 16.8 Hz, ³J = 10.2 Hz, ³J = 6.6 Hz, H₂) ; 5.16 (d, 1H, ³J = 9.2 Hz, H₁₁) ; 4.91-5.03 (m, 2H, H₁) ; 4.69 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₂₀) ; 4.63 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H_{20'}) ; 4.51 (d, 1H, ²J = 11.2 Hz, H₂₂ ou H₂₈) ; 4.50 (s, 2H, H₂₂ ou H₃₁) ; 4.23 (d, 1H, ²J = 11.2 Hz, H₂₂ ou H₂₈) ; 4.09 (dd, 1H, ³J = 9.2 Hz, ³J = 8.2 Hz, H₁₀) ; 3.97-4.03 (m, 1H, H₆) ; 3.70-3.90 (m, 2H, H₈ et H₁₄) ; 3.79 (s, 3H, H₂₇ ou H₃₃) ; 3.77 (s, 3H, H₂₇ ou H₃₃) ; 3.38 (s, 3H, H₂₁) ; 2.38 (dd, 1H, ²J = 13.6 Hz, ³J = 5.7 Hz, H₁₃) ; 2.23 (dd, 1H, ²J = 13.6 Hz, ³J = 7.0 Hz, H_{13'}) ; 2.04 (q, 2H, ³J = 6.6 Hz, H₃) ; 1.68 (s, 3H, H₁₉) ; 1.30-1.80 (m, 11H, H₄, H₅, H₇, H₉, H₁₅ et H₁₆) ; 0.90 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₁₇) ; 0.74 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, H₁₈).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 159.1 (C₂₆ et C₃₂) ; 138.8 (C₂) ; 137.8 (C₁₂) ; 131.2, 130.6 (C₂₃ et C₂₉) ; 129.4, 129.2 (C₂₄ et C₃₀) ; 127.3 (C₁₁) ; 114.5 (C₁) ; 113.8 (C₂₅ et C₃₁) ; 95.5 (C₂₀) ; 79.1, 76.0, 75.6 (C₆, C₁₀ et C₁₄) ; 71.4, 69.4 (C₂₂ et C₂₈) ; 71.2 (C₈) ; 55.5 (C₂₁) ; 55.3 (C₂₇ et C₃₃) ; 45.1 (C₁₃) ; 44.0 (C₉) ; 38.5, 36.6, 34.0 et 33.9 (C₃, C₅, C₇ et C₁₅) ; 24.7 (C₄) ; 18.4 (C₁₆) ; 17.5 (C₁₉) ; 14.2 (C₁₇) ; 12.2 (C₁₈).

(4*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 12*R*)-10-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-16-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-12-(*para*-méthoxybenzyloxy)-6,9-diméthylhexadec-6(*E*)-èn-4,8-diol



Mode opératoire :

Dans un bicol surmonté d'un réfrigérant, à une solution de dicyclopentadiényl-dichlorozirconium (17 mg, 0.06 mmol, 0.29 éq) dans 0.4 mL de dichloroéthane est ajouté du triméthylaluminium (0.3 mL, 2 M dans le toluène, 0.6 mmol, 3 éq) à température ambiante. Le mélange réactionnel, prenant une teinte jaune, est agité pendant 45 min, puis une solution d'alcyne **294** (22 mg, 0.2 mmol, 1.5 éq) dans 0.6 mL de dichloroéthane est canulée dessus. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C et agité pendant 18 h, puis refroidi à -30°C. Une solution d'aldéhyde **332** (90 mg, 0.13 mmol, 1 éq) dans 0.6 mL de THF est alors ajoutée. Le milieu est agité durant 4 h à 0°C puis neutralisé par un mélange composée d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et d'éther diéthylique. Les phases sont alors séparées, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique puis les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1 puis 7/3) permet d'isoler 61 mg d'aldéhyde **332** (Rdt = 68%) et 28 mg d'un mélange des deux diastéréoisomères **411/412** (Rdt = 26 %, *syn/anti* = 63/37 déterminé en RMN ¹H) ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

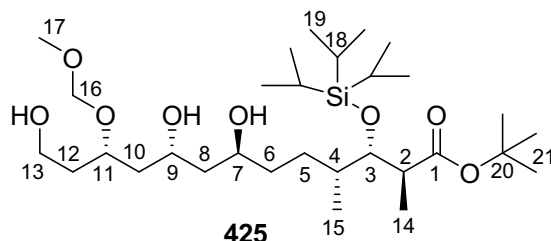
Analyses :

Rf : **411** : 0.35 ; **412** : 0.30 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66-7.71 (m, 4H, H₃₁) ; 7.33-7.47 (m, 6H, H₃₂ et H₃₃) ; 7.18-7.24 (m, 2H, H₂₄) ; 6.87 (m, 2H, H₂₅) ; 5.33 (d, 1H, ³J = 8.5 Hz, H₇) ; 4.65 (dd, 1H, ³J = 8.3 Hz, ³J = 4.0 Hz, H₈) ; 4.47 (d, 1H, ²J = 11.2 Hz, H₂₂) ; 4.35 (d, 1H, ²J = 11.2 Hz, H_{22'}) ; 3.82-3.98 (m, 1H, H₁₀) ; 3.79 (s, 3H, H₂₇) ; 3.62-3.70 (m, 3H, H₄ et H₁₆) ; 3.42-3.50 (m, 1H, H₁₂) ; 1.20-2.20 (m, 15H, H₂, H₃, H₅, H₉, H₁₁, H₁₃, H₁₄ et H₁₅) ; 1.62 (s, 3H, H₁₇) ; 1.05 (s, 9H, H₂₉) ; 0.85-0.95 (m, 6H, H₁ et H₁₈) ; 0.89 (s, 9H, H₂₁) ; 0.07 (s, 3H, H₁₉) ; 0.05 (s, 3H, H_{19'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 159.1 (C₂₈) ; 135.6 (C₃₃) ; 134.5 (C₆) ; 134.0 (C₃₀) ; 130.9 (C₂₃) ; 130.5 (C₇) ; 129.5 (C₃₃) ; 129.2 (C₂₄) ; 127.6 (C₃₂) ; 113.8 (C₂₅) ; 76.1 (C₁₀ ou C₁₂) ; 74.9 (C₁₀ ou C₁₂) ; 70.0 (C₂₂) ; 68.6 (C₄ ou C₈) ; 68.5 (C₄ ou C₈) ; 63.7 (C₁₆) ; 55.2 (C₂₇) ; 48.2 (C₅) ; 42.2 (C₉) ; 39.3, 33.4, 32.8, 29.7 (C₃, C₁₁, C₁₃ et C₁₅) ; 26.9 (C₂₉) ; 25.9 (C₂₁) ; 21.1 (C₁₄) ; 19.2 (C₂₈) ; 19.0 (C₂) ; 17.9 (C₂₀) ; 16.9 (C₁₇) ; 14.1 (C₁) ; 11.2 (C₁₈) ; -4.3 (C₁₉) ; -4.5 (C_{19'}).

(2S,3S,4R,7S,9R,11S)-7,9,13-Trihydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxytridecanoate de tert-butyle



Analyses :

Rf : 0.28 (Cy/AcOEt 1/9 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 17.8 (c = 1.0 ; CHCl₃).

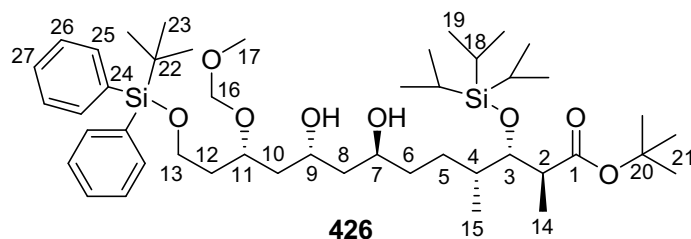
IR : 3437 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1722 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ = 4.51 (s, 2H, H₁₆) ; 4.37 (t, 1H, ³J = 4.4 Hz, H₃) ; 4.08-4.18 (m, 1H, H₇, H₉ ou H₁₁) ; 3.95-4.05 (m, 2H, H₇, H₉ ou H₁₁) ; 3.54-3.72 (m, 2H, H₁₃) ; 3.15 (s, 3H, H₁₇) ; 2.80 (qd, 1H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 4.4 Hz, H₂) ; 1.50-1.96 (m, 11H, H₄, H₅, H₆, H₈, H₁₀ et H₁₂) ; 1.43 (s, 9H, H₂₁) ; 1.27 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₁₄) ; 1.15 (s, 21H, H₁₈ et H₁₉) ; 1.09 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz, H₁₅).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : δ = 173.7 (C₁) ; 95.8 (C₁₆) ; 80.1 (C₂₀) ; 77.5 (C₃) ; 75.1 (C₁₁) ; 69.2 (C₇ ou C₉) ; 67.5 (C₇ ou C₉) ; 59.2 (C₁₃) ; 57.5 (C₁₇) ; 47.6 (C₂) ; 44.0 (C₈ ou C₁₀) ; 42.7 (C₈ ou C₁₀) ; 37.5 (C₄) ; 37.5 (C₆ ou C₁₂) ; 36.6 (C₆ ou C₁₂) ; 30.7 (C₅) ; 28.1 (C₂₁) ; 18.6 (C₁₉) ; 16.1 (C₁₄) ; 13.5 (C₁₈) ; 11.6 (C₁₅).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 578 [M+H]⁺.

(2*S*,3*S*,4*R*,7*S*,9*R*,11*S*)-13-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-7,9-dihydroxy-11-méthoxyméthoxy-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxytridecanoate de *tert*-butyle



$$M = 817.29 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad C_{46}H_{80}O_8Si_2$$

Mode opératoire :

A une solution de triol **425** (270 mg, 0.47 mmol, 1 éq) dans 3 mL de dichlorométhane sont ajoutés à température ambiante de la 4-diméthylaminopyridine (2.3 mg, 19 μ mol, 0.04 éq), de la triéthylamine (75 μ L, 0.54 mmol, 1.14 éq) et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (133 μ L, 0.51 mmol, 1.1 éq). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 h puis neutralisé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 9/1) permet de recueillir 284 mg (**Rdt = 75 %**) du diol **426** ayant l'aspect d'une huile jaune pâle.

Analyses :

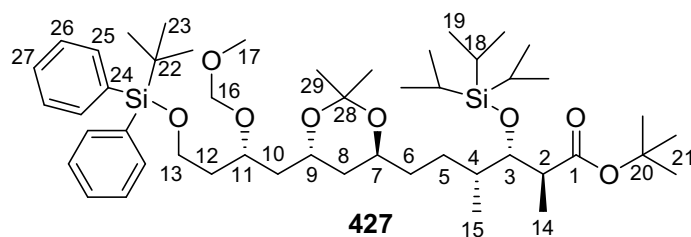
Rf : 0.32 (Cy/AcOEt 7/3 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 16.1 (c = 0.59 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.60-7.68 (m, 4H, H₂₅) ; 7.34-7.45 (m, 6H, H₂₆ et H₂₇) ; 4.69 (d, 1H, ²J = 6.6 Hz, H₁₆) ; 4.59 (d, 1H, ²J = 6.6 Hz, H_{16'}) ; 4.15 (t, 1H, ³J = 4.6 Hz, H₃) ; 4.07-4.15 (m, 1H, H₇, H₉ ou H₁₁) ; 3.94-4.04 (m, 1H, H₇, H₉ ou H₁₁) ; 3.81-3.91 (m, 1H, H₇, H₉ ou H₁₁) ; 3.68-3.76 (m, 2H, H₁₃) ; 3.35 (s, 3H, H₁₇) ; 2.65 (qd, 1H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 4.6 Hz, H₂) ; 1.45-1.90 (m, 11H, H₄, H₅, H₆, H₈, H₁₀ et H₁₂) ; 1.43 (s, 9H, H₂₁) ; 1.11 (d, 3H, ³J = 7.2 Hz, H₁₄) ; 1.09 (s, 21H, H₁₈ et H₁₉) ; 1.05 (s, 9H, H₂₃) ; 0.95 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, H₁₅).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 173.8 (C₁) ; 135.6 (C₂₅) ; 133.6 (C₂₄) ; 129.7 (C₂₇) ; 127.7 (C₂₆) ; 95.5 (C₁₆) ; 80.2 (C₂₀) ; 76.8 (C₃) ; 75.9 (C₁₁) ; 69.2 (C₇ ou C₉) ; 69.1 (C₇ ou C₉) ; 60.2 (C₁₃) ; 55.8 (C₁₇) ; 47.2 (C₂) ; 42.7 (C₈ ou C₁₀) ; 41.8 (C₈ ou C₁₀) ; 37.5 (C₄) ; 37.1 (C₆ ou C₁₂) ; 35.9 (C₆ ou C₁₂) ; 30.4 (C₅) ; 28.0 (C₂₁) ; 26.8 (C₂₃) ; 19.1 (C₂₂) ; 18.3 (C₁₉) ; 15.5 (C₁₄) ; 13.1 (C₁₈) ; 11.2 (C₁₅).

(2*S*,3*S*,4*R*,4'*S*,6'*S*,2''*S*)-6-{6'-[4''-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-2''-méthoxyméthoxybutyl]-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de *tert*-butyle



$$M = 857.36 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{49}\text{H}_{84}\text{O}_8\text{Si}_2$$

Mode opératoire :

Dans un ballon contenant le diol **426** (450 mg, 0.55 mmol, 1 éq) sont introduits 15 mL d'un mélange 2,2-diméthoxypropane/dichlorométhane (1/1) puis du PPTS (15 mg, 0.06 mmol, 0.11 éq). Après 1 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet d'isoler 445 mg du composé **427** (**Rdt = 94 %**) sous forme d'une huile jaune.

Analyses :

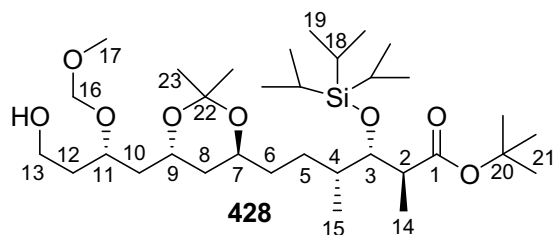
Rf : 0.88 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 20.6 (c = 0.5 ; CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ = 7.74-7.82 (m, 4H, H₂₅) ; 7.18-7.25 (m, 6H, H₂₆ et H₂₇) ; 4.59 (d, 1H, ²J = 6.8 Hz, H₁₆) ; 4.56 (d, 1H, ²J = 6.8 Hz, H_{16'}) ; 4.36 (t, 1H, ³J = 4.4 Hz, H₃) ; 4.02-4.12 (m, 1H, H₇, H₉, H₁₁ ou H₁₃) ; 3.84-3.96 (m, 2H, H₇, H₉, H₁₁ ou H₁₃) ; 3.72-3.80 (m, 1H, H₇, H₉, H₁₁ ou H₁₃) ; 3.17 (s, 3H, H₁₇) ; 2.76 (qd, 1H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 4.6 Hz, H₂) ; 1.44-2.06 (m, 11H, H₄, H₅, H₆, H₈, H₁₀ et H₁₂) ; 1.43 (s, 9H, H₂₁) ; 1.39 (s, 6H, H₂₉) ; 1.24 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₁₄) ; 1.19 (s, 30H, H₁₈, H₁₉ et H₂₃) ; 1.06 (d, 3H, ³J = 6.7 Hz, H₁₅).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : δ = 173.5 (C₁) ; 136.0 (C₂₅) ; 134.4 (C₂₄) ; 130.0 (C₂₇) ; 128.1 (C₂₆) ; 100.3 (C₂₈) ; 96.0 (C₁₆) ; 79.8 (C₂₀) ; 77.0 (C₃) ; 72.3 (C₁₁) ; 67.1 (C₇ ou C₉) ; 63.8 (C₇ ou C₉) ; 61.1 (C₁₃) ; 55.3 (C₁₇) ; 47.6 (C₂) ; 41.6 (C₈ ou C₁₀) ; 39.6 (C₈ ou C₁₀) ; 37.8 (C₄) ; 37.2 (C₆ ou C₁₂) ; 35.0 (C₆ ou C₁₂) ; 30.2 (C₅) ; 28.1 (C₂₁) ; 27.1 (C₂₃) ; 25.2 (C₂₉) ; 24.9 (C_{29'}) ; 19.5 (C₂₂) ; 18.7 (C₁₉) ; 15.7 (C₁₄) ; 13.5 (C₁₈) ; 11.8 (C₁₅).

(2*S*,3*S*,4*R*,4'*S*,6'*S*,2''*S*)-6-{6'-[4''-hydroxy-2''-méthoxyméthoxybutyl]-2',2'-diméthyl-[1',3']dioxan-4'-yl}-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de *tert*-butyle



$$M = 618.96 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{33}\text{H}_{66}\text{O}_8\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution du composé **427** (440 mg, 0.51 mmol, 1 éq) dans 7.5 mL de méthanol est ajouté du fluorure d'ammonium (500 mg, 13.4 mmol, 26 éq). Le mélange réactionnel est placé sous agitation à température ambiante pendant 3 jours. La réaction n'étant pas terminée, du fluorure d'ammonium (100 mg) est rajouté puis, après 2 h, la solution est concentrée sous pression réduite. L'alcool **428** (325 mg, **Rdt quantitatif**) est isolé après une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 7/3) sous forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.06 (Cy/AcOEt 8/2 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 11.7 (c = 1.0 ; CHCl₃).

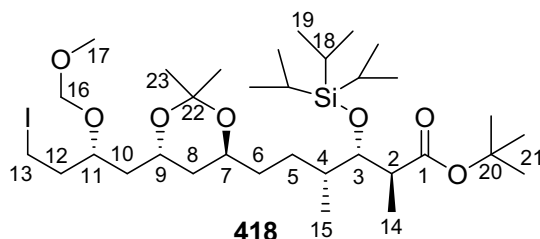
IR : 3499 cm⁻¹ (ν_{O-H}) ; 1731 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ = 4.59 (d, 1H, ²J = 6.7 Hz, H₁₆) ; 4.46 (d, 1H, ²J = 6.7 Hz, H_{16'}) ; 4.34 (t, 1H, ³J = 4.4 Hz, H₃) ; 3.91-4.04 (m, 2H, H₇, H₉, H₁₁ ou H₁₃) ; 3.62-3.78 (m, 3H, H₇, H₉, H₁₁ ou H₁₃) ; 3.14 (s, 3H, H₁₇) ; 2.76 (qd, 1H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 4.4 Hz, H₂) ; 1.40-2.00 (m, 11H, H₄, H₅, H₆, H₈, H₁₀ et H₁₂) ; 1.39 (s, 9H, H₂₁) ; 1.36 (s, 6H, H₂₃) ; 1.23 (d, 3H, ³J = 7.1 Hz, H₁₄) ; 1.18 (s, 21H, H₁₈ et H₁₉) ; 1.04 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz, H₁₅).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 173.5 (C₁) ; 100.3 (C₂₂) ; 95.9 (C₁₆) ; 79.8 (C₂₀) ; 77.1 (C₃) ; 73.7 (C₁₁) ; 67.1 (C₇ ou C₉) ; 63.7 (C₇ ou C₉) ; 59.7 (C₁₃) ; 55.3 (C₁₇) ; 47.6 (C₂) ; 41.3 (C₈ ou C₁₀) ; 39.5 (C₈ ou C₁₀) ; 37.2 (C₄) ; 37.2 (C₆ ou C₁₂) ; 34.9 (C₆ ou C₁₂) ; 30.7 (C₅) ; 28.1 (C₂₁) ; 25.1 (C₂₃) ; 24.8 (C_{23'}) ; 18.6 (C₁₉) ; 15.7 (C₁₄) ; 13.5 (C₁₈) ; 11.8 (C₁₅).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 619 [M+H]⁺ ; 636 [M+NH₄]⁺.

**(2*S*,3*S*,4*R*,4'*S*,6'*R*,2''*S*)-6-[6'-[4''-iodo-2''-méthoxyméthoxybutyl]-2',2'-diméthyl-
[1',3']dioxan-4'-yl]-2,4-diméthyl-3-triisopropylsilyloxyhexanoate de *tert*-butyle**



$$M = 728.85 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{33}\text{H}_{65}\text{IO}_7\text{Si}$$

Mode opératoire :

A une solution de l'alcool **428** (380 mg, 0.61 mmol, 1 éq) dans 7 mL d'un mélange d'éther diéthylique/acétonitrile (3/1) sont successivement ajoutés, à 0°C, de l'imidazole (131 mg, 1.9 mmol, 3.15 éq), de la triphénylphosphine (273 mg, 1.04 mmol, 1.7 éq) et du diiode (265 mg, 1.04 mmol, 1.7 éq). Le mélange réactionnel est neutralisé après 40 min d'agitation à 0°C par une solution saturée de thiosulfate de sodium puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair (Cy/AcOEt 95/5) permet d'isoler 400 mg, du composé iodé **418** (Rdt = 91 %) sous la forme d'une huile jaune pâle.

Analyses :

Rf : 0.42 (Cy/AcOEt 9/1 ; KMnO₄ ; UV).

[α]_D : + 14.4 (c = 1.0 ; CHCl₃).

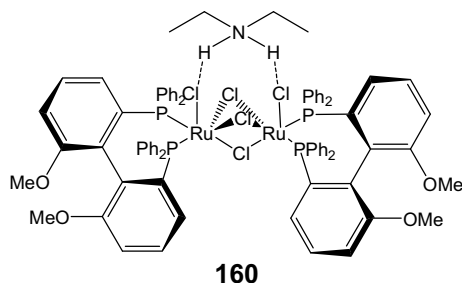
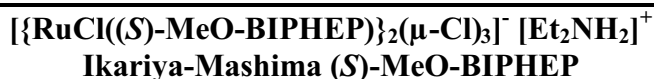
IR : 1737 cm⁻¹ (ν_{C=O}) ; 678 cm⁻¹ (ν_{C-I}).

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ = 4.49 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H₁₆) ; 4.45 (d, 1H, ²J = 6.9 Hz, H_{16'}) ; 4.28-4.36 (m, 1H, H₃) ; 3.82-3.90 (m, 1H, H₇, H₉ ou H₁₁) ; 3.64-3.80 (m, 1H, H₇, H₉ ou H₁₁) ; 3.14 (s, 3H, H₁₇) ; 2.94-3.10 (m, 2H, H₁₃) ; 2.66-2.78 (m, 1H, H₂) ; 1.35-1.95 (m, 11H, H₄, H₅, H₆, H₈, H₁₀ et H₁₂) ; 1.39 (s, 9H, H₂₁) ; 1.37 (s, 3H, H₂₃) ; 1.35 (s, 3H, H_{23'}) ; 1.20 (d, 3H, ³J = 7.4 Hz, H₁₄) ; 1.16 (s, 21H, H₁₈ et H₁₉) ; 1.03 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz, H₁₅).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : 173.5 (C₁) ; 100.3 (C₂₂) ; 96.0 (C₁₆) ; 79.8 (C₂₀) ; 77.0 (C₃) ; 73.7 (C₁₁) ; 67.0 (C₇ ou C₉) ; 63.3 (C₇ ou C₉) ; 55.4 (C₁₇) ; 47.5 (C₂) ; 40.4 (C₁₃) ; 39.4 (C₈ ou C₁₀) ; 39.0 (C₈ ou C₁₀) ; 39.0 (C₁₂) ; 37.2 (C₄) ; 34.9 (C₆) ; 30.7 (C₅) ; 28.1 (C₂₁) ; 25.1 (C₂₃) ; 24.8 (C_{23'}) ; 18.7 (C₁₉) ; 15.7 (C₁₄) ; 13.5 (C₁₈) ; 11.8 (C₁₅).

Masse (IC : NH₃) : m/z = 729 [M+H]⁺.

II.D. Catalyseurs d'Ikariya Mashima



Mode opératoire :

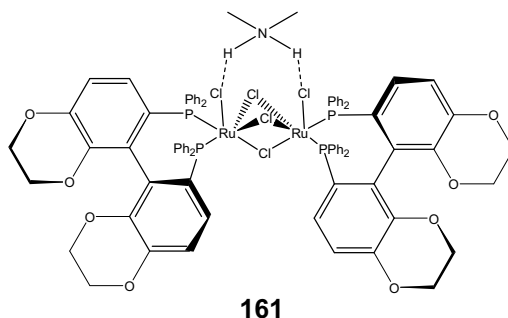
Dans un tube rodé sont introduits du $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-benzène})_2]$ (50 mg, 0.1 mmol, 1 éq), du (S)-MeO-BIPHEP (117 mg, 0.2 mmol, 2 éq), du chlorure de diéthylammonium (22 mg, 0.2 mmol, 2 éq) et trois purges par des cycles vide/argon sont réalisées. Du THF (10 mL) est ajouté puis la solution est portée au reflux pendant 18h. Un solide marron **160** (160 mg, **Rdt quantitatif**) est obtenu après évaporation du solvant.

Analyses :

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : $\delta = 8.80$ (s large, 2H, N-H) ; 6.03-7.92 (m, 52H, $H_{\text{Aromatiques}}$) ; 3.75 (s, 6H, CH_3O -) ; 3.37 (s, 6H, CH_3O -) ; 3.11-3.15 (m, 4H, CH_2) ; 1.47-1.51 (m, 6H, CH_3).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) : $\delta = 54.7$ (d, $^2J_{\text{P-P}} = 38.9$ Hz) ; 51.6 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 38.9$ Hz).

[{RuCl((S)-SYNPHOS)}₂(μ-Cl)₃]⁻ [Me₂NH₂]⁺
Ikariya-Mashima (S)-SYNPHOS



161

$$M = 1702.75 \text{ g.mol}^{-1} \quad - \quad \text{C}_{82}\text{H}_{72}\text{Cl}_5\text{NO}_8\text{P}_4\text{Ru}_2$$

Mode opératoire :

Dans un tube rodé sont introduits du $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-benzène})]_2$ (25 mg, 0.05 mmol, 1 éq), du (S)-SYNPHOS (64 mg, 0.1 mmol, 2 éq), du chlorure de diméthylammonium (8.2 mg, 0.1 mmol, 2 éq) et trois purges par des cycles vide/argon sont réalisées. Du THF (5 mL) est ajouté puis la solution est portée au reflux pendant 18h. Un solide rouge-marron **161** est obtenu après évaporation du solvant.

Analyses :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.70-7.84 (m, 8H) ; 7.48 (t, 4H, *J* = 8.8 Hz) ; 7.06-7.27 (m, 14H) ; 7.00 (td, 8H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.6 Hz) ; 6.88 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz) ; 6.56 (t, 4H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.8 Hz) ; 6.45 (dd, 2H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.5 Hz) ; 6.29 (dd, 2H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.5 Hz) ; 5.99 (dd, 2H, *J* = 10.4 Hz, *J* = 8.7 Hz) ; 4.24-4.28 (m, 2H) ; 4.08-4.14 (m, 6H) ; 3.89-3.97 (m, 8H) ; 2.66 (s, 6H).

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) : δ = 52.9 (d, ²*J*_{P-P} = 39 Hz) ; 51.1 (d, ²*J*_{P-P} = 39 Hz).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Source : http://www.cancers-sarcomes.info/trt_canc.html
- [2] Knowles, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
- [3] Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [4] Halpern, J. ; Harrod, J. F. ; James, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753-754.
- [5] Young, J. F. ; Osborn, J. A. ; Jardine, F. H. ; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131-132.
- [6] Knowles, W. S. ; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.
- [7] Horner, L. ; Siegel, H. ; Buthe, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942-948.
- [8] a) Dang, T. P. ; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-482. b) Kagan, H. B. ; Dang T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.
- [9] a) Knowles, W. S. ; Sabacky, M. J. ; Vineyard, B. D. Brevet Américain US 4005127, **1977**. b) Knowles, W. S. ; Sabacky, M. J. ; Vineyard, B. D. ; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568.
- [10] Miyashita, A. ; Yasuda, A. ; Takaya, H. ; Toriumi, K. ; Ito, T. ; Souchi, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7933.
- [11] Tang, W. ; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069.
- [12] Revues : a) Lagasse, F. ; Kagan, H. B. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315-324. b) Jerphagnon, T. ; Renaud, J.-L. ; Bruneau, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2101-2111.
- [13] James, B. R. ; Wang, D. K. W. ; Voigt, R. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 574-575.
- [14] Ikariya, T. ; Ishii, Y. ; Kawano, H. ; Arai, T. ; Saburi, M. ; Yoshikawa, S. ; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922-924.
- [15] Ohta, T. ; Tonomura, Y. ; Nozaki, K. ; Takaya, H. ; Mashima, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 1521-1523.
- [16] Mashima, K. ; Nakamura, T. ; Matsuo, Y. ; Tani, K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 51-56.
- [17] Noyori, R. ; Ohta, M. ; Hsiao, Y. ; Kitamura, M. ; Ohta, T. ; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117-7119.
- [18] Mashima, K. ; Hino, T. ; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3101-3104.
- [19] a) Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Ohkuma, T. ; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163-4166. b) Kitamura, M. ; Tokunaga, M. ; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053-4054.
- [20] Mashima, K. ; Kusano, K. H. ; Ohta, T. ; Noyori, R. ; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1208-1210.
- [21] Mashima, K. ; Kusano, K. H. ; Sato, N. ; Matsumura, Y. ; Nozaki, K. ; Kumobayashi, H. ; Sayo, N. ; Hori, Y. ; Ishizaki, T. ; Akutagawa, S. ; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064-3076.
- [22] a) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Mallart, S. ; Pfister, X. ; Caño De Andrade, M. C. ; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665-674. b) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Mallart, S. ; Pfister, X. ; Bischoff, L. ; Caño De Andrade, M. C. ; Darses, S. ; Galopin, C. ; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675-690.

- [23] Dobbs, D. A. ; Vanhessche, K. P. M. ; Brazi, E. ; Rautenstrauch, V. ; Lenoir, J.-Y. ; Genêt, J.-P. ; Wiles, J. ; Bergens, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1992-1995.
- [24] Wiles, J. A. ; Daley, C. J. A. ; Hamilton, R. J. ; Leong, C. G. ; Bergens, S. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 4564-4568.
- [25] Guerreiro, P. ; Caño de Andrade, M.-C. ; Henry, J. C. ; Tranchier, J.-P. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Homri, T. ; Touati, A. R. ; Ben Hassine, B. C. R. *Acad. Sci. Paris, t.2. Série IIc* **1999**, 175-179.
- [26] Madec, J. ; Pfister, X. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2563-2568.
- [27] Hoke, J. B. ; Hollis, L. S. ; Stern, E. W. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 193-196.
- [28] Manimaran, T. ; Wu, T. ; Klobucar, W. D. ; Kolich, L. H. ; Stahly, L. P. ; Fronczek, F. R. ; Watkins, S. E. *Organometallics* **1993**, *12*, 1467-1470.
- [29] Akotski, O. M. ; Metera, K. ; Reid, R. D. ; McDonald, R. ; Bergens, S. H. *Chirality* **2000**, *12*, 514-522.
- [30] Blaser, H. U. ; Spindler, F. ; Studer, M. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *221*, 119-143.
- [31] Johnson, N. B. ; Lennon, I. C. ; Moran, P. H. ; Ramsden, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1291-1299.
- [32] a) Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 163-171. b) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Caño de Andrade, M.-C. ; Pfister, X. ; Guerreiro, P. ; Lenoir, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4801-4804.
- [33] Gautier, I. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Savignac, P. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *43*, 7721-7724.
- [34] Tranchier, J.-P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Tong, S. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2951-2954.
- [35] a) Bertus, P. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Touati, A. R. ; Homri, T. ; Ben Hassine, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3175-3178. b) Bertus, P. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. ; Touati, A. R. ; Homri, T. ; Ben Hassine, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1369-1380.
- [36] Duprat de Paule, S. ; Piombo, L. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Greck, C. ; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *8*, 1535-1537.
- [37] Blanc, D. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Marinetti, A. ; Genêt, J.-P. *Synlett* **1999**, 480-482.
- [38] Noyori, R. ; Okhuma, T. ; Kitamura, M. ; Takaya, H. ; Sayo, N. ; Kumobayashi, H. ; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858.
- [39] Noyori, R. ; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.
- [40] Noyori, R. ; Kitamura, M. ; Ohkuma, T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5356-5362.
- [41] Daley, C. J. A. ; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3680-3691.
- [42] Noyori, R. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380-390.
- [43] Genêt, J.-P. *Reductions in Organic Synthesis*, **1996**, 31-51, Abdel-Magid, A. F., Ed. ; ACS Symposium Series 641, American Chemical Society, Washington DC.
- [44] a) Noyori, R. ; Ikeda, T. ; Ohkuma, T. ; Widhalm, M. ; Kitamura, M. ; Takaya, H. ; Akutagawa, S. ; Sayo, N. ; Saito, T. ; Taketomi, T. ; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135. b) Genêt, J.-P. ; Mallart, S. ; Jugé, S. Brevet Français 8911159, **1989**. c) Genêt, J.-P. ; Pinel, C. ; Mallart, S. ; Jugé, S. ; Thorimbert, S. ; Laffitte, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555-567.

- [45] Mordant, C. ; Caño de Andrade, C. ; Touati, R. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Ben Hassine, B. ; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2003**, *15*, 2405-2409.
- [46] Kitamura, M. ; Ohkuma, T. ; Tokunaga, M. ; Noyori R. *Tetrahedron : Asymmetry* **1990**, *1*, 1-4.
- [47] Burk, M.J. ; Harper, T.G.P. ; Kalberg, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4423-4424.
- [48] Rychnovsky, S.D. ; Hoye R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753-1765.
- [49] Mordant, C. ; Reymond, S. ; Tone, H. ; Lavergne, D. ; Touati, R. ; Ben Hassine, B. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6115-6123.
- [50] Ohkuma, T. ; Kitamura, M. ; Noyori, R. Asymmetric Hydrogenation. Dans *Catalytic Asymmetric Synthesis* 2nd edition ; Ojima, I. Ed.; Wiley; New York, **2000**, 1-110.
- [51] Schreiber, S. L. ; Kelly, S. E. ; Porco Jr, J. A. ; Sammakia, T. ; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210-6218.
- [52] a) **(+)-Roxaticine**: Rychnovsky, S. D. ; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753-1765. b) **Bréfeldine A** : Taber, D. F. ; Silverberg, L. J. ; Robinson, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6639-6645. c) **(-)-Tétrahydrolipstatine**: Pommier, A. ; Pons, J.-P. ; Kocienski, P. J. ; Wong, L. *Synthesis*, **1994**, 1294-1300.
- [53] Ferreira, F.; Greck, C.; Genêt, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 615-621.
- [54] a) Fürstner, A. ; Thiel, O. R. ; Blanda, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731-3734. b) Fürstner, A. ; Dierkes, T. ; Thiel, O. R. ; Blanda, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298.
- [55] a) **(-)-Balanol** : Phansavath, P. ; Duprat de Paule, S. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903-3907. b) **Sulfobacine A** : Labeeuw, O. ; Phansavath, P. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6383-6386. c) Labeeuw, O. ; Phansavath, P. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 1899-1908. d) **(-)-Isoavénaciolide** : Labeeuw, O. ; Blanc, D. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2352-2358. e) **Dolastatine 10** : Mordant, C. ; Reymond, S. ; Tone, H. ; Lavergne, D. ; Touati, R. ; Ben Hassine, B. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6115-6123. f) **(R)- massoialactone** : Touati, R. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Ben Hassine, B. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, *17*, 3400-3405. g) **Butyrolactones** : Blanc, D. ; Madec, J. ; Popowycck, F. ; Ayad, T. ; Phansavath, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 943-950.
- [56] Gunasekera, S. P. ; Gunasekera, M. ; Longley, R. E. ; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912-4915 ; Correction : *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.
- [57] a) Kalesse, M. *Chembiochem.* **2000**, *1*, 171-175. b) Paterson, I. ; Florence, G. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2193-2208.
- [58] Sources : a) <http://www.marinebiotech.org/discostory.html> b) http://www.pdic.com.br/pdic2005/letreiro/dn_283.asp
- [59] **(-)-discodermolide** : a) Nerenberg, J. B. ; Hung, D. T. ; Somers, P. K. ; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621-12622. **(+)-discodermolide** b) Hung, D. T. ; Nerenberg, J. B. ; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.
- [60] a) Longley, R. E. ; Caddigan, D. ; Harmony, D. ; Gunasekera, M. ; Gunasekera, S. P. *Transplantation* **1991**, *52*, 650-656. b) Longley, R. E. ; Caddigan, D. ; Harmony, D. ; Gunasekera, M. ; Gunasekera, S. P. *Transplantation* **1991**, *52*, 656-661.
- [61] Horwitz, S. B., Cohen, D. ; Rao, S. ; Shen, H. J. ; Yang, C. P. *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, *15*, 55-61.
- [62] Bollag, D. M. ; McQueney, P. A. ; Zhu, J. ; Hensens, O. ; Koupal, L. ; Liesch, J. ; Goetz, M. ; Lazarides, E. ; Woods, C. M. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325-2333.

- [63] Ambrosio, M. D. ; Guerriero, A. ; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019-2027.
- [64] Lindel, T. ; Jensen, P. R. ; Fenical, W. ; Long, B. H. ; Casazza, A. M. ; Carboni, J. ; Fairchild, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744-8745.
- [65] Mooberry, S. L. ; Tien, G. ; Hernandez, A. H. ; Plubrukarn, A. ; Davidson, B. S. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 653-660.
- [66] Sato, B. ; Nakajima, H. ; Hori, Y. ; Hino, M. ; Hashimoto, S. ; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 204-206.
- [67] Hood, K. A. ; West, L. M. ; Rouwe, B. ; Northcote, P. T. ; Berridge, M. V. ; Wakefield, J. ; Miller, J. H. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 3356-3360.
- [68] Boven, E. ; Venema-Gaberscek, E. ; Erkelens, C. A. ; Bissery, M. C. ; Pinedo, H. M. *Ann. Oncol.* **1997**, *52*, 613-622.
- [69] a) Pettit, G. R. ; Cichacz, Z. A. ; Gao, F. ; Boyd, M. R. ; Schmidt, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1111-1112. b) Yeung, K.-S. ; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237-4313.
- [70] ter Haar, E. ; Kowalski, R. J. ; Hamel, E. ; Lin, C. M. ; Longley, R. E. ; Gunasekera, S. P. ; Rosenkranz, H. S. ; Day, B.W. *Biochemistry* **1996**, *35*, 243-250.
- [71] Kowalski, R. J. ; Giannakakou, P. ; Gunasekera, S. P. ; Longley, R. E. ; Day, B. W. ; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **1997**, *52*, 613-622.
- [72] Martello, L. A. ; McDaid, H. M. ; Regl, D. L. ; Yang, C. P. H. ; Meng, D. ; Pettus, T. R. R. ; Kaufman, M. D. ; Arimoto, H. ; Danishefsky, S. J. ; Smith III, A. B. ; Horwitz, S. B. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1978-1987.
- [73] a) Huang, G. S. ; Lopez-Barcons, L. ; Freeze, B. S. ; Smith III, A. B. ; Goldberg, G. L. ; Horwitz, S. B. ; McDaid, H. M. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 298-304. b) Taxol MTD : dose maximum de taxol tolérée par une souris.
- [74] Nerenberg, J. B. ; Hung, D. T. ; Somers, P. K. ; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621-12622.
- [75] Hung, D. T. ; Nerenberg, J. B. ; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.
- [76] Roush, W. R. ; Palkowitz, A. D. ; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359.
- [77] Evans, D. A. ; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446-2453.
- [78] a) Marshall, J. A. ; Lu, Z. H. ; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817-823. b) Marshall, J. A. ; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885-7892.
- [79] a) Marshall, J. A. ; Perkins, J. F. ; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5556-5559. b) Marshall, J. A. ; Palovich, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6001-6005.
- [80] Marshall, J. A. ; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812-3813.
- [81] Smith III, A. B. ; Qiu, Y. ; Jones, D. R. ; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011-12012.
- [82] a) Smith III, A. B. ; Kaufman, M. D. ; Beauchamp, T. J. ; LaMarche, M. J. ; Arimoto, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1823-1826. b) Smith III, A. B. ; Beauchamp, T. J. ; LaMarche, M. J. ; Kaufman, M. D. ; Qiu, Y. P. ; Arimoto, H. ; Jones, D. R. ; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654-8664.
- [83] Smith III, A. B. ; Freeze, B. S. ; Brouard, I. ; Hirose, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4405-4408.
- [84] Smith III, A. B. ; Freeze, B. S. ; Xian, M. ; Hirose, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1825-1828.
- [85] Mukaiyama, T. ; Narasaka, K. ; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011-1014.
- [86] a) Paterson, I. ; Wren, S. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1790-1792. b) Paterson, I. ; Schlapback, A. *Synlett* **1995**, 498-500.

- [87] a) Paterson, I. ; Florence, G. J. ; Gerlach, K. ; Scott, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 377-380. b) Paterson, I. ; Florence, G. J. ; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935-6939. c) Paterson, I. ; Florence, G. J. ; Gerlach, K. ; Scott, J. P. ; Sereing, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535-9544.
- [88] a) Paterson, I. ; Delgado, O. ; Florence, G. J. ; Lyothier, I. ; Scott, J. P. ; Sereing, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 35-38. b) Paterson, I. ; Delgado, O. ; Florence, G. J. ; Lyothier, I. ; O'Brien, M. ; Scott, J. P. ; Sereinig, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 150-160.
- [89] a) Paterson, I. ; Lyothier, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4933-4936. b) Paterson, I. ; Lyothier, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5494-5507.
- [90] Harried, S. S. ; Yang, G. ; Strawn, M. A. ; Myles, D. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6098-6099.
- [91] Harried, S. S. ; Lee, C. P. ; Yang, G. ; Lee, T. I. H. ; Myles, D. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6646-6660.
- [92] a) Springer, J. B. ; DeBoard, J. ; Corcoran, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8733-8736. b) Danishefsky, S. J. ; Pearson, W. H. ; Harvey, D. F. ; Maring, C. J. ; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1256-1268.
- [93] Arefolov, A. ; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5596-5603.
- [94] Arefolov, A. ; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2397-2400.
- [95] a) Jain, N. F. ; Takenaka, N. ; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475-12476. b) Jain, N. F. ; Cirillo, P. F. ; Pelletier, R. ; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8727-8730. c) Revue : Masse, C. E. ; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293-1316. d) Panek, J. S. ; Beresis, R. T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 809-811.
- [96] Evans, D. A. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449.
- [97] de Lemos, E. ; Porée, F.-H. ; Commerçon, A. ; Betzer, J.-F. ; Pancrazi, A. ; Ardisson, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1917-1921.
- [98] Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 932-948.
- [99] Kocienski, P. ; Wadman, S. ; Cooper, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2363-2365.
- [100] a) Fritsch, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 319-323. b) Buttenberg, W. P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 324-337. c) Wiechell, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 337-344.
- [101] Revue : Smith III, A. B. ; Freeze, B. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 261-298.
- [102] Revue : Florence, G. J. ; Gardner, N. M. ; Paterson, I. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 342-375.
- [103] Etant donné le faible rendement d'extraction de la molécule de son milieu naturel, environ 3 tonnes d'éponge auraient été nécessaires pour produire les 60 g de (+)-discodermolide prévus par Novartis, engendrant un véritable désastre écologique. Cette quantité d'éponge n'existe probablement pas dans le milieu naturel.
- [104] Freemantle, M. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 33-35.
- [105] a) Francavilla, C. ; Chen, W. ; Kinder, F. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1233-1236. b) Mickel, S. J. ; Sedelmeier, G. H. ; Niederer, D. ; Daeffler, R. ; Osmani, A. ; Schreiner, K. ; Seeger-Weibel, M. ; Bérod, B. ; Schaer, K. ; Gamboni, R. ; Chen, S. ; Chen, W. ; Jagoe, C. T. ; Kinder, F. R. ; Loo, M. ; Prasad, K. ; Repic, O. ; Shieh, W.-C. ; Wang, R.-M. ; Waykole, L. ; Xu, D. D. ; Xue, S. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 92-100. c) Mickel, S. J. ; Sedelmeier, G. H. ; Niederer, D. ; Schuerch, F. ; Grimler, D. ; Koch, G. ; Daeffler, R. ; Osmani, A. ; Hirni, A. ; Schaer, K. ; Gamboni, R. ; Bach, A. ; Chaudhary, A. ; Chen, S. ; Chen, W. ; Hu, B. ; Jagoe, C. T. ; Kim, H.-Y. ; Kinder, F. R. ; Liu, Y. ; Lu, Y. ; McKenna, J. ; Prashad, M. ; Ramsey, T. M. ; Repic, O. ; Rogers, L. ; Shieh, W.-C. ; Wang, R.-M. ; Waykole, L. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 101-106. d) Mickel, S. J. ; Sedelmeier, G. H. ; Niederer, D. ; Schuerch, F. ; Koch, G. ; Kuesters, E. ; Daeffler, R. ; Osmani, A. ; Seeger-Weibel, M. ; Schmid, E. ; Hirni, A. ; Schaer, K. ; Gamboni, R. ; Bach, A. ; Chen, S. ; Chen, W. ; Geng, P. ; Jagoe, C. T. ; Kinder, F. R. ; Lee, G. T. ; McKenna, J. ; Ramsey, T. M. ; Repic, O. ; Rogers, L. ; Shieh, W.-C. ; Wang, R.-M. ; Waykole, L. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 107-112. e) Mickel, S. J. ;

- Sedelmeier, G. H. ; Niederer, D. ; Schuerch, F. ; Seger, M. ; Schreiner, K. ; Daeffler, R. ; Osmani, A. ; Bixel, D. ; Loiseleur, O. ; Cercus, J. ; Stettler, H. ; Schaer, K. ; Gamboni, R. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 113-121. f) Mickel, S. J. ; Niederer, D. ; Daeffler, D. ; Osmani, A. ; Kuesters, E. ; Schmid, E. ; Schaer, K. ; Gamboni, R. ; Chen, W. ; Loeser, E. ; Kinder, F. R. ; Konigsberger, K. ; Prasad, K. ; Ramsey, T. M. ; Repic, O. ; Wang, R.-M. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122-130.
- [106] Loiseleur, O. ; Koch, G. ; Cercus, J. ; Schürch, F. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 259-271.
- [107] Loiseleur, O. ; Koch, G. ; Wagner, T. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 597-602.
- [108] Clark, D. L. ; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5878-5879.
- [109] a) Golec, J. M. C. ; Jones, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8159-8162. b) Evans, P. L. ; Golec, J. M. C. ; Gillespie, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8163-8166. c) Golec, J. M. C. ; Gillespie, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8167-8169.
- [110] Filla, S. A. ; Song, J. J. ; Chen, L. R. ; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5449-5453.
- [111] Day, B. W. ; Kangani, C. O. ; Avor, K. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1161-1165.
- [112] a) Shahid, K. A. ; Li, Y.-N. ; Okazaki, M. ; Shuto, Y. ; Goto, F. ; Kiyooka, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6373-6376. b) Shahid, K. A. ; Mursheda, J. ; Okazaki, M. ; Shuto, Y. ; Goto, F. ; Kiyooka, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6377-6381. c) Kiyooka, S. ; Shahid, K. A. ; Goto, F. ; Okazaki, M. ; Shuto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7967-7978.
- [113] a) Miyazawa, M. ; Oonuma, S. ; Maruyama, K. ; Miyashita, M. *Chem. Lett.* **1997**, 1191-1192. b) Miyazawa, M. ; Oonuma, S. ; Maruyama, K. ; Miyashita, M. *Chem. Lett.* **1997**, 1193-1194.
- [114] Chakraborty, T. K. ; Laxman, P. *J. Ind. Chem. Soc.* **2001**, *78*, 543-545.
- [115] Arjona, O. ; Menchaca, R. ; Plumet, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6751-6755.
- [116] Evans, D. A. ; Halstead, D. P. ; Allison, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4461-4462.
- [117] a) BouzBouz, S. ; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3995-3998. b) BouzBouz, S. ; Cossy, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3029-3031. c) BouzBouz, S. ; Cossy, J. *Synlett* **2004**, 2034-2036.
- [118] Bazán-Tejeda, B. ; Georgy, M. ; Campagne, J.-M. *Synlett* **2004**, 720-722.
- [119] Ramachandran, P. V. ; Prabhudas, B. ; Chandra, J. S. ; Reddy, M. V. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6294-6304.
- [120] Yakura, T. ; Kitano, T. ; Ikeda, M. ; Uenishi, J. *Heterocycles* **2003**, *59*, 347-358.
- [121] a) Cao, H. ; Parker, K. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1353-1356. b) Parker, K. A. ; Cao, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3541-3544.
- [122] Burlingame, M. A. ; Mendoza, E. ; Ashley, G. W. ; Myles, D. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1209-1211.
- [123] Smith III, A. B. ; Freeze, B. S. ; LaMarche, M. J. ; Sager, J. ; Kinzler, K. W. ; Vogelstein, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3623-3626.
- [124] Dang, L. H. ; Bettegowda, C. ; Agrawal, N. ; Cheong, I. ; Huso, D. L. ; Frost, P. ; Loganzo, F. ; Greenberger, L. ; Barkoczy, J. ; Pettit, G. R. ; Smith III, A. B. ; Gurulingappa, H. ; Khan, S. ; Parmigiani, G. ; Kinzler, K. W. ; Zhou, S. ; Vogelstein, B. *Cancer Biol. Ther.* **2004**, *3*, 326-337.
- [125] R. Le Roux, Thèse de Doctorat, *Synthèse biomimétique de motifs polypropionates par hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes chiraux du ruthénium. Application aux synthèses du dolabélide A et du (+)-discodermolide*, Université Pierre et Marie Curie (France), **2007**.
- [126] Takai, K. ; Kimura, K. ; Kuroda, T. ; Hiyama, T. ; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284.

- [127] a) Jin, H. ; Uenishi, J.-I. ; Christ, W. J. ; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646. b) Takai, K. ; Tagashira, M.; Kuroda, T. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. ; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.
- [128] Revues : a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045. b) Wessjohann, L. A. ; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1-36.
- [129] Stork, G. ; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173-2174.
- [130] Okude, Y. ; Hirano, S. ; Hiyama, T. ; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.
- [131] Revues : a) Ager, D. *J. Org. React.* **1990**, *42*, 1-223. b) van Staden, L. F. ; Gravestock, D. ; Ager, D. *J. Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.
- [132] Revue : Bellina, F. ; Carpita, A. ; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419-2440.
- [133] a) Goodhue, C.T.; Schaeffer, J.R. *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, *13*, 203. b) Molinari, F. ; Gandolfi, R. ; Villa, R. ; Urban, E. ; Kiener, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 2041.
- [134] Jeulin, S. ; Ayad, T. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1592-1596.
- [135] Shimada, K.-I. ; Morino, T. ; Masuda, A. ; Sato, M. ; Kitagawa, M. ; Saito, S. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 569-576.
- [136] Wessel, H.-P. ; Iversen, T. ; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247-2250.
- [137] a) Claisen, L. ; Lowman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 651-653. b) Wolberg, M. ; Ji, A. ; Hummel, W. ; Müller, M. *Synthesis* **2001**, *6*, 937-942.
- [138] a) Duprat de Paule, S. ; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genet, J.-P. ; Champion, N. ; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 823-826. b) Duprat de Paule, S. ; Jeulin, S. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genet, J.-P. ; Champion, N. ; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931-1941. c) Duprat de Paule, S. ; Jeulin, S. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genet, J.-P. ; Champion, N. ; Deschaux, G. ; Dellis, P. *Org. Process. Res. Dev.* **2003**, *7*, 399-406.
- [139] a) Fráter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825-2828. b) Seebach, D. ; Wasmuth, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 197-200.
- [140] Honda, T. ; Yamane, S. ; Ishikawa, F. ; Katoh, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12177-12184.
- [141] Dess, D. B. ; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [142] Meng, D. ; Bertinato, P. ; Balog, A. ; Su, D.-S. ; Kamenecka, T. ; Sorensen, E. J. ; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-10092.
- [142b] Jeulin, S. ; Champion, N. ; Dellis, P. ; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2005**, 3666-3671.
- [143] Stork, G. ; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275-1276.
- [144] Holson, E. B. ; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3719-3722.
- [145] Stauffer, C. S. ; Bhaket, P. ; Fothergill, A. W. ; Rinaldi, M. G. ; Datta, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9991-9997.
- [146] Haddad, M. ; Larchevêque, M. *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 4231-4237.
- [147] Barrero, A. F. ; Herrador, M. M. ; Quílez del Moral, J. F. ; Arteaga, P. ; Arteaga, J. F. ; Piedra, M. ; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304.
- [148] Goff, D. A. ; Harris, R. N. ; Bottaro, J. C. ; Bedford, C. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4711-4714.
- [149] Méthodes générales de déprotection d'un MOM : Greene, T. W. ; Wuts P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{ème} édition, **1999**, 29-33.
- [150] Blume, T. ; Gutzzeit, M ; Kuhnke J. ; Zorn, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1837-1839.

- [151] Chen, J. ; Wang, T. ; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2827-2828.
- [152] Heathcock, C. H. ; Ratcliffe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746-1757.
- [153] Greene, T. W. ; Wuts P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{ème} édition, **1999**, 79.
- [154] La réaction proprement dite n'a pas été testée sur l'aldéhyde mais sur son énantiomère issu de la synthèse du Dolabélide A. En effet, nous possédions trop peu de composé **179** au moment des essais de réaction d'oléfination et nous avons donc préféré la mettre au point sur l'énantiomère **185** avant de la transposer à **179**. Pour plus de cohérence, les résultats de la partie théorique sont présentés avec **179**, alors que la partie expérimentale présente le protocole exact de la réaction effectuée avec le substrat **185**.
- [155] Harimoto, H. ; Kaufmann, M. D. ; Kobayashi, K. ; Qiu, Y. ; Smith, A. B. *Synlett*, **1998**, 765-767.
- [156] Tanino, K. ; Arakawa, K. ; Satoh, M. ; Iwata, Y. ; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 861-864.
- [157] Lipshutz, B. H. ; Sharma, S. ; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4032-4034.
- [158] Baker, R. ; Head, J. C. ; Swain, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1988**, 85-97.
- [159] a) Et₃N : Ramachandran, P. V. ; Srivastava, A. ; Hazra, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *9*, 157-160. b) K₂CO₃ : Roethle, P. A. ; Chen, I. T. ; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960-8961. c) 2.6-lutidine : Langville, N. F. ; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3203-3206.
- [160] Roethle, P. A. ; Chen, I. T. ; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960-8961.
- [161] Mattes, H. ; Benezra, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1697-1698.
- [162] Ramachandran, P. V. ; Srivastava, A. ; Hazra, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *9*, 157-160.
- [163] Xu, Z. ; Johannes, C. W. ; Houri, A. F. ; La, D. S. ; Cogan, D. A. ; Holifena, G. E. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10302-10316.
- [164] a) Lim, S. H. ; Curtis, M. D. ; Beak, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 711-714. b) Fürstner, A. ; Nevado, C. ; Waser, M. ; Tremblay, M. ; Chevrier, C. ; Teplý, F. ; Aïssa, C. ; Moulin, E. ; Müller, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9150-9161.
- [165] Déprotection des esters : a) Salomon, C. J. ; Mata, E. G. ; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3691-3748. b) Greene, T. W. ; Wuts P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{ème} édition, **1999**, 377-378.
- [166] Ling, T. ; Macherla, V. R. ; Manam, R. R. ; McArthur, K. A. ; Potts, B. C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2289-2292.
- [167] Kende, A. S. ; Liu K. ; Kaldor, I. ; Dorey, G. ; Koch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8258-8270.
- [168] a) Trost, B. M. ; Harrington, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5028-5029. b) Scheerer, J. R. ; Lawrence, J. F. ; Wang, G. C. ; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8968-8969.
- [169] Fukui, M. ; Okamoto, S. ; Sano, T. ; Nakata, T. ; Oishi, T. *Chem. Phar. Bull.* **1990**, *38*, 2890-2892.
- [170] Seebach, D. ; Chow, H.-K. ; Jackson, R. F. W. ; Sutter, M. A. ; Thaisrivongs, S. ; Zimmermann, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281-1308.
- [171] Tholander, J. ; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 613-622.
- [172] Loubinoux, B. ; Sinnes, J.-L. ; O'Sullivan, A. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 521-525.
- [173] Lanners, S. ; Khiri, N. ; Solladié, G. ; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 619-622.
- [174] Marples, B. A. ; Saint, C. G. ; Traynor, J. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 567-574.
- [175] Liu, J. ; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1404-1407.

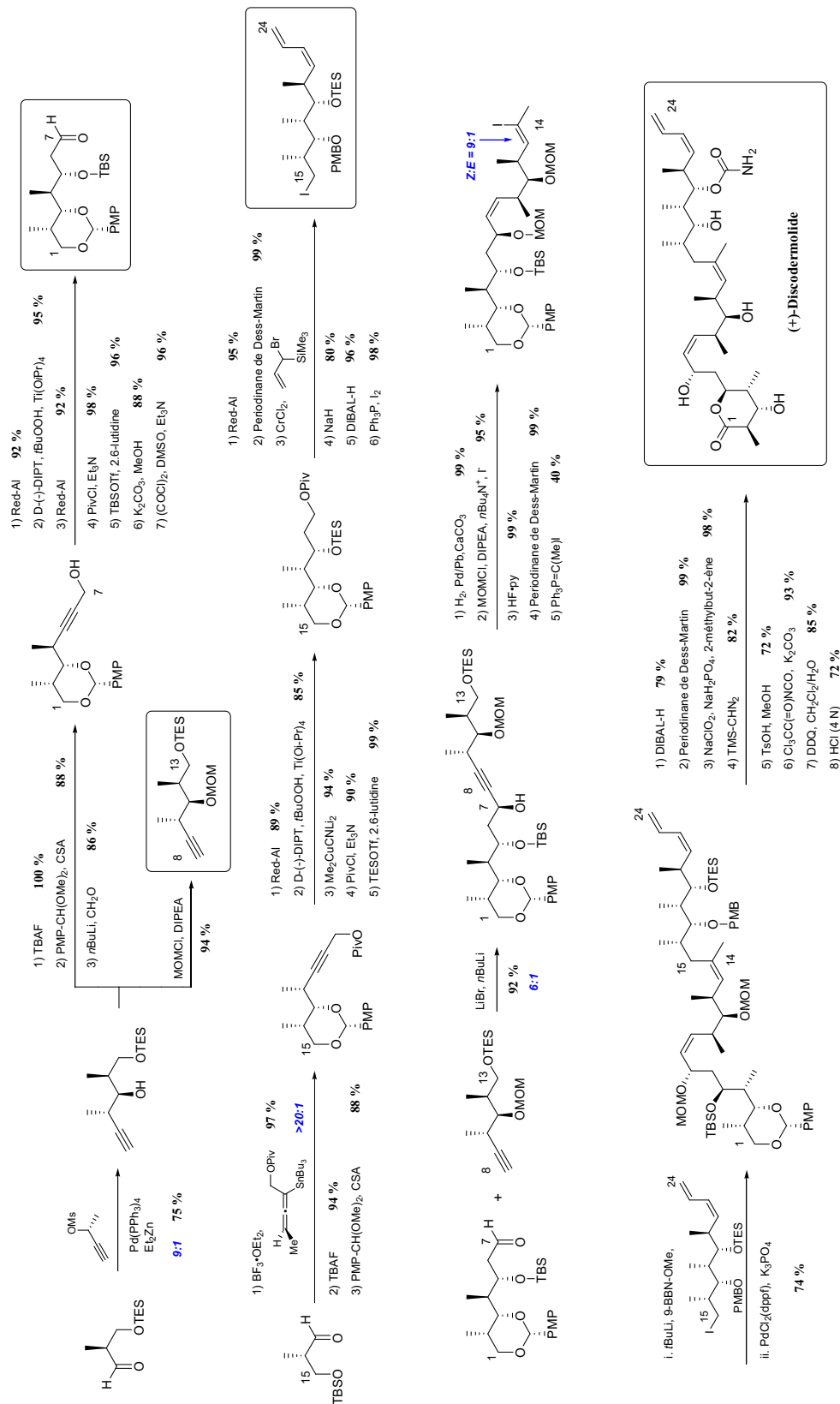
- [176] Guindon, Y. ; Murtagh, L. ; Caron, V. ; Landry, S. R. ; Jung, G. ; Bencheqroun, M. ; Faucher, A.-M. ; Guérin, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5427-5437.
- [177] Weinreb, S. M. ; Basha, A. ; Lipton, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171-4172.
- [178] Pichlmair, S. ; Marques, M. M. B. ; Green, M. P. ; Martin, H. J. ; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4657-4659.
- [179] Revue : Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1*, 1-28.
- [180] a) Dandapani, S. ; Jeske, M. ; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9447-9462. b) Burke, S. D. ; Hong, J. ; Lennox, J. R. ; Mongin, A. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6952-6967.
- [181] Moreau, B. ; Ginisty, M. ; Alberico, D. ; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1235-1240.
- [182] Mandal, M. ; Yun, H. ; Dudley, G. B. ; Lin, S. ; Tan, D. S. ; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10619-10637.
- [183] Solsona, J. G. ; Nebot, J. ; Romea, P. ; Urpí, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6533-6536.
- [184] Evans, D. A. ; Ng, H. P. ; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446-11459.
- [185] Karisalmi, K. ; Koshinen, A. M. P. *Synthesis* **2004**, *9*, 1331-1342.
- [186] a) Rychnovsky, S. D. ; Rogers, B. N. ; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17. b) Rychnovsky, S. D. ; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753-1765.
- [187] Corey, E. J. ; Pyne, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4883-4886.
- [188] a) Wang, Y. ; Dong, X. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090-3098 ; b) Mulzer, J. ; Pichlmair, S. ; Green, M. P. ; Marques, M. M. B. ; Martin, H. J. *PNAS* **2004**, *101*, 11980-11985.
- [189] Mécanisme : a) Fouquet, G. ; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 82-83. b) Tamura, M. ; Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, 205-228.
- [190] Revue : Lipschutz, B. H. *Organometallics in Synthesis*, édition Schlosser, **2002**, 667-815.
- [191] Kochi, T. ; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652-15653.
- [192] Whitehead, A. ; Waetzig, J. D. ; Thomas, C. D. ; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1421-1424.
- [193] Source : <http://www.fritzles.de/schneck.htm>
- [194] Pettit, G. R. ; Kamano, Y. ; Herald, C. L. ; Fujii, Y. ; Kizu, H. ; Boyd, M. R. ; Boettner, F. E. ; Doubek, D. L. ; Schmidt, J. M. ; Chapuis, J.-C. ; Michel, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9151-9170.
- [195] Lansiaux, A. ; Bailly, C. *Bulletin du cancer* **1999**, *86*, 897-901.
- [196] Ojika, M. ; Nagoya, T. ; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7491-7494.
- [197] Suenaga, K. ; Nagoya, T. ; Shibata, T. ; Kigoshi, H. ; Yamada, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 155-157.
- [198] Ohtani, I. ; Kusumi, T. ; Kashman, Y. ; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- [199] Schmidt, D. R. ; Park, P. K. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3535-3537.
- [200] Park, P. K. ; O'Malley, S. J. ; Schmidt, D. R. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796-2797.
- [201] a) Kubota, K. ; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946-948. b) Hackman, B. M. ; Lombardi, P. J. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375-4377.

- [202] Still, W. C. ; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487-2489.
- [203] Schmidt, D. R. ; O'Malley, S. J. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1190-1191.
- [204] Yamaguchi, M. ; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391-394.
- [205] a) Zacuto, M. J. ; O'Malley, S. J. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7890-7891. b) Zacuto, M. J. ; O'Malley, S. J. ; Leighton, J. L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8889-8900.
- [206] Taguchi, H. ; Ghoroku, K. ; Tadaki, M. ; Tsubouchi, A. ; Takeda, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3811-3814.
- [207] Paterson, I. ; Goodman, J. M. ; Lister, M. A. ; Schumann, R. C. ; McCure, C. K. ; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663-4684.
- [208] Evans, D. A. ; Chapman, K. T. ; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.
- [209] Grimaud, L. ; de Mesmay, R. ; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 419-421.
- [210] Vincent, A. ; Prunet, J. *Synlett* **2006**, 2269-2271.
- [211] Jadhav, P. K. ; Bhat, K. S. ; Perumal, P. T. ; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439.
- [212] Hoppe, D. ; Zschage, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 69-71.
- [213] Evans, D.A. ; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446-2453.
- [214] Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421-431.
- [215] a) Barton, D. H. R. ; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574-1585. b) Barton, D. H. R. ; Dorchak, J. ; Jaszbereny, J. Cs. *Tetrahedron* **1992**, *36*, 7435-7446.
- [216] Keck, G. E. ; McLaws, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4911-4914.
- [217] Keck, G. E. ; Savin, K. A. ; Cressman, E. N. K. ; Abbott, D. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7889-7896.
- [218] a) Keck, G. E. ; Tarbet, K. H. ; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468. b) Keck, G. E. ; Krishnamurthy, D. ; Grier, M. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544.
- [219] Paterson, I. ; Gibson, K. R. ; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585-8588.
- [220] Waetzig, J. D. ; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 109-112.
- [221] Waetzig, J. D. ; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1673-1676.
- [222] Myers, A. G. ; Zheng, B. ; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.
- [223] Chen, K.-M. ; Hardtmann, G. E. ; Prasad, K. ; Repic, O. ; Chapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155-158.
- [224] Whitehead, A. ; McReynolds, M. D. ; Moore, J. D. ; Hanson P. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3375-3378.
- [225] Wipf, P. ; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1068-1071.
- [226] Mori, Y. ; Kuhara, M. ; Takeuchi, A. ; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5419-5422.
- [227] a) Revue sur la métathèse : Nicolaou, K. C. ; Bulger, P. G. ; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. b) Jin, J. ; Chen, Y. ; Li, Y. ; Wu, J. ; Dai, W.-M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2585-2588.
- [228] Netscher, T. *J. Organometallic Chem.* **2006**, *691*, 5155-5162.

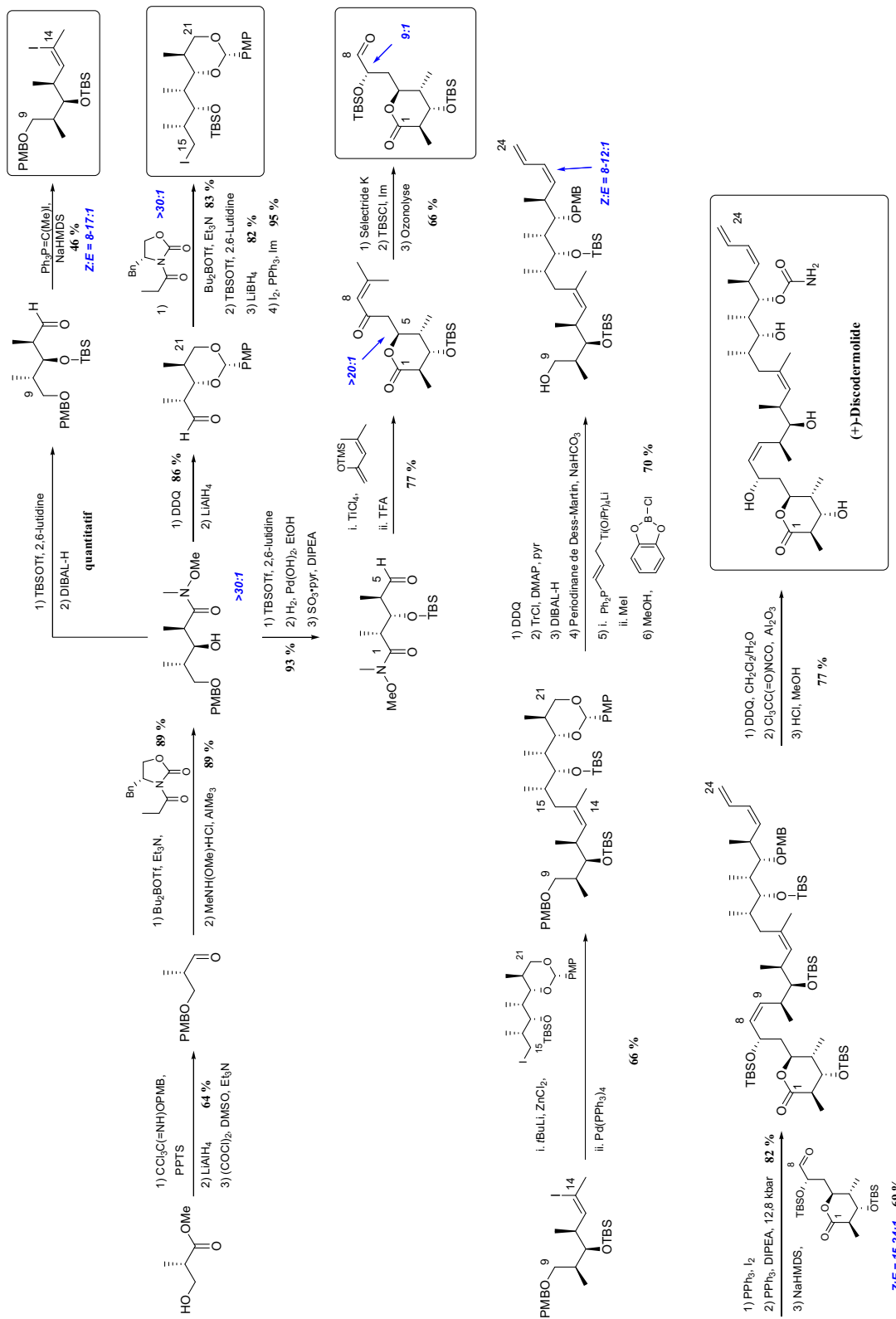
- [229] Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012-3043.
- [230] a) Wadsworth, W. S. Jr. ; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738. b) Wadsworth, W. S. Jr. *Org. React.* **1977**, 25, 73-253. c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
- [231] N. Desroy, Thèse de Doctorat, Synthèse de β -lactames polycycliques et du fragment C15-C30 des Dolabélides, macrolides cytotoxiques d'origine marine, par catalyse organométallique, Université Pierre et Marie Curie (France), **2004**.
- [232] Desroy, N. ; Le Roux, R. ; Phansavath, P. ; Chiummiento, L. ; Bonini, C. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1763-1766.
- [233] Takai, K. ; Nitta, K. ; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408-7410.
- [234] Miyashita, M. ; Tanino, K. ; Komatsu, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4341-4345.
- [235] a) Takai, K. ; Toshikawa S. ; Inoue A. ; Kokumai, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12990-12991. b) Takai, K. ; Toshikawa S. ; Inoue A. ; Kokumai, R. ; Hirano, M. *J. Organometallic. Chem.* **2007**, 692, 520-529. c) Roe, M. B. ; Whittaker, M. ; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8103-8106.
- [236] Dmowski, W. ; Piasecka-Maciejewska, K. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 97, 85-89.
- [237] a) Ohira, S. *Synth Commun.* **1989**, 19, 561-564. b) Müller, S. ; Liepold, B. ; Roth, G. J. ; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521-522. c) Roth, G. J. ; Liepold, B. ; Müller, S. G. ; Bestmann, H. J. *Synlett* **2004**, 59-62.
- [238] a) Ohira, S. ; Okai, K. ; Moritani, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 721-722. b) Miwa, K. ; Aoyama, T. ; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 107-108.
- [239] a) Corey, E. J. ; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769-3772.
- [240] conditions expérimentales : Scheidt, K. A. ; Bannister, T. D. ; Tasaka, A. ; Wendt, M. D. ; Savall, B. M. ; Fegley, G. J. ; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6981-6990.
- [241] a) Van Horn, D. E. ; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2252-2254. b) Yoshida, T. ; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4985-4987. c) Negishi, E.-I. ; Van Horn, D. E. ; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6639-6647.
- [242] Negishi, E.-I. ; Kondakov, D. Y. ; Choueiry, D. ; Kasai, K. ; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9577-9588.
- [243] Wipf, P. ; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1068-1071.
- [244] Adams, E. ; Hiegemann, M. ; Duddeck, H. ; Welzel, P. *Tetrahedron* **1990**, 46, 5975-5992.
- [245] Rai, A. N. ; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2267-2269.
- [246] Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139-4142.
- [247] a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 1624-1654. b) Gil, P.; Razkin, J.; Gonzalez, A. *Synthesis*, **1998**, 386-392.
- [248] De Vries, E. F. J. ; Brussee, J. ; van der Gen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7133-7137.
- [249] Tosaki, S.-Y. ; Horiuchi, Y. ; Nemoto, T. ; Ohshima, T. ; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1527-1544.
- [250] Turner, J. A. ; Jacks, W. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4229-4231.
- [251] Marshall, J. A. ; Eidam, P. M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 445-448.

- [252] Oppolzer, W. ; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777-5780.
- [253] Brown, H. C. ; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159-7161.
- [254] Spino, C. ; Granger, M.-C. ; Tremblay, M.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4735-4737.
- [255] a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226. b) Masters, J. J. ; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 4547-4554.
- [256] Manaviazar, S. ; Frigerio, M. ; Bhatia, G. S. ; Hummersone, M. G. ; Aliev, A. E. ; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4477-4480.
- [257] a) Zhang, W. ; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177-1180. b) Revue sur la déprotection des groupements silylés : Nelson, T. D. ; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.
- [258] Perrin, D. D. ; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals 3rd Ed.*, Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- [259] Still, W.C. ; Khan, M. ; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2928.
- [260] Wessel, H.-P. ; Iversen, T. ; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2247-2250.
- [261] Paterson, I. ; Yeung, K. ; Watson, C. ; Ward, R.A. ; Wallace, P. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11935-11954.
- [262] Nakamura, R. ; Tanino K. ; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3579-3582.
- [263] Paterson, I. ; Norcross, R. D. ; Ward, R. A. ; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287-11314.
- [264] Kalesse, M. ; Chary, K. P. ; Quitschalle, M. ; Burzlaff, A. ; Kasper, C. ; Scheper, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129-1136.
- [265] Guindon, Y. ; Murtagh, L. ; Caron, V. ; Landry, S. R. ; Jung, G. ; Bencheqroun, M. ; Faucher, A.-M. ; Guérin B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5427-5437.
- [266] Deng, L.-S. ; Huang X.-P. ; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4625-4635.
- [267] Andrès, J. M. ; Pedrosa, R. ; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1217-1223.
- [268] Schwartz, B. D. ; Hayes, P. Y. ; Kitching, W. ; De Voss, J. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3054-3065.

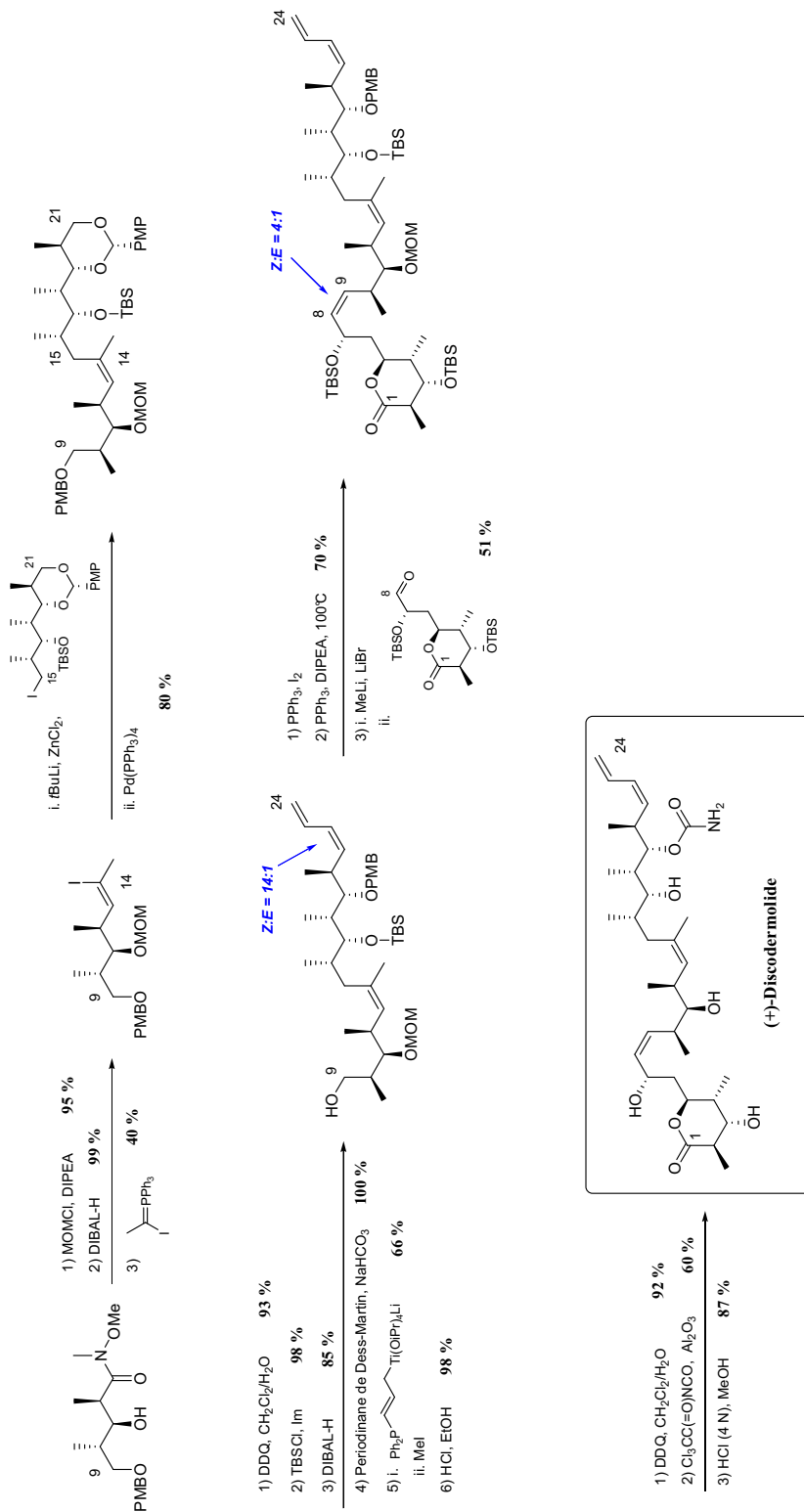
II. Synthèse totale de Marshall – 1998



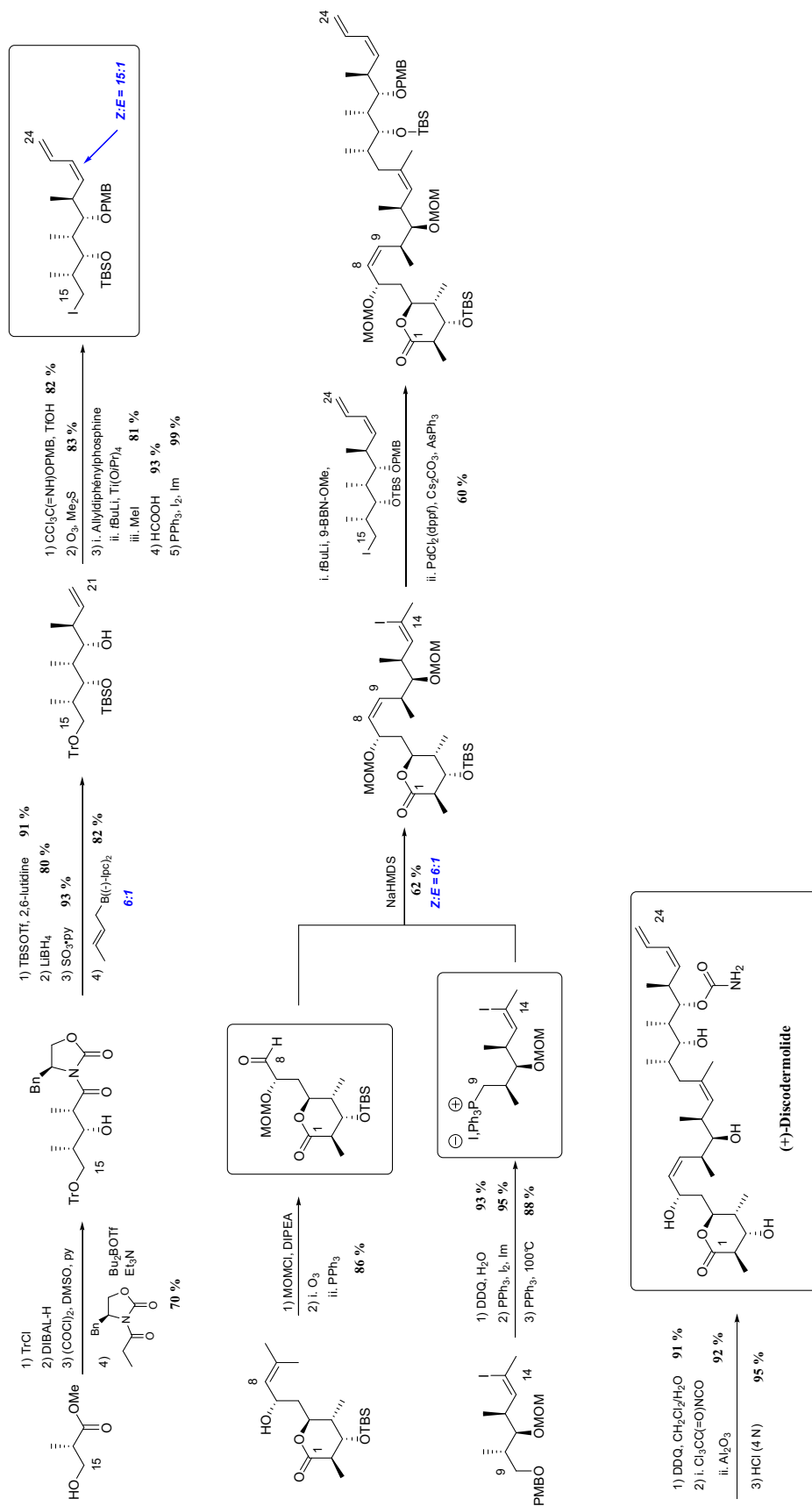
III. Synthèse totale de Smith – Seconde génération – 2000



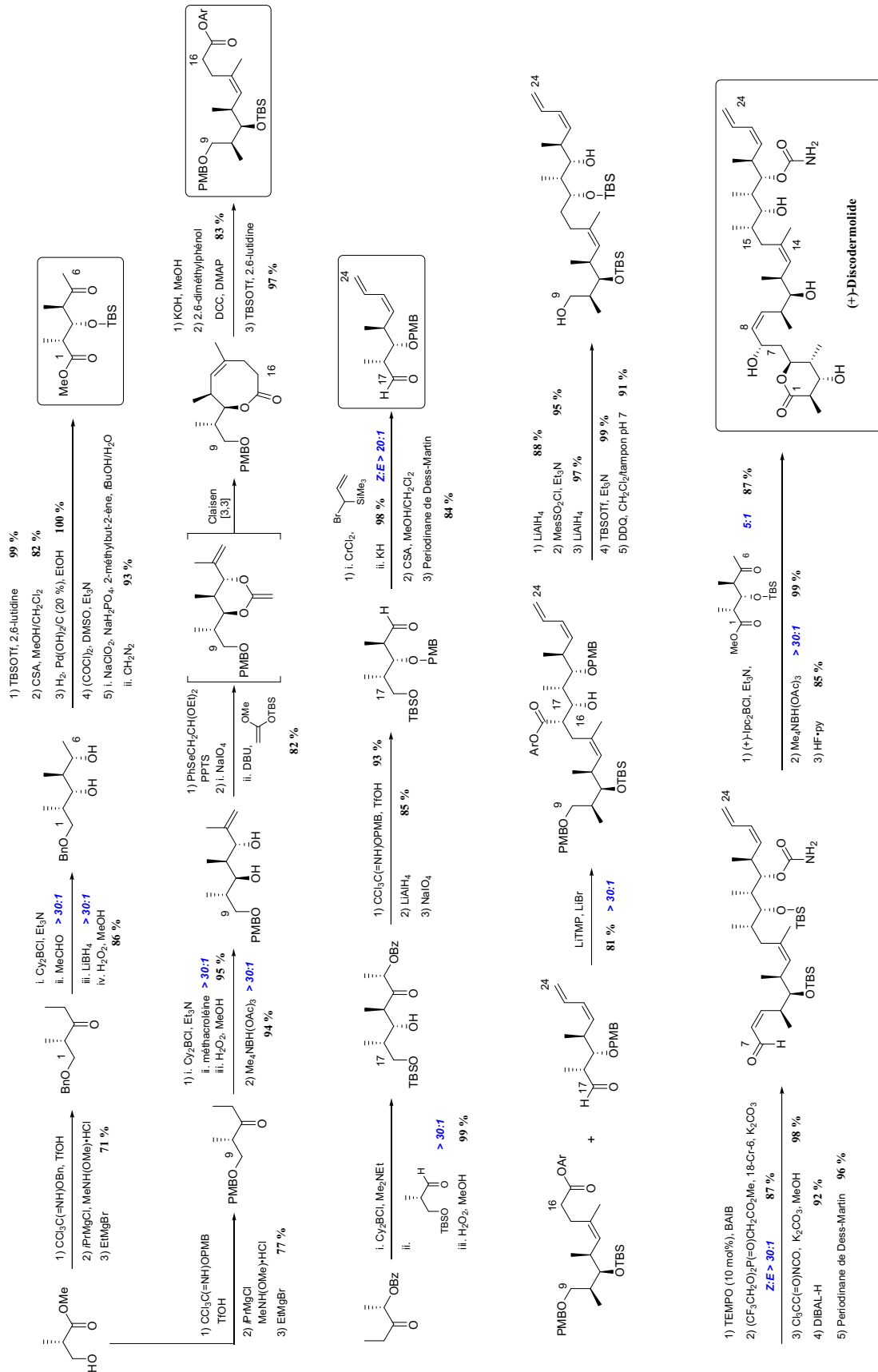
IV. Synthèse totale de Smith – Troisième génération – 2003



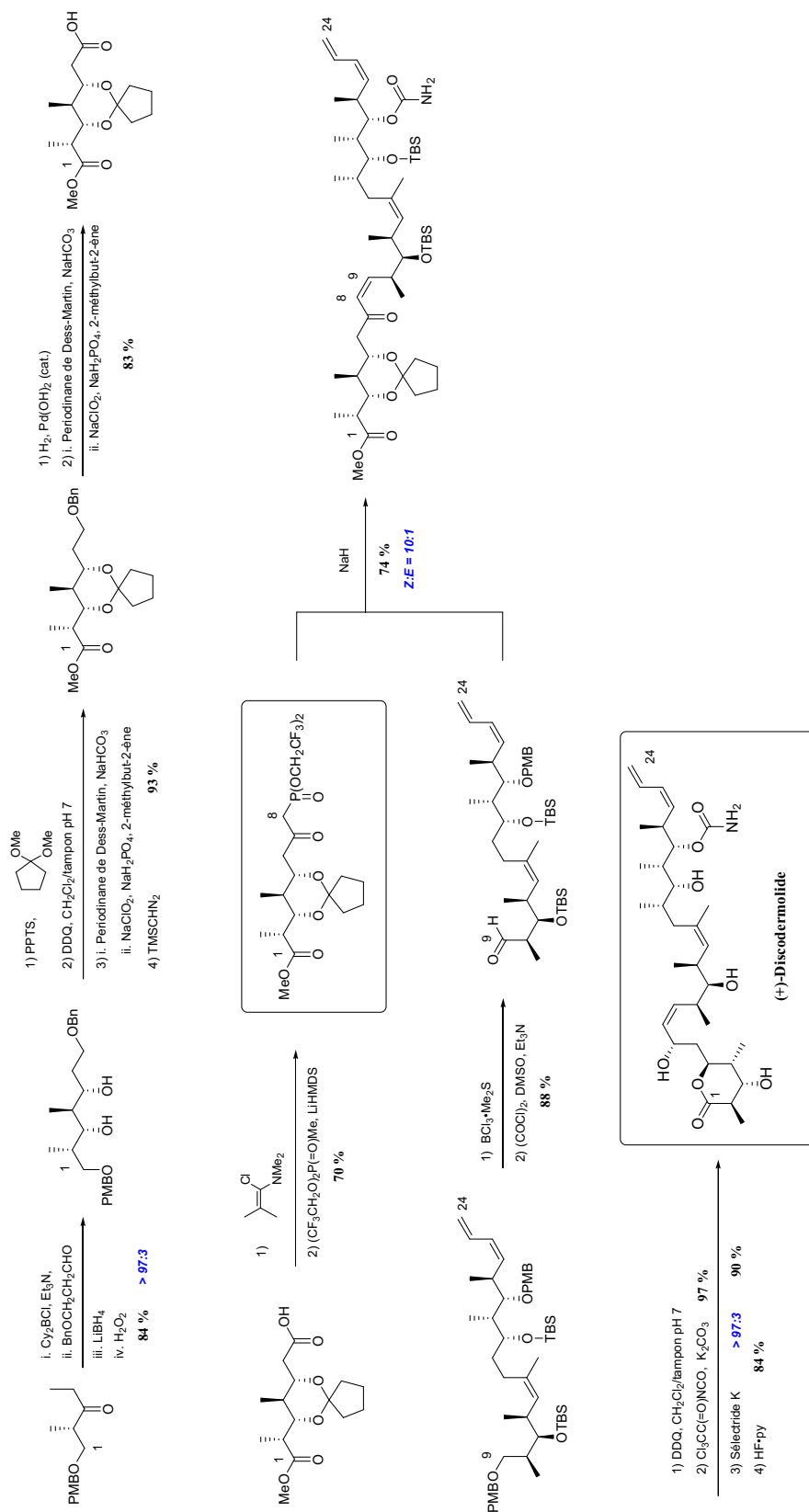
V. Synthèse totale de Smith – Quatrième génération – 2005



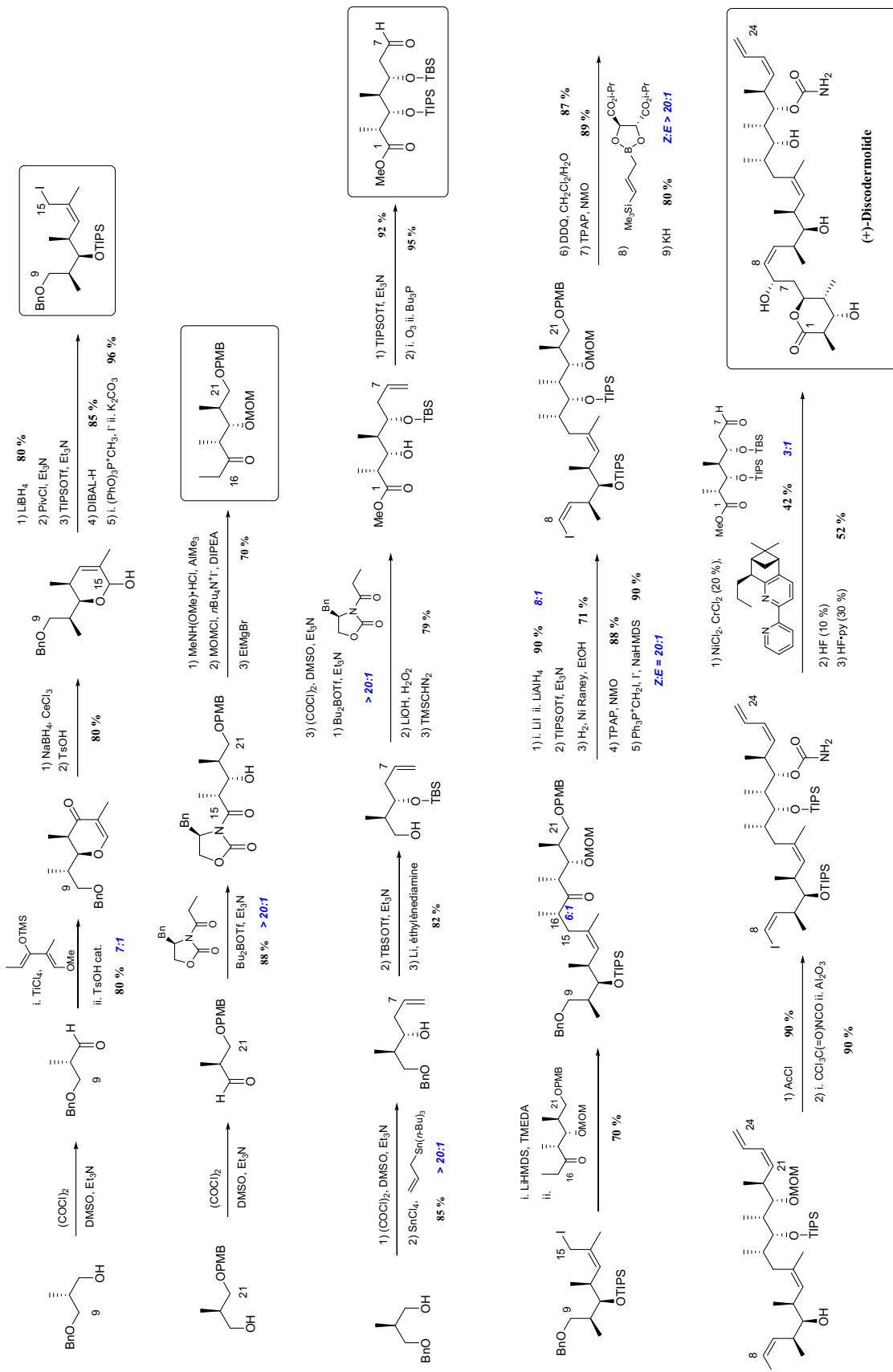
VI. Synthèse totale de Paterson – Première génération – 2000



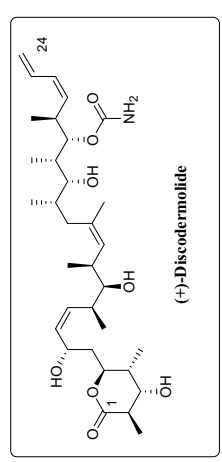
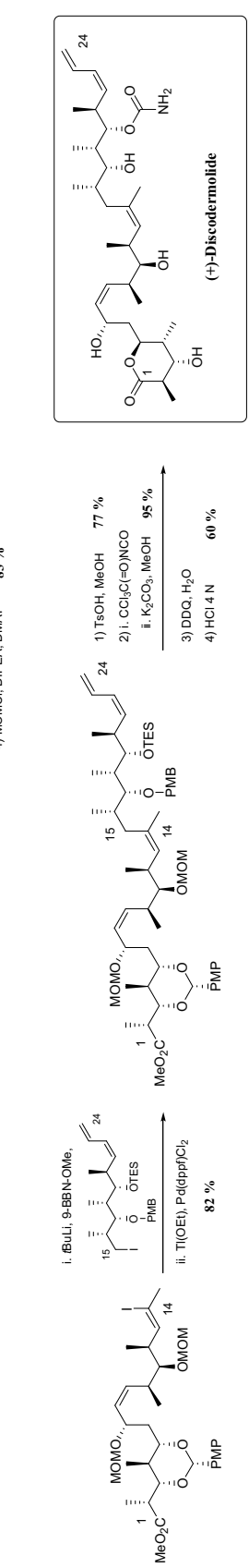
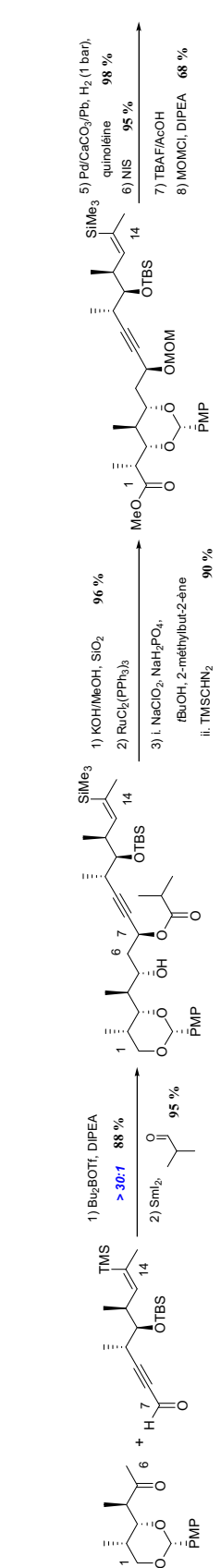
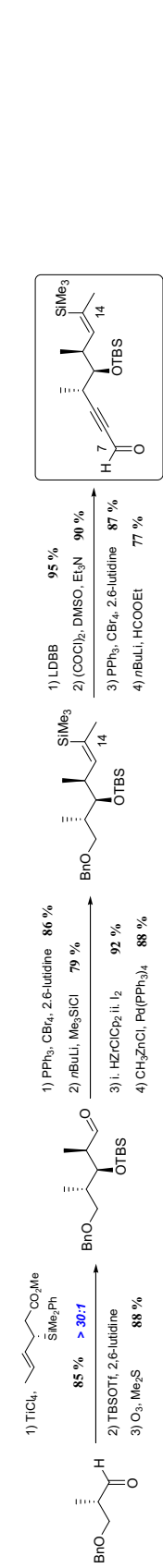
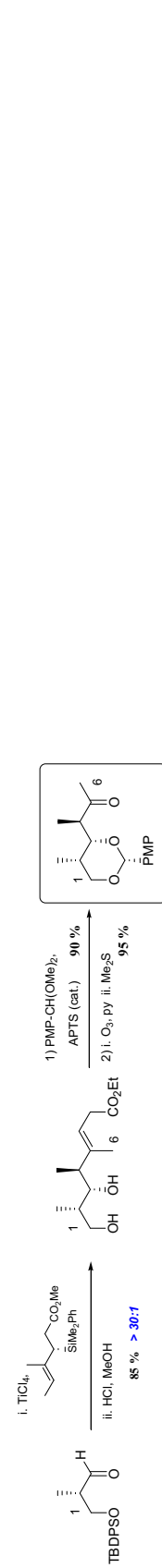
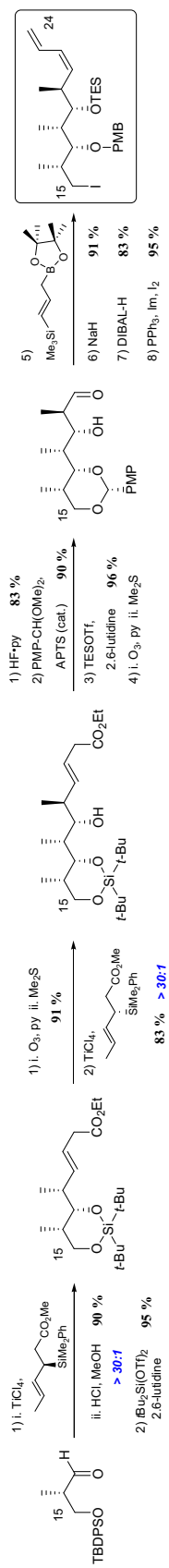
VIII. Synthèse totale de Paterson – Troisième génération – 2004



IX. Synthèse totale de Myles – 2003

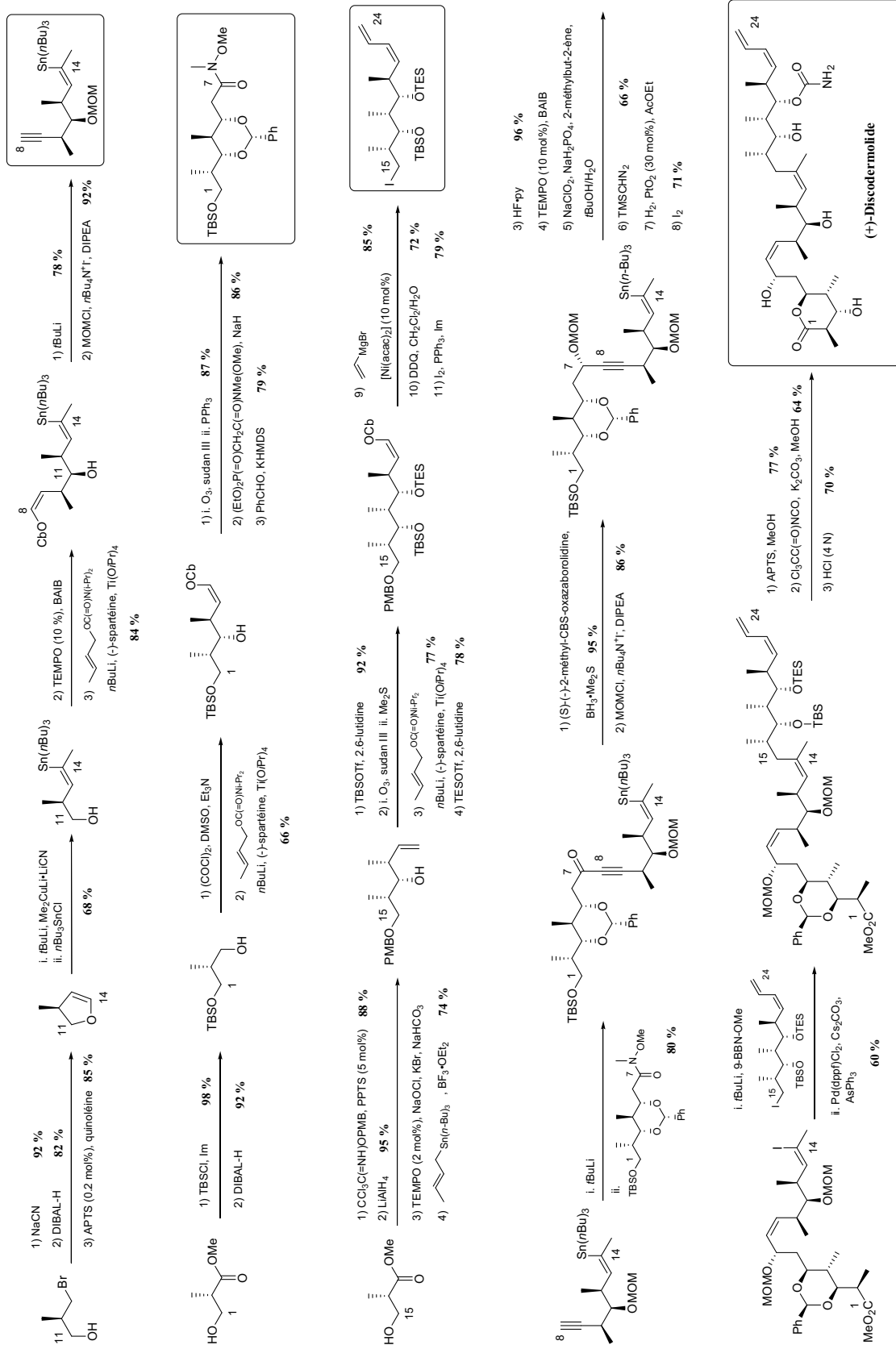


X. Synthèse totale de Panek – 2005



(+)-Discodermolide

XI. Synthèse totale de Betzer et Ardisson – 2007



Publications

Approches synthétiques du (+)-discodermolide et du dolabélide A par hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes chiraux de ruthénium

Résumé : L'océan est un vaste réservoir de molécules potentiellement anticancéreuses. Ce manuscrit présente l'approche synthétique de deux molécules naturelles cytotoxiques : le (+)-discodermolide et le dolabélide A.

Les motifs polypropionates de ces molécules ont été construits par l'association de trois réactions : la condensation de Claisen pour introduire le motif β -cétoester, l'hydrogénation asymétrique du β -cétoester catalysée par des complexes chiraux de ruthénium puis la méthylation diastéréosélective du β -hydroxyester.

Pour le (+)-discodermolide, trois fragments avancés ont été élaborés et 12 des 13 centres stéréogènes mis en place, dont 8 par hydrogénation asymétrique ou méthylation diastéréosélective avec d'excellentes stéréosélectivités.

Pour le dolabélide A, deux fragments avancés ont été préparés, et 7 des 8 groupements hydroxyles ont été installés par hydrogénation asymétrique avec des stéréosélectivités supérieures à 95 %.

Mots clés : synthèse totale, molécules naturelles, (+)-discodermolide, dolabélide A, hydrogénation asymétrique, catalyseurs chiraux de ruthénium, polypropionates.

A synthetic approach of (+)-discodermolide and dolabelide A using asymmetric hydrogenation with chiral ruthenium complexes

Abstract : The Ocean is a large source of potential anti-cancer molecules. This manuscript describes a synthetic approach of two natural cytotoxic molecules : (+)-discodermolide and dolabelide A.

The polypropionate moieties of these molecules were created using an association of three reactions : Claisen condensation to create β -ketoesters, ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation of β -ketoesters then diastereoselective methylation of β -hydroxyester.

Thus, three intermediate fragments of (+)-discodermolide were elaborated and 12 stereogenic centers were set out, 8 of which were installed using either asymmetric hydrogenation or diastereoselective methylation with an excellent stereoselectivity.

Besides, two fully elaborated fragments of dolabelide A were prepared and 7 out of 8 hydroxyl functional groups were installed using asymmetric hydrogenation with selectivities up to 95 %.

Keywords : total synthesis, natural molecules, (+)-discodermolide, dolabelide A, asymmetric hydrogenation, chiral ruthenium catalysts, polypropionates.