



**HAL**  
open science

# Synthèse de composés polypiranniques par oxydation phénolique -Synthèse totale des aculéatines et d'analogues antipaludiques

Marine Peuchmaur

► **To cite this version:**

Marine Peuchmaur. Synthèse de composés polypiranniques par oxydation phénolique -Synthèse totale des aculéatines et d'analogues antipaludiques. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2007. Français. NNT: . tel-00188364

**HAL Id: tel-00188364**

**<https://theses.hal.science/tel-00188364v1>**

Submitted on 16 Nov 2007

**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.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER – GRENOBLE 1**

UFR DE PHARMACIE

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**

**Spécialité : CHIMIE-BIOLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement le 12 Octobre 2007 par

**Marine PEUCHMAUR**

Ingénieur ENSCM

**SYNTHESE DE COMPOSES POLYSPIRANNIQUES PAR**  
**OXYDATION PHENOLIQUE**  
**SYNTHESE TOTALE DES ACULEATINES ET**  
**D'ANALOGUES ANTIPALUDIQUES**

*COMPOSITION DU JURY*

Dr. Eric MARECHAL	CEA Grenoble	Président
Dr. Ange PANCRAZI	Université de Cergy-Pontoise	Rapporteur
Dr. Jean-Marc CAMPAGNE	ENSCM (Montpellier)	Rapporteur
Dr. Henri VIAL	Université de Montpellier II	Examineur
Pr. Jean-Luc DECOUT	Université Joseph Fourier	Examineur
Dr. Yung-Sing WONG	Université Joseph Fourier	Directeur de thèse

Thèse préparée au sein du Département de Pharmacochimie Moléculaire  
DPM-UMR5063-Grenoble







## **AVANT-PROPOS**

*Ces travaux de thèse ont été effectués au Département de Pharmacochimie Moléculaire (DPM), unité mixte CNRS/UJF (UMR 5063) dirigée par Jean-Luc Décout. Je tiens ici à lui faire part de ma reconnaissance non seulement pour m'avoir accueillie dans son laboratoire mais également pour les différentes discussions et les conseils apportés au cours de ces trois années. Je remercie tout particulièrement mon directeur de thèse, Yung-Sing Wong, pour m'avoir proposé ce sujet, pour ses conseils avisés et pour sa disponibilité.*

*Je tiens à remercier les différents membres du jury et en particulier M. Ange Pancrazi et M. Jean-Marc Campagne, rapporteurs de cette thèse, pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Un grand merci également aux personnes dont les compétences ont été essentielles dans l'aboutissement de ces travaux : François Thomasson, ingénieur RMN et Antoine Fortuné, pour ses conseils en informatique.*

*Mes remerciements vont aussi à toutes les personnes ayant participées aux tests biologiques : l'équipe de Eric Maréchal au CEA de Grenoble, et tout particulièrement Cyrille Botté pour les tests sur *Toxoplasma gondii* et Nadia Saïdani pour les tests sur *Plasmodium falciparum*, ainsi que l'équipe de Henri Vial de Montpellier.*

*Enfin, je tiens à remercier tous les membres du laboratoire pour leur disponibilité et leur bonne humeur. Je pense notamment aux personnes de « l'étage » : Béra, Ben, Isa, Marie, Cécile, Jérôme, Madeleine, Ahcène, et dernièrement Florence, Jean-Baptiste et Estelle. Je n'oublie pas mes collègues un peu plus lointains géographiquement, mais sans qui tout aurait été différent... Sans énumérer tout le monde, je tiens à remercier tout particulièrement Corinne, Joséphine et Jennifer, le « trio infernal » ; celles qui ont partagé mon étage à Meylan Delphine et Christine ; Mme Mariotte pour ses conseils notamment pour la qualification, mais également Luc (qui a souvent résolu mes problèmes informatiques), Annabelle et Denis pour leur soutien pour le fameux poste d'ATER (que j'espère ne pas*

*regretter...); et enfin Pascale et Angèle que j'ai bien agacées ces derniers temps avec les histoires de dépenses mais qui ont toujours solutionné les problèmes dans la bonne humeur ! Et tous les autres !!!*

*Encore un grand merci aux différents enseignants qui m'ont donné l'opportunité de goûter aux joies des cours, TD et TP, et notamment à Christel !*

*Je terminerai en remerciant le Ministère délégué à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche pour son support financier.*







## ABREVIATIONS ET NOTATIONS

Ac	Acétyle
AL	Acide de Lewis
aq.	Aqueux
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
( <i>t</i> )Bu	( <i>tert</i> -)Butyle
cat.	Catalytique
CAN	Cérium Ammonium Nitrate
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CI <sub>50</sub>	Concentration de produit nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Pression
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>m</i> -chloropéroxybenzoïque
CSA	Acide camphresulfonique
DAG	1,2-Diacylglycérol
DBU	1,8-Diazabicycloundéc-7-ène
DCC	N,N-Dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DE <sub>50</sub>	Dose Efficace à 50 %
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DGDG	Digalactosyldiacylglycérol
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DIP-Cl	<i>B</i> -chlorodiisopinocampénylborane
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMPU	Diméthylpropylène urée
DMSO	Diméthylsulfoxyde
<i>ent</i> -	Enantiopur
<i>épi</i> -	Epimère
éq.	Equivalent
Et	Ethyle
(L)HMDS	Hexaméthylidisilylazane (de lithium)
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
IBX	Acide <i>o</i> -iodoxybenzoïque

Ipc	Isopinocamphényle
<i>i</i> Pr	Isopropyle
IR	Infra-rouge
LDA	Diisopropylamidure de lithium
Me	Méthyle
MGDG	Monogalactosyldiacylglycérol
MTPA-Cl	Chlorure de $\alpha$ -méthoxy- $\alpha$ -trifluorométhylphénylacétyle
NMO	Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Nu	Nucléophile
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Ph	Phényle
PIDA	Phényliodonium (III) diacétate
PIFA	Phényliodonium (III) bis(trifluoroacétate)
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
Pr	Propyle
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
TA	Température Ambiante
Tb	Température d'ébullition
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Triflate (-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
TPAP	Perruthénate de tétra- <i>n</i> -propylammonium
Ts	Tosyle ( <i>para</i> -toluènesulfonyle)
Tr	Trityle (triphénylméthyle)
Troc	2,2,2-Trichloroéthylcarbamate
UDP-Gal	UDP-galactose
UV	Ultra-violet





# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : ACTIVITES ET CIBLES BIOLOGIQUES</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
<b>I. Les antipaludiques</b>	<b>10</b>
I.1. Introduction	10
I.2. Cycle de développement de <i>Plasmodium</i>	11
I.2.1. Cycle chez l'homme	11
I.2.2. Cycle chez l'anophèle	12
I.3. Les moyens d'éradication de la maladie	13
I.3.1. Lutte dirigée contre le moustique	13
I.3.2. Lutte dirigée contre le parasite	13
I.4. Les cibles biologiques visées et potentielles	15
I.4.1. La membrane plasmique	16
I.4.2. La vacuole nutritive comme cible biologique	17
I.4.3. Le cytosol comme cible biologique	19
I.4.4. La mitochondrie comme cible biologique	21
I.4.5. L'apicoplaste comme cible biologique	21
I.5. Combinaisons antimalariques	23
I.6. Conclusion	24
<b>II. Les antitoxoplasmiques</b>	<b>25</b>
II.1. Introduction	25
II.2. Cycle de développement de <i>Toxoplasma gondii</i>	25
II.2.1. Cycle asexué chez l'homme (ou autre mammifère ou oiseau)	26
II.2.2. Cycle sexué chez les félins	27
II.3. Symptômes et personnes à risques	28
II.4. Prévention et traitements	28
II.4.1. Diagnostic de l'infection	28
II.4.2. Traitements de la toxoplasmose	29
II.4.3. Vaccins et prévention	32
<b>III. Les herbicides</b>	<b>33</b>
III.1. Introduction	33
III.1.1. Les classes et types d'herbicides	33
III.1.2. Bref historique	34
III.2. Les herbicides et leur mode d'action	35
III.2.1. Biosynthèse des acides aminés	35
III.2.2. Biosynthèse des lipides	37
III.2.3. Les herbicides auxiniques	38
III.2.4. Les herbicides agissant au niveau des pigments photosynthétiques	39
III.2.5. Les herbicides inhibiteurs de la photosynthèse	40
III.2.6. Les herbicides intervenant dans la biosynthèse des parois cellulaires	41
III.2.7. Autres cibles potentielles pour les herbicides	41
III.3. Perspectives dans le domaine	42

III.4. La recherche de cibles nouvelles pour des herbicides ayant un potentiel antiparasitaire : cas de la MGDG synthase	44
III.4.1. La synthèse des galactolipides plastidiaux, cible potentielle pour des herbicides	44
III.4.2. Les aculéatines interfèrent-elles avec la synthèse des galactolipides ?	47

## **CHAPITRE II : LES ACULEATINES : BIBLIOGRAPHIE** **49**

### **INTRODUCTION** **51**

#### **I. Les aculéatines** **53**

I.1. Introduction : les composés naturels de la famille des aculéatines	53
I.2. Activités biologiques	54
I.3. Synthèses publiées des aculéatines	55
I.3.1. Synthèse racémique des aculéatines A et B	56
I.3.2. Synthèse racémique de l'aculéatine D	57
I.3.3. Synthèse énantiosélective des aculéatines A, B, D et 6-épi-D	59
I.3.4. Synthèse énantiosélective des aculéatines A et B (Chandrasekhar)	60
I.4. Conclusion	61

#### **II. Réactions d'aldolisation, réaction de Mukaiyama** **63**

II.1. Introduction et généralités	63
II.2. Les réactions d'aldolisation diastéréosélective simple	68
II.2.1. Les inductions asymétriques 1,2	68
II.2.2. Les inductions asymétriques 1,3	72
II.2.3. Les inductions asymétriques 1,5	76
II.3. Les réactions d'aldolisation : double diastéréodifférenciation	78
II.3.1. Double diastéréodifférenciation : 1,2-1,3	78
II.3.2. Double diastéréodifférenciation : 1,3-1,5	81
II.4. Conclusion	83

## **CHAPITRE III : SYNTHÈSES DES ACULEATINES NATURELLES ET D'ANALOGUES** **85**

### **INTRODUCTION** **87**

#### **I. Synthèse énantiosélective des aculéatines** **88**

I.1. Stratégie générale	88
I.2. Influence du groupement protecteur dans les inductions 1,3	89
I.2.1. Synthèse des substrats de départ	89
I.2.2. Réaction de Mukaiyama : induction 1,3	93
I.3. Etendue et limitations des inductions 1,3 (P = Tr)	99
I.3.1. Modifications de l'acide de Lewis et du métal	99
I.3.2. Modifications de l'encombrement de l'énolsylilé	100
I.3.3. Modifications de l'encombrement de l'aldéhyde	101
I.3.4. La réaction de Sakurai	102
I.4. Obtention des aculéatines naturelles et des analogues non naturels	103
I.4.1. Etape d'oxydation phénolique sur les intermédiaires <b>12</b> et <b>23</b>	103
I.4.2. Etape d'oxydation phénolique sur les dérivés acétaliques (+)- <b>50</b> et (+)- <b>51</b>	106
I.4.3. Hypothèses mécanistiques	107
I.5. Bilan	109

#### **II. Synthèse racémique d'analogues des aculéatines** **111**

II.1. Stratégie générale	111
II.2. Analogues modifiés au niveau de la chaîne grasse	111
II.2.1. Synthèse de l'intermédiaire commun <b>60</b>	112
II.2.2. Synthèse des analogues ester	114
II.2.3. Synthèse des analogues amide	120
II.3. Analogues modifiés au niveau du cycle cyclohexa-2,5-diène	123
II.3.1. Analogue du type cyclohexanone	123
II.3.2. Analogues substitués sur le motif cyclohexa-2,5-diène	123
II.4. Analogues modifiés au niveau de la fonction hydroxyle	126
II.5. Bilan et perspectives	126
<b>III. Synthèse d'analogues polyspiranniques</b>	<b>128</b>
<b>IV. Vers la synthèse de l'aculéatine C</b>	<b>130</b>
IV.1. Etude rétrosynthétique	130
IV.2. Vérification de l'hypothèse de travail sur le composé modèle	131
IV.3. Bilan	134
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>135</b>

## **CHAPITRE IV : LES ACULEATINES : TESTS BIOLOGIQUES** **137**

<b>INTRODUCTION</b>	<b>139</b>
<b>I. Evaluation des propriétés biologiques : protocoles</b>	<b>140</b>
I.1. Cytotoxicité	140
I.2. Propriétés antipaludiques	140
I.3. Propriétés antitoxoplasmiques	141
I.4. Propriétés herbicides : activité MGDG synthase	142
<b>II. Résultats</b>	<b>143</b>
II.1. Propriétés antipaludiques et antitoxoplasmiques	143
II.2.1. Evaluation des activités <i>in vitro</i>	143
II.2.2. Evaluation des activités antipaludiques <i>in vivo</i>	149
I.2. Propriétés herbicides	149
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>153</b>

## **CHAPITRE V : LA SPIROLEUCETTADINE ET LE TAN** **155**

<b>INTRODUCTION</b>	<b>157</b>
<b>I. La spiroleucettadine</b>	<b>158</b>
I.1. Introduction	158
I.1.1. Les composés naturels de la famille de la spiroleucettadine	158
I.1.2. Stratégie de synthèse de la spiroleucettadine	159
I.2. Travaux réalisés : vers la synthèse de la spiroleucettadine	159
I.2.1. Premiers essais	160
I.2.2. Rappels bibliographiques : la catalyse par transfert de phase	161
I.2.3. Etape d'alkylation	163
I.2.2. Etape d'oxydation phénolique	165



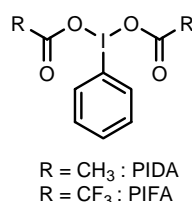
I.3. Bibliographie : tentatives de synthèse publiées	166
<i>I.3.1. Etudes de Danishefsky</i>	166
<i>I.3.2. Etudes de Ciufolini</i>	168
<i>I.3.2. Etudes de Watson</i>	169
I.4. Conclusion	170
<b>II. Le TAN</b>	<b>171</b>
II.1. Introduction	171
<i>II.1.1. Présentation de la famille des TAN</i>	171
<i>II.1.2. Stratégie de synthèse pour la formation d'analogues des TAN</i>	171
II.2. Bibliographie : les synthèses publiées des TAN	173
<i>II.2.1. Première synthèse racémique des TAN</i>	173
<i>II.2.2. Première synthèse énantiosélective des TAN</i>	174
<i>II.2.3. Synthèse développée par Ciufolini</i>	176
II.3. Synthèse d'un analogue du TAN1251B : approche racémique	177
<i>II.3.1. Synthèse racémique de l'acide aminé</i>	178
<i>II.3.2. Formation de l'oxazoline et oxydation phénolique</i>	180
II.4. Conclusion et perspectives	180
<b><u>CONCLUSION GENERALE - PERSPECTIVES</u></b>	<b><u>181</u></b>
<b><u>PARTIE EXPERIMENTALE</u></b>	<b><u>189</u></b>
<b><u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b>	<b><u>287</u></b>
<b><u>Valorisation des travaux de thèse</u></b>	<b><u>299</u></b>

# **INTRODUCTION GENERALE**



## INTRODUCTION GENERALE

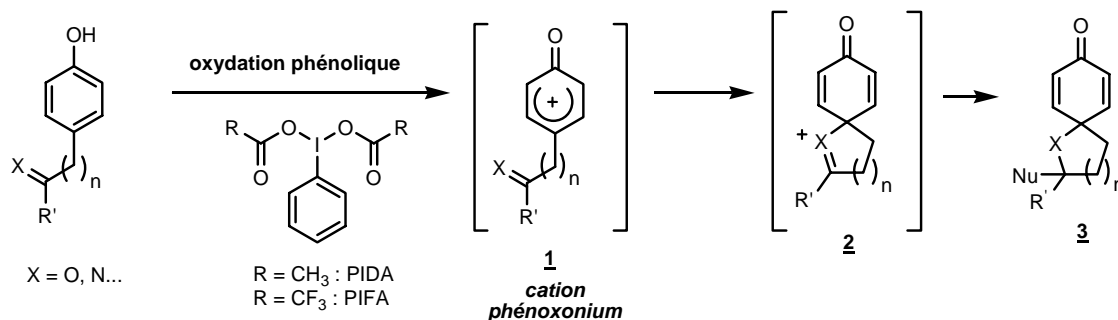
Le projet principal des travaux effectués au cours de cette thèse a visé la synthèse de composés spiro-cycliques par réactions en « un pot » induites par les réactifs à l'iode (III) hypervalent. Ces réactifs, présentant des structures variées, sont de plus en plus appréciés en synthèse organique. La réactivité de ces composés varie avec leur nature : pour notre part, concernant les oxydations phénoliques, nous nous sommes intéressés aux composés de type [bis(acyloxy)iodo]benzène, en particulier au PIDA [phényliodonium (III) diacétate] et au PIFA [phényliodonium (III) bis(trifluoroacétate)] (figure 1).



**Figure 1** : Réactifs à l'iode hypervalent : PIFA et PIDA

Ces réactifs présentent différents atouts incontestables : en plus d'être respectueux de l'environnement (après réaction, le PIFA ne libère que de l'iodobenzène et de l'acide trifluoroacétique - TFA), ils rendent possible la réalisation de plusieurs réactions concomitantes dans des conditions de réactions douces.<sup>1,2</sup> Dans le cas du PIFA par exemple, il est envisageable d'effectuer, en plus de l'oxydation phénolique recherchée, différents types de déprotection (en milieu oxydant pour le dithiane<sup>3</sup> ou en milieu acide, par l'intermédiaire du TFA libéré, pour les groupements silylés notamment) : le PIFA présente donc une double réactivité oxydant/acide pouvant se révéler fort utile.

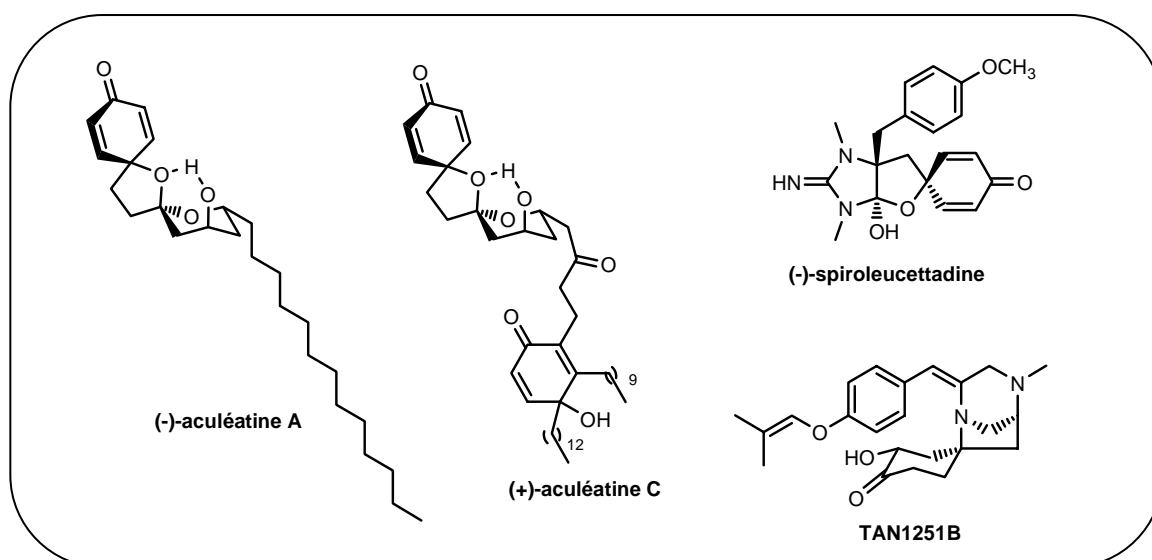
Notre étude s'est ici concentrée au niveau des réactions de spiro-annélation oxydante (schéma 1) : lors de l'oxydation phénolique par les réactifs à l'iode hypervalent, le cation phénoxonium **1** formé peut être piégé, éventuellement de façon intramoléculaire, par différentes entités, notamment des hétéroatomes N, O hybridés sp<sup>2</sup>. Dans ce cas particulier, le cation phénoxonium **1**, après avoir été piégé, entraîne la formation d'une nouvelle espèce électrophile **2** pouvant être elle-même piégée intra ou intermoléculairement lors de différentes réactions en cascades, jusqu'à aboutir à une espèce stable de type **3**, présentant une structure spirannique complexe.



**Schéma 1** : Oxydations phénoliques en présence de PIFA/PIDA

Afin d'établir cette étude concernant le piégeage intramoléculaire de l'espèce électrophile **1** par des hétéroatomes hybridés  $sp^2$ , nous nous sommes appuyés sur la synthèse de composés naturels (figure 2) :

- ✓ le piégeage par un oxygène d'une fonction cétone a été étudié à travers la synthèse des aculéatines naturelles<sup>4,5</sup> et de certains analogues ;
- ✓ l'étude du piégeage par un oxygène d'une fonction lactame s'est appuyée sur une tentative de synthèse de la spiroleucettadine ;<sup>6</sup>
- ✓ enfin, une première approche vers la synthèse d'un analogue des TAN<sup>7</sup> nous a permis d'obtenir quelques résultats préliminaires concernant le piégeage du cation phénoxonium par un azote hybridé  $sp^2$ .



**Figure 2** : Représentants de chacune des familles de produits naturels étudiés

Parallèlement à cette étude de piégeage de cation phénoxonium, nous nous sommes focalisés sur la synthèse énantiosélective des aculéatines naturelles, pour lesquelles nous avons développé une nouvelle voie de synthèse diastéréodivergente.

Dans le but de réaliser une étude de relations structure-activité, un certain nombre d'analogues racémiques ont également été synthétisés. Finalement, les aculéatines, produits naturels isolés pour leurs propriétés antipaludiques, ont principalement été testées, tout comme leurs analogues, en tant qu'agent antiparasitaire (paludisme et toxoplasmosse).

Enfin, concernant les aculéatines, une approche vers la synthèse de l'aculéatine C naturelle (figure 2) a été développée : le PIFA, grâce à sa double réactivité évoquée précédemment, rend possible l'activation de plusieurs fonctions (oxydation du phénol, oxydation et déprotection du dithiane ainsi que déprotections d'une fonction phénol et d'une fonction alcool secondaire en milieu acide) pour aboutir à la structure tricyclique attendue.

Finalement, ce manuscrit s'articule autour de cinq chapitres. Les quatre premiers chapitres sont essentiellement centrés autour des aculéatines.

Dans un premier temps, une partie bibliographique expose les différentes activités biologiques visées dans le cadre de l'étude des aculéatines.

Dans un deuxième chapitre, nous nous attardons sur une analyse de la littérature en rapport avec les aculéatines. Un exposé rapide de la rétrosynthèse que nous avons envisagée donne ensuite lieu à une présentation des différentes réactions d'induction asymétrique répertoriées pour la synthèse d'unités diol 1,3.

Une troisième partie est consacrée aux travaux de synthèse des aculéatines et de leurs analogues : plusieurs paramètres ont été étudiés en vue d'établir des relations structure-activité.

Le quatrième chapitre rassemble les différents résultats obtenus en matière d'évaluation des diverses propriétés biologiques (antipaludique, antitoxoplasmique et herbicide).

Enfin, une dernière partie s'articule autour de la synthèse de deux molécules naturelles, la spiroleucettadine et le TAN1251. Les tentatives de synthèse réalisées à ce niveau ont permis l'étude des phénomènes de piégeage du cation phénoxonium par différents hétéroatomes hybridés  $sp^2$  (l'oxygène d'un carbonyle d'une fonction amide et l'azote d'une fonction oxazoline).



# **CHAPITRE I :**

## **ACTIVITES ET CIBLES BIOLOGIQUES**





## Introduction

Les plastes sont des organites limités par deux membranes, présents dans les cellules eucaryotes végétales (algues et plantes supérieures). Les plastes les plus connus sont les chloroplastes, intervenant dans la photosynthèse grâce aux complexes photosynthétiques associés aux chlorophylles insérés dans les membranes de thylakoïdes. Les membranes plastidiales ont une composition lipidique unique, en particulier une richesse en galactolipides, qui les différencie des autres membranes biologiques, entre autres, animales. Il y a dix ans, un plaste vestigial non photosynthétique, l'apicoplaste, a pu être mis en évidence chez les Apicomplexes, organismes unicellulaires parasites des métazoaires et possédant une combinaison caractéristique d'organelles, appelée complexe apical. Il existe différentes espèces d'Apicomplexes parmi lesquelles on peut citer *Babesia canis* (agent de la piroplasmose), *Plasmodium falciparum* (un des agents du paludisme) et *Toxoplasma gondii* (agent de la toxoplasmose).

Compte tenu de la présence de plastes dans les cellules de ces différents organismes et de l'importance des galactolipides pour assurer les fonctions vitales de l'ensemble des plastes analysés à ce jour, les molécules synthétisées lors des travaux présentés dans ce mémoire, aculéatines et analogues, qui partagent certaines propriétés structurales avec les galactolipides, ont été biologiquement testées en tant qu'antipaludiques, antitoxoplasmiques et herbicides.

Dans ce chapitre, une première partie est consacrée à l'infection la plus grave causée par les Apicomplexes, le paludisme. Les deux parties suivantes présenteront les autres activités biologiques que nous avons envisagées (antitoxoplasmique et herbicide). Enfin, une hypothèse sera exposée concernant une cible biologique potentielle.

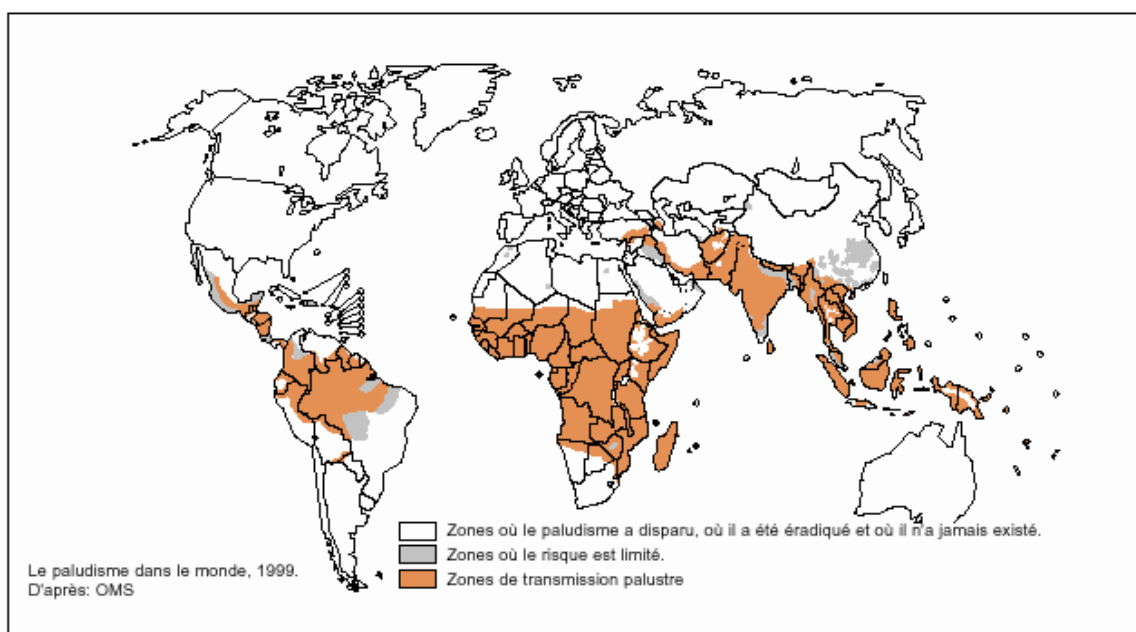
## **I. Les antipaludiques**

### **I.1. Introduction**

Le paludisme (du latin *palus, paludis*, marais), ou malaria (de l'italien *mal aria*, mauvais air), est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. Avec plus de 300 millions de personnes contaminées et plus de 2 millions de morts par an, c'est la première cause de mortalité des enfants de moins de 5 ans en Afrique (un enfant africain meurt toutes les 30 s de cette maladie). Actuellement 40 % de la population mondiale (figure I.1), soit environ 3 milliards de personnes, vit dans des zones à risques (zones endémiques : Afrique, Asie du Sud-Est et Amérique latine). En plus des conséquences humaines, le paludisme est une charge financière lourde<sup>8</sup> pour ces pays en voie de développement (coût des traitements, perte de production, mortalité précoce...).

Tous les pays d'Europe, non endémiques, connaissent un paludisme dit d'importation. En France, le paludisme n'est plus endémique depuis 1960, bien que quelques cas aient encore été recensés en Corse en 1970. Depuis, les cas observés, environ 5000 par an, sont contractés lors de voyage en zones impaludées, la majorité des cas survenant chez des personnes n'ayant pas suivi de prophylaxie. La mortalité est de l'ordre de 1 % à cause du neuropaludisme. Bien que restant rares, il faut également citer ici les cas de paludisme contracté chez des personnes vivant à proximité des aéroports.

Cependant, en raison des changements climatiques, la réapparition<sup>9</sup> de cette maladie en Europe du Sud et en Amérique du Nord n'est pas à exclure.



Ci-dessus: Le paludisme dans le monde. Le paludisme est endémique dans les régions tropicales et subtropicales.

**Figure I.1 :** Le paludisme dans le monde (les zones endémiques)

Au IV<sup>ème</sup> siècle avant notre ère, Hippocrate a réalisé les premières descriptions cliniques du paludisme par la triade « frissons-sueur-fièvre » selon des séquences quotidiennes, tierces ou quarts. La cause de la maladie était alors supposée être le mauvais air présent dans les zones marécageuses. La véritable cause du paludisme (le protozoaire) a été découverte en 1880 par un médecin de l'armée française, Alphonse Laveran (prix Nobel de médecine et de physiologie en 1907). En 1897, le médecin anglais Ronald Ross prouva que les moustiques étaient les vecteurs du paludisme aviaire. Peu après, le scientifique italien Giovanni Battista Grassi montra qu'il en était de même pour le paludisme humain. Le paludisme est donc une maladie à trois acteurs : le parasite (le *Plasmodium*), l'homme (l'hôte intermédiaire) et l'anophèle (le moustique vecteur, hôte définitif).

Parmi plus d'une centaine d'espèces de *Plasmodium*, seules quatre espèces parasitent l'homme : *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum*, de loin la plus virulente (80 % des cas mortels). L'infection est, elle, véhiculée par un moustique femelle du genre Anophèle (*Anopheles gambiae*).

## I.2. Cycle de développement de *Plasmodium*

Le cycle de développement de *Plasmodium*<sup>10,11,12</sup> est un cycle complexe (figure I.2) comprenant un hôte intermédiaire (un vertébré, l'homme dans le cas présent) où il se trouve sous une forme haploïde et se multiplie de manière asexuée et un hôte définitif, l'anophèle femelle, où a lieu la reproduction sexuée.

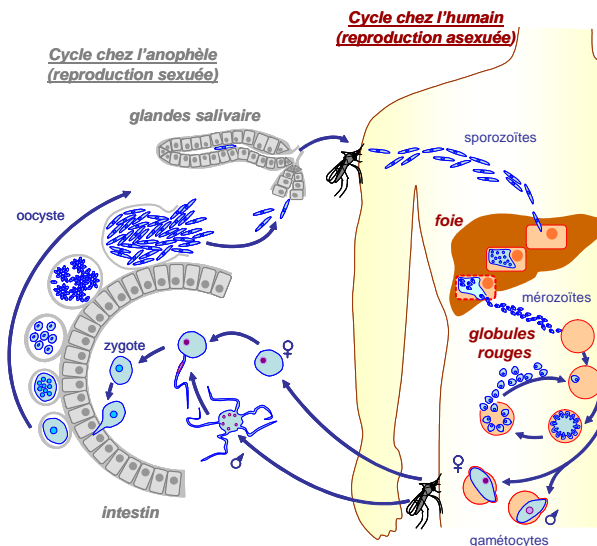


Figure I.2 : Cycle parasitaire de *Plasmodium falciparum*

### **I.2.1. Cycle chez l'homme**

Il peut être subdivisé en deux parties : le cycle hépatocytaire et le cycle intra-érythrocytaire.

- le cycle exo-érythrocytaire ou hépatocytaire. La contamination initiale d'un vertébré a lieu lors d'une piqûre par l'anophèle femelle. Les sporozoïtes, formes infectieuses mobiles, contenus dans la salive anticoagulante du moustique, sont injectés dans le tissu sous cutané, transitent dans la circulation sanguine générale et atteignent le foie en quelques minutes. Chaque sporozoïte pénètre alors un hépatocyte : il devient une forme incapable de se déplacer et sera obligatoirement endocellulaire chez l'hôte intermédiaire. Au sein de la vacuole parasitophore, le trophozoïte endocytosmique entre alors dans une phase de réplication, une division asexuée aboutissant à la formation d'une masse multinucléée (10000-30000 multiplications) appelée schizonte. Après éclatement de l'hépatocyte, les mérozoïtes sont libérés dans la circulation sanguine. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours, selon les espèces. Il est à noter que le processus de reproduction se déclenche immédiatement dans tous les hépatocytes parasités pour les espèces *P. malariae* et *P. falciparum* ; pour les deux autres espèces, ce processus peut être retardé dans certains hépatocytes qui restent en attente (hypnozoïtes) de 1 à 18 mois.
- Le cycle intra-érythrocytaire. Cette phase sanguine est responsable des symptômes d'intensité variable survenant au cours de la maladie. Les mérozoïtes libérés dans la circulation vont infecter les érythrocytes. La pénétration<sup>13</sup> est un processus parasitaire actif. Après différenciation au sein de la vacuole parasitophore en anneaux, trophozoïtes (stade à partir duquel une intense phase répllicative commence) puis schizontes, ces derniers, après segmentation, présentent une forme en rosace libérant, par lyse de l'érythrocyte, de 8 à 32 mérozoïtes qui réinfectent rapidement des érythrocytes sains. La durée du cycle et le nombre de mérozoïtes obtenus sont caractéristiques de chaque espèce (chez *P. falciparum* : 48 h et 16 mérozoïtes). A l'issue de chaque cycle, les hématies éclatent de façon généralement synchrone, d'où la notion de fièvre tierce maligne pour *P. falciparum*. Après environ une semaine, induit par certains facteurs de stress, une faible proportion de mérozoïtes va se différencier en gamétocytes mâles et femelles. A la suite d'une nouvelle piqûre par un moustique, les gamétocytes sont ingérés avec le repas sanguin.

### ***1.2.2. Cycle chez l'anophèle***

Dès l'arrivée dans l'estomac de l'anophèle, les gamétocytes se transforment en gamètes : les gamétocytes mâles subissent l'exflagellation leur permettant d'acquérir la mobilité tandis que les gamétocytes femelles se développent en macrogamètes. Après fécondation, le zygote obtenu se transforme en ookinète (oo = œuf et kino = mobile) qui se fixe sous la paroi stomacale externe en formant l'oocyste. Cette brève phase diploïde s'achève par une division méiotique suivie par plusieurs

milliers de mitoses conduisant au développement de sporozoïtes. Après éclatement de l'oocyste, les sporozoïtes libérés dans l'hémolymphe migrent préférentiellement vers les glandes salivaires du moustique.

### **I.3. Les moyens d'éradication de la maladie**

Il existe différents moyens de combattre le paludisme : la lutte pouvant être dirigée contre le vecteur ou contre le parasite lui-même.

#### ***I.3.1. Lutte dirigée contre le moustique***

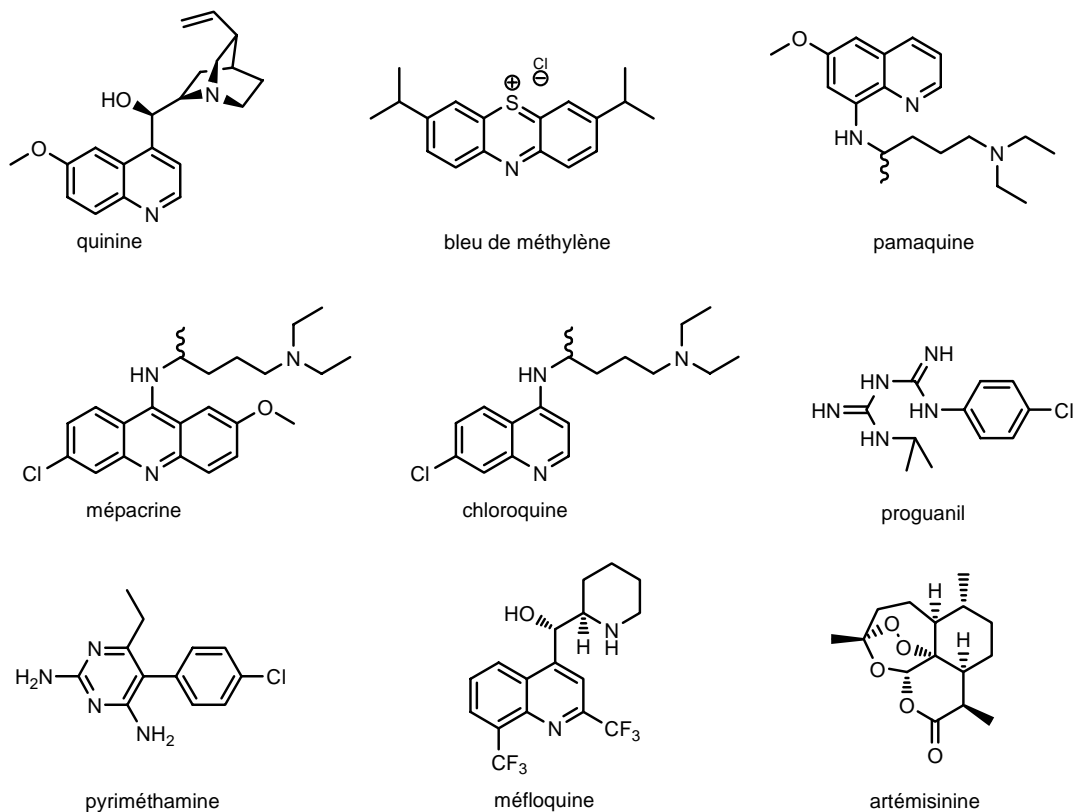
Dans les années 1950-1960, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lance une grande campagne<sup>14</sup> visant l'éradication du moustique : l'utilisation intensive d'insecticides, tel que le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), permet de réduire considérablement les zones endémiques. Cette stratégie fut cependant abandonnée en 1969 : en plus des risques environnementaux et liés à la santé des populations, l'utilisation intensive d'insecticides a favorisé l'apparition de souches de moustiques résistantes. D'autres mesures ont été privilégiées depuis : mesures d'assainissement, lutte anti-larvaire, dispersion d'anophèles mâles stériles dans la nature, interventions génétiques sur les espèces vectrices. Il est également possible, dans une moindre mesure cependant, d'éviter les piqûres de moustiques par des mesures mécaniques (moustiquaires), physiques (baisse température) et chimiques (crèmes répulsives).

#### ***I.3.2. Lutte dirigée contre le parasite***

Deux moyens de lutte sont à distinguer ici : la prophylaxie médicamenteuse et les traitements curatifs. Par la suite, nous développerons essentiellement tout ce qui concerne les traitements curatifs.

Dès le 18<sup>ème</sup> siècle, en Amérique latine, l'écorce de quinquina (*Cinchona*) est utilisée dans le traitement des fièvres, mais ce n'est qu'en 1820 que la molécule active est isolée : la quinine (figure I.3). En 1891, la première molécule synthétique est utilisée en traitement sur l'homme pour cette maladie : il s'agit du bleu de méthylène.<sup>15</sup> Les années de recherche qui suivirent donnèrent lieu à la synthèse de nombreux composés, telles que la pamaquine, la mépacrine et la chloroquine (1946). Cependant, rapidement, les premiers cas de résistance à la chloroquine sont apparus à cause de son utilisation excessive et probablement de doses insuffisantes. La seconde guerre mondiale et la guerre du Viêt Nam ont donné lieu à un nouvel élan dans la recherche de molécules actives originales aboutissant au développement notamment du proguanil, puis de la pyriméthamine et de la méfloquine. Enfin, en 1972,

l'artémisinine (qinghaosu en chinois), une endopéroxyde-lactone sesquiterpénique, a été isolée des parties aériennes de l'armoise annuelle *Artemisia annua*, plante utilisée en Chine dès 340 de notre ère dans le traitement des fièvres. L'artémisinine et ses dérivés sont les seuls composés actuels n'ayant donné lieu à aucune résistance de la part du parasite. L'OMS<sup>16</sup> préconise donc une utilisation de ces molécules en combinaison avec d'autres composés afin d'éviter l'apparition de nouveaux phénomènes de résistance.



**Figure I.3 :** Quelques molécules antipaludiques

Actuellement, malgré de nombreuses recherches, la mise au point d'un vaccin<sup>17,18</sup> ne semble pas envisageable dans un avenir proche : dans le cas où un vaccin efficace serait conçu, il faudrait compter au minimum une vingtaine d'années avant que celui-ci n'apparaisse sur le marché. Or, il a été estimé<sup>8</sup> que, si aucune stratégie efficace n'était définie dans les 20 prochaines années, les cas de paludisme risqueraient d'être doublés.

Les phénomènes de résistance chez le parasite se développant de plus en plus rapidement, il est indispensable de trouver de nouvelles molécules possédant à la fois des structures originales et agissant sur de nouvelles cibles biologiques. Cependant, il est nécessaire de prendre en compte différents paramètres inhérents au paludisme : le coût du médicament doit être très faible pour que les populations

les plus pauvres puissent y accéder, la prise par voie orale doit être privilégiée, la durée de traitement doit être courte...

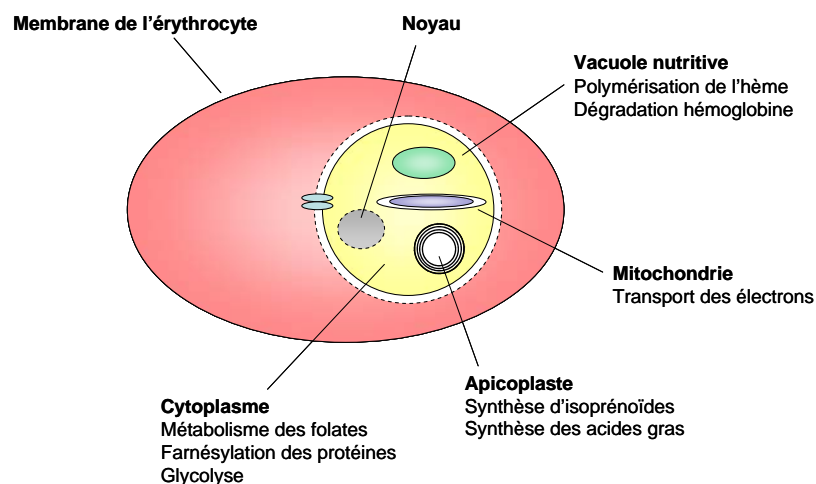
Afin de trouver des traitements adaptés, la recherche actuelle s'oriente vers toutes les stratégies envisageables :<sup>19,20,21</sup> synthèse, hémisynthèse ou isolement de molécules naturelles<sup>22,23,24</sup> à partir de plantes, d'algues, de champignons, de composés marins..., criblage de molécules déjà connues comme médicament<sup>25</sup> (réduction de temps et de coût de développement), mise au point de thérapies combinées faisant intervenir de nouvelles ou d'anciennes molécules, étude de molécules de synthèse permettant la réversion de la résistance<sup>20</sup> (ex : le vérapamil). Les avancées de la génomique<sup>26,27,28</sup> avec le séquençage complet de *P. falciparum* en 2002, de l'anophèle et de l'humain apportent de nouvelles opportunités d'études pour lesquelles tous les moyens modernes sont mis en route : utilisation des outils informatiques<sup>29</sup> (docking virtuel), développement de tests biologiques à haut débit,<sup>25</sup> études génétiques...<sup>30</sup>

#### **I.4. Les cibles biologiques visées et potentielles**

Dans cette partie, nous nous attacherons plus spécifiquement aux cibles et médicaments relatifs au stade érythrocytaire du cycle du parasite, étape donnant lieu aux symptômes cliniques.

Face aux résistances apparaissant de plus en plus rapidement lors de la mise sur le marché de nouveaux antipaludiques, il est nécessaire, afin d'optimiser l'emploi et la combinaison de molécules, de comprendre le mode d'action cellulaire des médicaments.

Le *Plasmodium* dispose pour son développement intra-érythrocytaire d'un métabolisme et de moyens de défenses spécifiques qui constituent autant de cibles plasmodiales (figure I.4) : la membrane plasmique, la vacuole nutritive du parasite, le cytoplasme comportant le cytosol et deux organites essentiels, les mitochondries et l'apicoplaste.



**Figure I.4 :** Schéma d'un érythrocyte infecté par *Plasmodium*



### I.4.1. La membrane plasmique

La membrane plasmique, constituée pour sa partie lipidique essentiellement de phospholipides, et dans laquelle s'insèrent des canaux permettant l'entrée d'ions et de composés organiques issus de la cellule hôte, est le siège du trafic nutritionnel. Lors de la phase intra-érythrocytaire, le parasite doit synthétiser de manière extensive les phospholipides qui entrent dans la composition de différentes membranes (vacuole parasitophore, compartiments subcellulaires...) : cette activité de synthèse étant absente dans l'érythrocyte sain, cette cible potentielle semble très intéressante. Le lipide le plus abondant au niveau des membranes du parasite est la phosphatidylcholine. La synthèse de la phosphatidylcholine implique l'apport de choline au parasite : une stratégie thérapeutique envisagée par Vial<sup>31,32</sup> et son équipe consiste donc à bloquer le transporteur de la choline. Différentes études de relations structure-activité ont permis aux auteurs d'optimiser la structure des sels d'ammonium bisquaternaires. Une molécule tête de série, nommé G25 [dibromure de 1,16-hexadécaméthylènebis(*N*-méthylpyrrolidinium), figure I.5], a permis l'inhibition *in vitro* de la croissance de *P. falciparum* à des concentrations 1000 fois inférieures à la toxicité mesurée sur les cellules de mammifères. Ce composé est également actif *in vivo*<sup>33</sup> sur les souris et sur les primates. L'activité de la molécule sur le primate est très élevée à des doses faibles (moins de 1 mg/kg/jour). L'étude d'interactions avec des analogues radiomarqués a pu montrer l'accumulation spécifique des molécules dans les cellules infectées (à des niveaux 100 fois plus élevés).

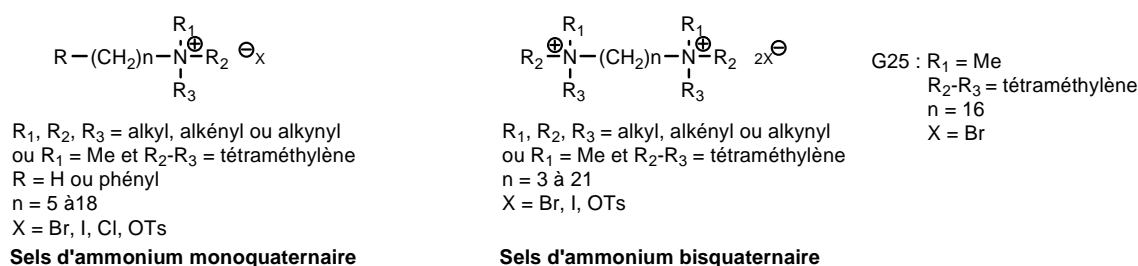


Figure I.5 : G25 et formules générales d'analogues

D'autres cibles thérapeutiques membranaires spécifiques du parasite ont été étudiées.<sup>19</sup> En effet, bien que les mécanismes de transports ne soient pas complètement élucidés, le parasite semble modifier les voies de transports de l'érythrocyte infecté. Le fait qu'il existe des différences entre les voies métaboliques du parasite et celles de l'hôte ouvre la possibilité de conception de médicaments sélectifs. Une des possibilités envisagées serait de concevoir des composés cytotoxiques utilisant un transporteur sélectif des érythrocytes infectés par *P. falciparum*.

### ***1.4.2. La vacuole nutritive comme cible biologique***

La vacuole nutritive du parasite est le siège de la digestion de l'hémoglobine de l'érythrocyte. Au niveau de cette vacuole, l'hémoglobine est dégradée en globine, partie protéique qui est hydrolysée en acides aminés, et en hème (union d'un atome ferreux et d'un noyau tétrapyrrolique, la protoporphyrine) qui polymérise en pigment insoluble, l'hémozoïne.

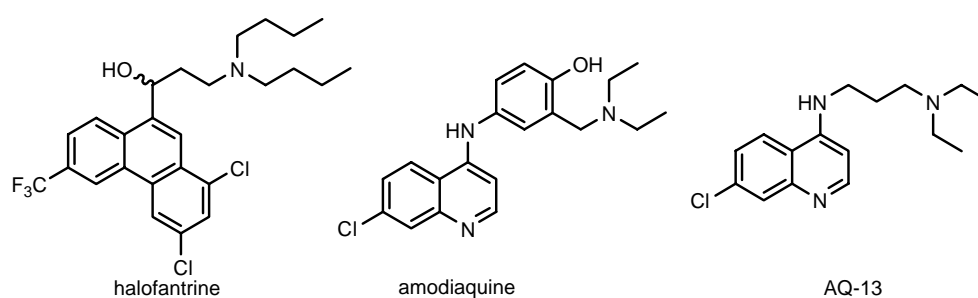
De nombreux composés antipaludiques actuellement sur le marché utilisent la vacuole comme cible privilégiée, soit en empêchant la formation de l'hémozoïne, soit en favorisant la production de radicaux libres dans la vacuole, soit en empêchant l'hydrolyse de la globine.

➤ *Les quinolines (dont les 4-aminoquinolines)*

Historiquement, ce sont les composés les plus importants en terme d'utilisation dans le traitement du paludisme ; la première molécule de cette famille fut la quinine, encore utilisée dans les cas de paludisme multirésistant. Après que sa structure ait été élucidée, il fut possible de développer des molécules synthétiques proches, notamment la chloroquine et plus récemment la méfloquine, l'halofantrine et l'amodiaquine (figure I.6).

Le mécanisme d'action de la chloroquine cible principalement<sup>34</sup> la détoxification de l'hème. En effet, au cours du processus de dégradation de l'hémoglobine en petits fragments peptidiques, un produit secondaire toxique pour le parasite se forme : l'hème libre potentiellement toxique *via* un mécanisme oxydant. La détoxification de l'hème libre dans le parasite s'effectue par polymérisation pour former un pigment cristallin inerte, l'hémozoïne. La chloroquine, accumulée dans la vacuole nutritive, perturbe l'agrégation des pigments paludéens dans la vacuole. L'utilisation de la chloroquine est maintenant compromise en raison de résistance accrue. L'étude des cellules résistantes<sup>35</sup> à la chloroquine a montré que l'accumulation de la molécule dans la vacuole est largement diminuée : il semblerait que des phénomènes d'efflux soient à l'origine du problème. Cependant, certaines molécules, tel le vérapamil, peuvent restaurer, au moins partiellement, l'accumulation et donc la sensibilité à la chloroquine. La longévité de la chloroquine (plus de 50 ans d'utilisation) peut s'expliquer par l'absence d'activité enzymatique dans son mode d'action. En effet, les molécules ciblant des enzymes sont beaucoup plus susceptibles de favoriser les phénomènes de résistance : une sélection rapide des parasites possédant une mutation au niveau de l'enzyme ciblée est observée. Dans le cas de la chloroquine, la résistance semble due à l'apparition de plusieurs mutations<sup>35</sup> sur un transporteur PfCRT (*P. falciparum* chloroquine-resistance transporter).

En ce qui concerne les autres composés de cette famille, ils possèdent des activités intéressantes, notamment contre les souches résistantes à la chloroquine ; cependant, des phénomènes de résistance, bien qu'épars, semblent se développer rapidement. En outre, des effets secondaires non négligeables ont également pu être mis en évidence (problèmes neuropsychiatriques pour la méfloquine, cardiaques pour l'halofantrine). Malgré cela, de nombreuses recherches sont en cours afin de développer de nouvelles molécules<sup>36</sup> efficaces contre les souches résistantes à la chloroquine : l'aminosquinoline AQ-13, possédant un profil pharmacocinétique et un métabolisme similaire à la chloroquine, a fait l'objet de tests *in vitro* concluants<sup>37</sup> sur les singes et les rats ; après avoir réalisé les tests cliniques<sup>38</sup> de Phase I, l'étude clinique de Phase II devrait débuter dans un futur proche.

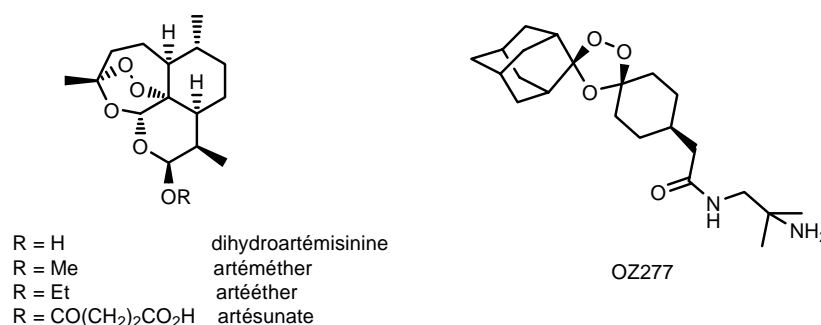


**Figure I.6 :** Antipaludiques de la famille des quinolines

➤ L'artémisinine et composés dérivés

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique possédant un groupement endopéroxyde dont dépend l'activité biologique. En effet, ce groupement peut réagir avec le fer de l'hème pour fournir des radicaux libres hautement réactifs alkylant certaines molécules du parasite, telles que des protéines ou l'ADN, et conduisant ainsi à sa mort. Cependant, le véritable mode d'action reste controversé<sup>30</sup> puisque certaines observations ne coïncident pas avec l'hypothèse d'activité hème-dépendante : en particulier, les molécules actives ne semblent pas être localisées dans la vacuole nutritive, où l'hème est abondant, mais dans la membrane plasmodiale. L'artémisinine agit de façon rapide et efficace, cependant, du fait d'un temps de demi-vie très court dans l'organisme, on assiste souvent à des phénomènes de recrudescence. C'est pour cette raison que des dérivés semi-synthétiques (figure I.7), plus polaires et donc plus solubles, ont été développés : il s'agit notamment des dérivés éther (artéméther, artééther) ou esters (artésunate) obtenus par dérivatisation de l'artémisinine après réduction préalable de la fonction lactone. Tous ces composés sont en réalité métabolisés, à des taux variables, en dihydroartémisinine (figure I.7), composé le plus actif contre *Plasmodium*. Un inconvénient majeur de toutes ces molécules reste le coût non négligeable dû au faible rendement lors du processus d'extraction de l'artémisinine naturelle (0,01-0,8 %). Une synthèse ou hémisynthèse de l'artémisinine, bien que

réalisable, ne serait pas envisageable sur un plan économique ; cependant, une synthèse par génie génétique<sup>39</sup> relance une possibilité d'obtention d'un précurseur direct de l'artémisinine, l'acide artémisinique, à un coût abordable et à une échelle industrielle. Les recherches actuelles s'orientent principalement vers la synthèse de molécules structurellement plus simples, présentant toujours un groupement endopéroxyde<sup>36</sup> au niveau d'un cycle trioxane. Vennerstrom<sup>40</sup> et son équipe ont ainsi développé un composé synthétique OZ277, possédant un endopéroxyde stériquement protégé par un groupement adamantane et une chaîne latérale apportant un caractère hydrophile, améliorant ainsi sa biodisponibilité. Actuellement, cette molécule subit les tests cliniques de Phase II.



**Figure I.7 :** Antipaludiques de la famille de l'artémisinine

- Enfin, d'autres cibles<sup>19</sup> peuvent être envisagées au niveau de la vacuole nutritive. C'est le cas notamment des enzymes intervenant dans l'hydrolyse de la globine (les protéases à cystéine, à acide aspartique et métalloprotéases).

#### ***1.4.3. Le cytosol comme cible biologique***

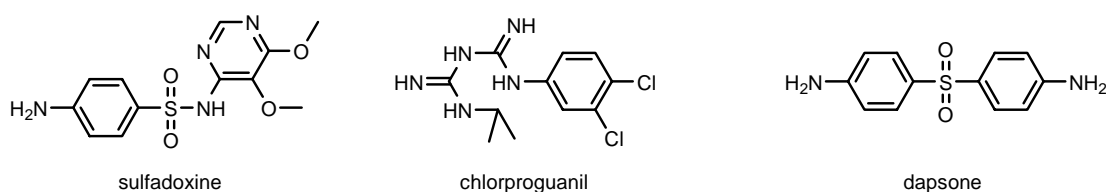
De nombreuses voies métaboliques se déroulant dans le cytosol, il existe des centaines d'enzymes qui interviennent à ce niveau et donc autant de cibles potentielles. Cependant, la majorité de ces voies métaboliques sont conservées au cours de l'Evolution, d'où une difficulté à cibler de manière sélective le parasite. Quelques cibles principales<sup>10,19</sup> ont été néanmoins privilégiées à ce niveau : le métabolisme des folates, la glycolyse, la farnésylation ainsi que la synthèse des pyrimidines et la récupération des purines.

##### ➤ Les antifolates

Les antifolates agissent au niveau de la voie de synthèse des folates, composés essentiels à la biosynthèse des acides nucléiques et au métabolisme des acides aminés. Ils se répartissent en deux familles (figure I.8) :

- les antifoliques (sulfamides dont sulfadoxine), inhibant la dihydroptéroate synthase (DHPS) qui produit l'acide folique ;
- les antifoliniques (pyriméthamine, proguanil), inhibant la dihydrofolate réductase (DHFR) qui produit l'acide folinique.

Les antifolates bloquent la division du noyau du *Plasmodium* aux stades schizontes (phases érythrocytaire et hépatocytaire). Ces molécules agissent moins rapidement que les précédentes et leur temps de demi-vie étant plus élevé, elles sont plus susceptibles d'induire une résistance au niveau du parasite. Lorsque ces molécules sont utilisées en monothérapie les résistances se développent très rapidement, par mutation de l'enzyme-cible. Des combinaisons ont donc été mises au point, c'est le cas par exemple du Fansidar® (pyriméthamine-sulfadoxine) et du Lapdap® (chlorproguanil-dapsonne), d'autres sont en cours d'études.



**Figure I.8 :** Antipaludiques de la famille des antifolates

➤ Les inhibiteurs de la glycolyse

*Plasmodium* utilise en majorité la glycolyse pour sa production d'énergie (ATP). La dernière étape de la glycolyse, en l'absence d'oxygène, est réalisée par une enzyme, la lactate déshydrogénase (LDH). Cette enzyme a été caractérisée chez *P. falciparum* permettant la recherche et la conception d'inhibiteurs sélectifs.

➤ Les inhibiteurs de la farnésyl transférase

La farnésyl transférase est une enzyme catalysant le transfert de résidus farnésyle d'un farnésyl-pyrophosphate sur un résidu cystéine proche du C-terminal de différentes protéines. Bien qu'il ait été noté des homologues de séquences pour différentes espèces au niveau du site actif de l'enzyme, le développement d'inhibiteurs sélectifs semble possible.

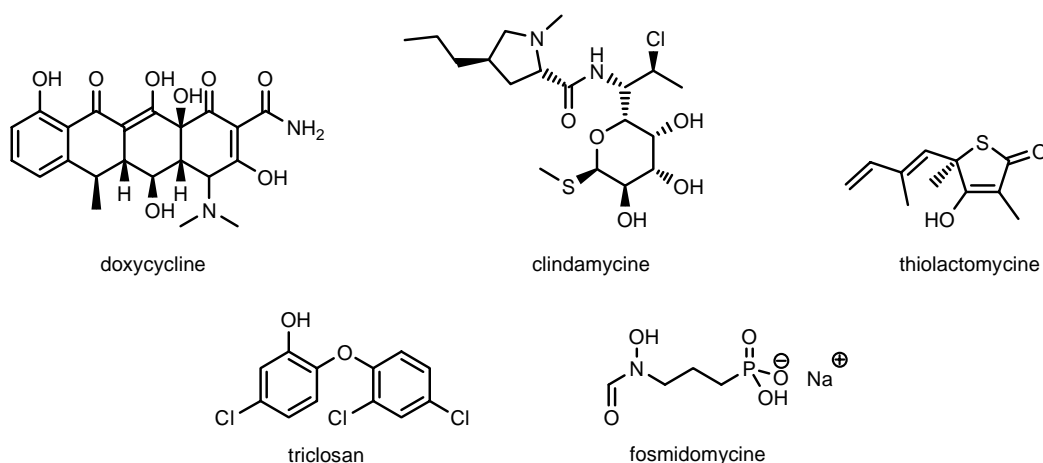
➤ Les inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines et de la récupération des purines

Les parasites du paludisme sont incapables de synthétiser les purines et sont donc contraints d'utiliser celles de son hôte. A l'inverse, dans le cas des pyrimidines, le parasite ne peut que les synthétiser. Ces deux voies métaboliques permettent d'envisager le développement de molécules adaptées.



protéines de type procaryotique. Ces antibactériens, bien que possédant une action lente, sont néanmoins des médicaments validés dans le traitement du paludisme.

- *Les inhibiteurs de la synthèse des acides gras.* Afin de concevoir des molécules à action plus rapide, d'autres voies métaboliques spécifiques du parasite ont été étudiées : c'est le cas du système de biosynthèse des acides gras de type II, absent chez l'homme. Plusieurs composés têtes de séries ont ainsi été identifiés, parmi lesquels on trouve la thiolactomycine et le triclosan.
- *Les inhibiteurs de la voie non-mévalonate.* Les sous-unités isopentényl diphosphate, précurseurs des isoprénoïdes, sont synthétisées, chez les plantes et les animaux, *via* la voie mévalonate alors que, chez les bactéries et les chloroplastes, cette synthèse est réalisée suivant la voie non-mévalonate ou voie 1-déoxy-D-xylulose-5-phosphate (DOXP). La fosmidomycine, un inhibiteur de la DOXP synthase, isolée d'un champignon du genre *Streptomyces*, d'abord identifiée en tant qu'antibactérien et herbicide, a pu être rapidement développée comme antipaludique.



**Figure I.10 :** Quelques antibiotiques utilisés (ou en cours d'étude) dans le traitement du paludisme

➤ Recherche de nouveaux herbicides à applications antiparasitaires<sup>34</sup>

La découverte de l'apicoplaste chez les apicomplexes a ouvert de nouvelles possibilités de traitement du paludisme : il est envisageable de concevoir de nouvelles molécules antiparasitaires agissant en tant qu'herbicide sur des cibles spécifiques du plaste. C'est dans ce cadre-là que s'inscrit l'étude biologique menée sur les aculéatines naturelles et leurs analogues (cf. partie III).

Bien que les études concernant l'apicoplaste semblent actuellement très prometteuses, il ne faut pas oublier que toutes les monothérapies mettant en jeu des inhibiteurs d'enzymes ont abouti, très rapidement, au développement de phénomènes de résistance. On peut cependant espérer que certains

inhibiteurs de différentes voies métaboliques puissent agir de façon synergique, comme dans le cas des antifolates ou de la Malarone®, afin d'envisager des combinaisons efficaces de molécules.

### **I.5. Combinaisons antimalariques**

Compte tenu du développement de nombreuses souches résistantes aux antipaludiques actuellement sur le marché, les stratégies favorisent dorénavant l'utilisation de bithérapies voire trithérapies. Il est difficile de prédire si les molécules agiront de façon synergique ou additive, mais certains paramètres doivent être pris en compte afin de limiter tous phénomènes de résistance dus à des mutations.

La rationalisation<sup>44</sup> du principe de combinaisons médicamenteuses peut s'expliquer très simplement en termes de probabilités : si pour un médicament A, les taux de mutations surviennent à une fréquence de  $1/10^8$  parasites et pour un médicament B,  $1/10^{10}$ , les chances pour que le parasite devienne résistant simultanément aux deux molécules sont de  $1/10^{18}$ . En pratique, il existe de nombreux facteurs limitants, expliquant la faible efficacité de certaines combinaisons, notamment la complexité du génome du parasite.

Les paramètres essentiels à prendre en compte dans l'établissement d'une combinaison médicamenteuse concernent :

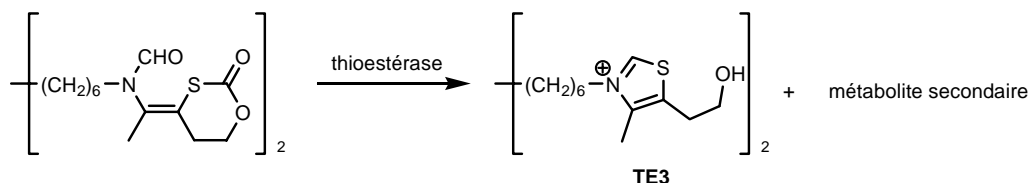
- ✓ le temps de demi-vie des molécules entrant dans la bithérapie ;
- ✓ l'absence d'interactions pharmacocinétiques ;
- ✓ les modes d'action des différentes molécules ;
- ✓ la combinaison doit pouvoir être délivrée sous forme d'une seule formulation à dose fixe.

Concernant les multithérapies actuellement sur le marché ou en cours d'études, on peut citer les bithérapies faisant intervenir l'artémisinine ou un de ses dérivés (par exemple artésunate-méfloquine), la combinaison sulfadoxine-pyriméthamine puis sulfadoxine-pyriméthamine-chloroquine, atovaquone-proguanil, chlorproguanil-atovaquone ainsi qu'une combinaison particulière, fosmidomycine-clindamycine faisant intervenir deux molécules agissant sur une cible non conventionnelle, l'apicoplaste. En 2007, une nouvelle combinaison non brevetée, pour permettre une mise sur le marché à très faible coût, a été développée par l'industrie pharmaceutique Sanofi-Aventis<sup>45</sup> en partenariat avec la fondation DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) : il s'agit d'une combinaison à dose fixe artésunate-amodiaquine (ASAQ) permettant un traitement complet sur trois jours.

En outre, récemment, une étude a été menée par Vial<sup>46</sup> et son équipe concernant des molécules présentant une dualité d'action. Il s'agit de composés agissant sur le *Plasmodium* selon deux mécanismes toxiques simultanés : ces molécules interagissent à la fois avec le métabolisme de synthèse des



phospholipides, mais également avec le pigment paludéen. Cette étude très prometteuse a déjà fait ces preuves sur le modèle murin : cette famille de composés, des sels de bis-thiazolium administrés sous forme d'une prodrogue neutre, présente une activité 10 fois supérieure à celle de la chloroquine ou des dérivés de l'artémisinine et une activité similaire à celle de l'atovaquone ; la tête de séries de cette famille est le composé noté TE3 (schéma I.1). En comparaison avec les sels d'ammonium bisquaternaire présentés précédemment, ces composés présentent un avantage majeure : la biodisponibilité après administration *per os* (par voie orale) est largement augmentée.



**Schéma I.1** : Biotransformation de la pro-drogue en médicament (exemple pour TE3)

## **I.6. Conclusion**

Finalement, devant la nécessité de découverte de nouveaux médicaments et l'importance accordée aux molécules utilisées dans les médecines traditionnelles, l'étude des aculéatines, précédemment décrites comme antipaludiques, présente un intérêt essentiel.

## **II. Les antitoxoplasmiques**

---

### **II.1. Introduction**

Tout comme le paludisme, la toxoplasmose (du grec *toxon*, arc et *plasma*, forme) est une maladie parasitaire dont l'agent est un protozoaire de forme arqué, *Toxoplasma gondii*. Présente partout dans le monde, la toxoplasmose<sup>47</sup> est l'infection parasitaire la plus commune chez les animaux à sang chaud, mammifères et oiseaux. Touchant un tiers de la population mondiale, sa prévalence chez les humains varie d'une région à l'autre : elle est faible en Asie ou en Amérique (inférieure à 20 %), plus élevée en Afrique ou en Europe du Sud (20 à 50 %) et particulièrement en France (80 %). Aux USA, la toxoplasmose est la troisième cause de mortalité liée à la nourriture, après la salmonellose et la listériose.

En 1908, Nicolle et Monceaux découvrent le parasite<sup>48,49</sup> dans les tissus d'un rongeur (*Ctenodactylus gondii*), cependant, ce n'est que dans les années 1920-1930 qu'apparaissent les premières descriptions de cas de toxoplasmose humaine. En 1939, Wolf et son équipe exposent la nature congénitale de la maladie après avoir isolé le parasite chez un enfant atteint âgé d'un mois. C'est avec la mise au point des premiers tests sérologiques, dans les années 1940, que l'importance de la prévalence de la toxoplasmose humaine a pu être mise en évidence. Dans les années 1960, Desmonts définit le rôle dans la transmission de la maladie de la consommation de viande insuffisamment cuite. Le rôle du chat comme hôte définitif du parasite n'a été compris que plus tardivement : en 1965, Hutchison réussit à transmettre le parasite à une souris en la nourrissant d'excréments de chats, puis, en 1970, Frenkel observe le parasite sous forme d'oocyste (stade de développement sexuel) dans l'intestin du chat.

Finalement, la toxoplasmose est elle aussi une maladie à trois acteurs : le parasite (*Toxoplasma gondii*, la seule espèce connue à ce jour), l'homme (l'hôte intermédiaire) et le félin (l'hôte définitif).

### **II.2. Cycle de développement de *Toxoplasma gondii***

*Toxoplasma gondii* est un parasite coccidien (possédant une reproduction sexuée) présentant un cycle de vie complexe (figure I.11). Contrairement à d'autres parasites hôte-spécifiques et ne faisant intervenir qu'un cycle oral-fécal, le parasite de la toxoplasmose peut être transmis verticalement par contamination transplacentaire (3 à 8 cas pour 1000 naissances dans le monde), par carnivorisme ou lors de transplantation d'organes (par exemple dans le cas d'un donneur séropositif et d'un receveur séronégatif).

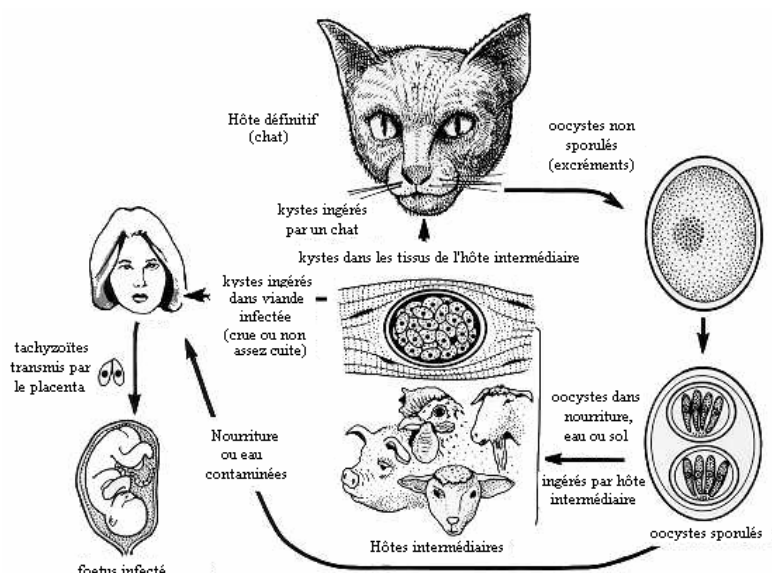


Figure I.11 : Schéma du cycle de développement de *Toxoplasma gondii* (d'après Dubey<sup>43</sup>)

Le cycle de développement de *Toxoplasma gondii* peut être indirect, en passant par un ou plusieurs hôtes intermédiaires, mais il peut également être direct, c'est-à-dire sans hôte intermédiaire. Au cours de ce cycle, le parasite peut prendre trois formes<sup>50</sup> différentes :

- **les tachyzoïtes** (du grec *tachus*, rapide). Très fragiles, ils sont toujours endocellulaires. L'ingestion de cette forme n'est généralement pas contaminante puisqu'elle ne résiste pas à l'acide gastrique. Le tachyzoïte est une forme à multiplication rapide capable de pénétrer de façon active pratiquement toutes les cellules nucléées.
- **les bradyzoïtes** (du grec *bradus*, lent) contenus dans des kystes intracellulaires (5 à 70  $\mu\text{m}$ ). Très similaires aux tachyzoïtes, ils se multiplient lentement, notamment dans les cellules nerveuses et musculaires. Les kystes persistent dans ces tissus jusqu'à la mort de l'hôte : la production d'antigènes permet d'entretenir l'immunité. Ces kystes, très résistants, peuvent survivre plusieurs jours à température ambiante : leur destruction peut se faire par exposition à des températures extrêmes ( $-13^{\circ}\text{C}$  ou  $67^{\circ}\text{C}$ ) ou à des irradiations  $\gamma$ .
- **l'oocyste** (contenant les sporozoïtes) : résultat de la reproduction sexuée du parasite dans l'intestin de son hôte définitif, il est retrouvé dans les excréments des félins. Il est particulièrement résistant, même à certains détergents, et peut ainsi survivre plusieurs mois dans le sol. Cependant, la chaleur, le froid et la dessiccation peuvent conduire à sa destruction.

### II.2.1. Cycle asexué chez l'homme (ou autre mammifère ou oiseau)

Le cycle asexué englobe les deux premières formes du parasite, tachyzoïte et bradyzoïte, et débute par l'ingestion d'oocystes ou de kystes : les kystes sont contenus dans la viande crue ou peu

cuite ; les oocystes sont présents à la surface de la terre ou des plantes après avoir été souillées par les déjections de chats.

Les tachyzoïtes, provenant soit de la transformation des sporozoïtes contenus dans les oocystes sporulés soit de celle des bradyzoïtes contenus dans les kystes, se multiplient rapidement, de façon asexuée par endodyogénie, dans les cellules épithéliales de l'intestin puis dans les macrophages situés au niveau de la paroi intestinale de l'hôte : il s'agit de la phase septicémique. Les macrophages servent alors de véhicules jusqu'à la circulation sanguine où les parasites seront disséminés après rupture de la cellule hôte et envahiront de nombreux tissus cellulaires. La forme tachyzoïte est responsable de la réponse inflammatoire et de la destruction des tissus, à l'origine des manifestations cliniques de la maladie. Ces manifestations restent généralement très faibles et la maladie passe souvent inaperçue pour la personne contaminée. Après 7 à 10 jours, la réponse immunitaire de l'hôte force le parasite à s'enkyster dans des organes à faible réponse immunitaire (œil, cerveau, muscles...). Ces kystes peuvent ensuite survivre jusqu'à la mort de l'hôte : l'infection est alors dite chronique. La réactivation<sup>51</sup> de la maladie (conversion bradyzoïte-tachyzoïte) n'a généralement pas lieu, sauf dans le cas des personnes immunodéprimées (contamination par le VIH ou suivi de traitement après transplantation).

### ***II.2.2. Cycle sexué chez les félins***

Le cycle sexuel débute deux jours après l'ingestion des kystes par le chat : les bradyzoïtes libérés pénètrent les cellules épithéliales de l'intestin grêle et se multiplient par reproduction asexuée pour former plusieurs générations de schizontes (notées A à E) ; les mérozoïtes relâchés par les schizontes de type D et E sont à l'origine de la formation des gamètes mâles et femelles. Après fertilisation et multiplication du parasite, les cellules épithéliales infectées éclatent et libèrent les oocystes dans le lumen intestinal. Lorsque ceux-ci sont rejetés dans le milieu extérieur avec les excréments, ils ne sont pas infectieux : la sporulation s'effectue dans les jours qui suivent, généralement de 1 à 5 suivant les conditions de température et d'aération. Les oocystes sporulés contiennent deux sporocystes ellipsoïdaux contenant eux-mêmes chacun quatre sporozoïtes. Un nouveau cycle peut alors débiter.

Finalement, à partir du descriptif du cycle de développement du parasite de la toxoplasmose, on peut noter une caractéristique toute particulière, non retrouvée dans le cas de *Plasmodium* et non habituelle chez les apicomplexes, à savoir une transmission directe d'un hôte intermédiaire à un autre : le cycle sexuel n'est ici aucunement obligatoire pour assurer la transmission du parasite.

### **II.3. Symptômes et personnes à risques**

Comme nous l'avons vu précédemment, les manifestations cliniques de la maladie chez les personnes immunocompétentes restent très faibles : 90 % des cas d'infection restent asymptomatiques ou sont responsables de faibles symptômes non spécifiques. Cependant, de plus en plus de données dans la littérature<sup>52</sup> associent la toxoplasmose, chez des personnes immunocompétentes, à des lymphadénopathies, fièvres, signes de débilitation, problèmes ophtalmiques et infections multisystémiques sévères. Finalement, il apparaît que, même sous forme latente, la toxoplasmose peut être responsable de nombreux symptômes.

Malgré cela, le parasite *T. gondii* reste essentiellement présenté comme un pathogène opportuniste pouvant provoquer des maladies graves chez les patients immunodéprimés (encéphalites cérébrales ou autres complications psychiatriques), ou chez le fœtus. Dans le cas des femmes infectées au cours de leur grossesse,<sup>53,54</sup> le fœtus peut être contaminé par infection transplacentaire pendant la phase de septicémie (seule la forme tachyzoïte a la faculté de traverser le placenta). Dans les cas de contamination foetale, la toxoplasmose est dite congénitale. Les séquelles pour le fœtus peuvent alors être plus ou moins importantes suivant la période de contamination : plus l'infection primaire de la mère aura lieu tôt, plus la probabilité de contamination du fœtus sera faible, mais plus les séquelles seront lourdes (lésions neurologiques permanentes, chorioretinite...).

### **II.4. Prévention et traitements**

#### ***II.4.1. Diagnostic de l'infection***

Les symptômes de la maladie étant faibles, le diagnostic de l'infection, notamment dans le cas des femmes enceintes, est une étape primordiale. Il existe différentes méthodes de détection<sup>47,54</sup> de l'infection classées selon deux catégories :

- détection directe. La recherche des tachyzoïtes n'étant possible que pendant la phase septicémique, leur détection est peu probable. D'autres techniques ont donc été mises au point : l'amplification par PCR (Polymerase Chain Reaction) permet de détecter le parasite, par l'intermédiaire de son ADN, dans les différents fluides ou tissus du corps. L'isolement du parasite confirme ensuite l'intensité de l'infection : des prélèvements de fluides ou tissus humains sont inoculés à des souris ou mis en culture cellulaire. Une réponse peut alors être obtenue en quelques jours ou quelques semaines.

- détection indirecte. Ce type de diagnostic fait intervenir des méthodes sérologiques d'identification d'anticorps (Immunoglobulines G (IgG), IgM, IgA ou IgE) ; ces tests ne sont donc utilisables que sur les personnes immunocompétentes.

Dans le cas d'une détection de primo-infection chez la femme enceinte, il convient d'effectuer des tests sur le fœtus *in utero* : la méthode la plus utilisée est la PCR sur le liquide amniotique. L'étude d'échantillon sanguin (cordocentèse) n'est généralement pas mise en œuvre car elle est trop risquée pour le fœtus.

#### **II.4.2. Traitements de la toxoplasmose**

Classiquement, lorsque la toxoplasmose touche des personnes immunocompétentes, aucun traitement n'est utilisé à moins que les symptômes ne se révèlent intenses ou persistants : les traitements existants ne visent en effet qu'à supprimer la prolifération du parasite, pendant la phase aiguë, jusqu'à ce que l'immunité soit acquise. Il n'existe actuellement aucun traitement contre la toxoplasmose chronique puisqu'aucun médicament n'est capable d'éliminer les kystes tissulaires. Finalement, très peu de molécules sont présentes sur le marché :

- *les sulfonamides* (figure I.12). Elles sont actives contre *T. gondii*, parmi elles, les plus utilisées sont la sulfadiazine et la sulfamérazine. Le mode d'action de ces composés est identique sur la plupart des microorganismes : ils entrent en compétition avec l'acide *para*-aminobenzoïque (PABA) et inhibent ainsi la synthèse des acides nucléiques.
- *la pyriméthamine* (cf. figure I.3). Utilisé dans le traitement du paludisme, cet agent antifolinique est également actif contre *T. gondii*.

La sulfadiazine et la pyriméthamine agissent en synergie et constituent donc un traitement de choix. Cependant de nombreux effets secondaires (réactions allergiques touchant 5 à 15 % des patients) peuvent résulter de cette chimiothérapie. C'est le cas par exemple de la thrombocytopenie et de la leucopénie : pour remédier à ces problèmes, un acide folinique (leucovérine) peut être simultanément administré. D'autres thérapies alternatives sont également utilisées (pyriméthamine en combinaison avec des sulfones, des tétracyclines ou des macrolides, comme la spiramycine), mais elles restent moins efficaces. Suivant les cas traités, ces différents traitements peuvent cependant être mis en place (tableau I.2). Malgré cela, des controverses<sup>17,55</sup> persistent concernant l'efficacité des thérapies ou chimioprophylaxies existantes, notamment pour les traitements néonataux. C'est en partie pour cette raison qu'il n'existe pas de politiques internationales concernant la conduite médicale à tenir en cas de toxoplasmose (seuls les traitements les plus couramment utilisés apparaissent dans le tableau ci-dessous).

	Traitement	Remarques
Infection asymptomatique	Aucun	
Femme enceinte contaminée – fœtus sain	Spiramycine	But : éviter l'infection placentaire
Femme enceinte contaminée – fœtus atteint	PYR + SULF + Ac. FOL <sup>a</sup>	Contre-indiqué le 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse (tératogène)
Toxo. <sup>a</sup> congénitale sans symptôme	PYR + SULF + Ac. FOL	Traitement controversé (France - Suisse : de 3 mois à 2ans)
Toxo. congénitale avec symptômes	PYR + SULF + Ac. FOL	
Patients immunodéprimés (transplantation)	Triméthoprime + Sulfaméthoxazole	Traitement prophylactique
Patients immunodéprimés (sidéens)	PYR + SULF + Ac. FOL (clindamycine si intolérance aux sulfonamides) ou PYR + atovaquone, clarithromycine, azithromycine ou dapsone	Après traitement de la phase aiguë, mise en place d'une chimioprophylaxie (même combinaison thérapeutique, mais doses moins élevées)

<sup>a</sup>Toxo. : toxoplasmose ; PYR : pyriméthamine ; SULF : sulfadiazine ; Ac. FOL : acide folinique

**Tableau I.1 :** Divers cas de toxoplasmose et indications de traitements les plus couramment utilisés

Bien que la situation de la toxoplasmose soit beaucoup moins grave que celle du paludisme, les traitements actuels présentant certains inconvénients et étant inefficaces contre les formes enkystées de la toxoplasmose, il est nécessaire de trouver des médicaments à la fois moins toxiques et actifs contre les stades chroniques du parasite. Plusieurs travaux peuvent être cités à ce niveau :

- développement de systèmes permettant la diminution des doses d'antifolates, responsables de nombreux effets secondaires. Une association azastérol-antifolate<sup>56</sup> (figure I.12) agissant de manière synergique est en cours d'étude.
- recherche de nouvelles cibles thérapeutiques. L'emplacement intracellulaire du pathogène ainsi que les similitudes entre la biologie parasitaire et celle de l'hôte rendent nécessaire la découverte de processus cellulaires uniques. A ce titre, de nombreuses recherches s'orientent vers la découverte d'enzymes<sup>57</sup> intervenant dans l'interconversion des formes bradyzoïte et tachyzoïte, vers les différentes voies métaboliques des lipides<sup>58,59,60</sup> ou vers d'autres processus spécifiques associés à l'apicoplaste.
- développement de nouvelles molécules pouvant agir à différents stades parasitaires. Seules quelques molécules sont capables d'agir sur les kystes cellulaires : c'est le cas par exemple de l'atovaquone ou de la monensine. Récemment une équipe brésilienne<sup>61</sup> s'est intéressée à une hydroxynaphtoquinone, la PHNQ6 [2-(3-allylphényl)-3-hydroxy-1,4-naphtoquinone], qui permet de diminuer de façon significative le nombre de kystes dans le cerveau des souris après 4 semaines de traitement. D'autres études<sup>62</sup> ont pu également mettre en évidence des activités intéressantes pour des dérivés stables de l'artémisinine, c'est le cas notamment de quatre

composés non acétaliques au niveau du carbone C-10 qui présentent à la fois une activité antitoxoplasmique plus élevée et une cytotoxicité plus faible que la triméthoprime, un composé antifolate utilisé dans le traitement de la toxoplasmose.

A priori, aucun phénomène de résistance<sup>63</sup> n'a été détecté à ce jour malgré la pression médicamenteuse sur l'homme.

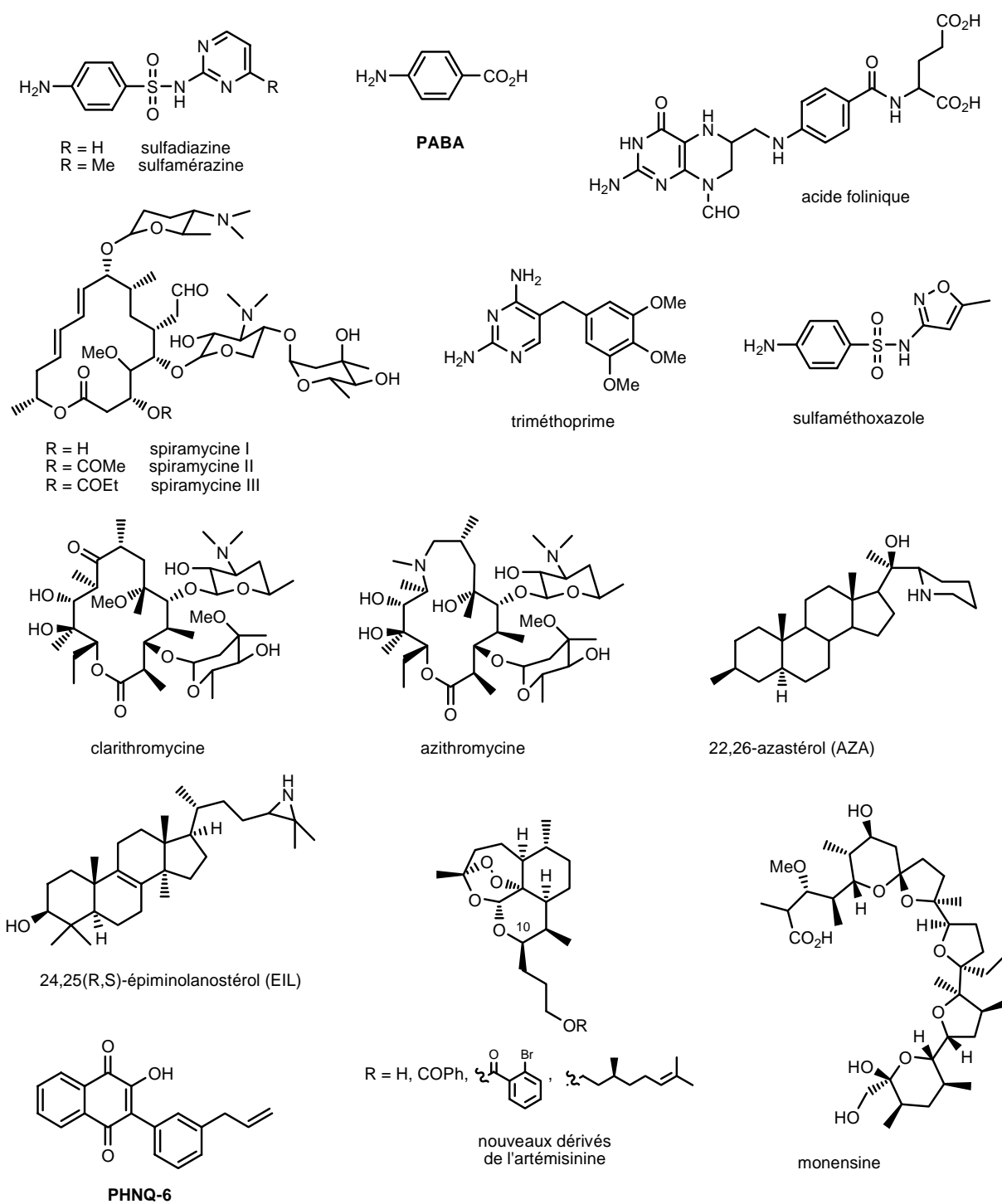


Figure I.12 : Molécules utilisées ou en cours d'étude pour le traitement de la toxoplasmose



### **II.4.3. Vaccins et prévention**

Actuellement, aucun vaccin n'est disponible pour l'homme bien que plusieurs projets soient en cours d'étude : une immunisation efficace pourrait faire intervenir des vaccins contenant soit des parasites atténués soit des antigènes immunogènes. Malgré des progrès significatifs dans la compréhension de la réponse immunitaire après infection, seul un vaccin est actuellement commercialisé pour usage vétérinaire : il s'agit d'un vaccin faisant intervenir la souche atténuée S48 utilisé en Europe et en Nouvelle-Zélande pour éviter l'avortement des brebis. Ce vaccin ne peut pas être applicable à l'homme pour différentes raisons : l'immunisation reste de courte durée, de plus, une réactivation des tachyzoïtes en une forme pathogène n'est pas à exclure. Finalement, pour limiter ce risque, la conception de vaccins à base du parasite « entier » ne constitue pas l'essentiel des recherches dans le domaine. Dans le cas des vaccins basés sur des antigènes, les premières études<sup>64</sup> se sont focalisées sur des molécules exprimées pendant la phase aiguë de l'infection : il s'agit essentiellement de vaccins à base de protéines recombinantes ou d'ADN utilisant des antigènes de surface (SAG1), des antigènes des granules denses<sup>65</sup> (GRA1), des protéines des rhoptries (ROP2) ou des micronèmes<sup>66</sup> (MIC3) – les granules denses, rhoptries et micronèmes, situés au niveau du complexe apical, sont des organelles de sécrétion participant directement à la pénétration du parasite et à sa survie dans la cellule hôte. Plus récemment, des groupes de recherche se sont orientés vers l'étude<sup>67</sup> d'antigènes intervenant pendant la phase chronique : c'est le cas notamment de l'antigène BAG1 et de la matrice antigénique MAG1 particulièrement prometteurs.

Aucun vaccin n'étant disponible actuellement, l'immunisation la plus efficace reste donc l'infection naturelle puisqu'elle dure tout au long de la vie, mais certains risques ne sont néanmoins pas négligeables.

## **III. Les herbicides**

---

Nous avons précédemment exposé l'intérêt particulier apporté à l'apicoplaste pour la découverte de nouvelles molécules antiparasitaires de type herbicides. A l'inverse, on peut se demander si les molécules antipaludiques de la famille des aculéatines, partageant certaines propriétés structurales avec les galactolipides, ne possèdent pas des propriétés herbicides.

### **III.1. Introduction**

#### ***III.1.1. Les classes et types d'herbicides***

Les herbicides, qu'on retrouve également sous les noms de phytocides ou désherbants, sont des substances actives développées dans le but d'éliminer des végétaux. Utilisés généralement en protection de cultures, les herbicides sont employés pour lutter contre les adventices (ou mauvaises herbes). On distingue deux grandes classes d'herbicides :

- *les herbicides totaux*. Ils sont efficaces sur l'ensemble des adventices, mais aussi sur les espèces cultivées. Les agriculteurs effectuent généralement des épandages sur des surfaces étendues pour éliminer toutes plantes avant de mettre en place leur culture. Les herbicides totaux sont plus efficaces sur les plantules, sensibles au produit à des doses plus faibles ; certains d'entre eux, comme le glyphosate (ou Round Up®), peuvent être applicables juste avant le semis. Ils sont également employés en traitement dirigé pour l'entretien des cultures.
- *les herbicides sélectifs*. Ils sont utilisés dans le but de discriminer les plantes, c'est-à-dire, d'établir une distinction entre les plantes à préserver et celles à détruire. L'action sélective peut faire intervenir différents paramètres :
  - o sélectivité de position (par exemple, entre une plante haute et une plante au ras du sol) ;
  - o sélectivité physique, dépendant de la nature de la plante (par exemple, différences d'aspects entre des plantes mono- et dicotylédones ou entre des plantes à racines profondes ou de surfaces) ;
  - o sélectivité biologique, inhérente à la plante.

Un tel herbicide peut donc être toléré par une espèce cultivée dans des conditions particulières d'utilisation. Si ces conditions d'emploi ne sont pas respectées, il peut devenir non sélectif.

Du point de vue de la migration du principe actif dans la plante, il existe deux grands types d'herbicides :

- les herbicides de contact. Lors du dépôt de l'herbicide, il n'y a pas de migration interne, l'action herbicide a lieu au niveau et autour des points d'impact du principe actif. Ce type d'herbicide est donc inefficace sur les plantes vivaces ;
- les herbicides systémiques. Lors du dépôt de l'herbicide, il y a migration interne, généralement par les voies du système circulatoire, jusqu'au site d'action. Parmi cette catégorie, on peut différencier deux sous-catégories :
  - o les herbicides à pénétration foliaire : après dépôt sur les feuilles, la migration a lieu vers les racines ;
  - o les herbicides à pénétration racinaire : après dépôt dans le sol, la migration a lieu vers les feuilles par l'intermédiaire de la sève.

Les principales recherches dans le domaine visent à développer des molécules actives à très faibles doses,<sup>68</sup> afin de protéger à la fois l'environnement (nappes phréatiques et animaux), la santé des populations mais également de diminuer le coût de production des cultures pour les agriculteurs. Simultanément, en raison de phénomènes importants de résistance,<sup>69</sup> il est nécessaire de développer des méthodes et molécules adaptées, en relation avec les nouvelles études biologiques et biochimiques en terme de mode d'action.

### **III.1.2 Bref historique**

Depuis que l'être humain a commencé à cultiver la terre (révolution néolithique), il a dû apprendre à lutter contre les adventices, les ravageurs invertébrés, les maladies virales ou fongiques. Des méthodes de protection des cultures se sont rapidement développées et dès la période pré-romane (VII<sup>e</sup>-XI<sup>e</sup> siècle), les premiers traitements chimiques apparaissent avec l'utilisation du soufre moléculaire. Après de nombreuses évolutions, les années 1950 sont marquées par l'apparition des premiers pesticides synthétiques, notamment le DDT et le 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique). Les recherches s'orientent ensuite vers le développement de biocides<sup>70</sup> de plus en plus puissants et sélectifs, composés ressemblant très fortement aux molécules pharmaceutiques modernes. En effet, avant les restructurations récentes des industries chimiques, les recherches au niveau pharmaceutique ou agrochimique étaient souvent réalisées par une même division au sein d'une seule industrie. Les similitudes de ces différents types de molécules peuvent être partiellement mises en évidence au niveau des caractéristiques nécessaires pour une bonne disponibilité : après l'énoncé des fameuses règles de Lipinski, des règles équivalentes ont été démontrées pour les produits agrochimiques (tableau I.2).

Propriétés	Lipinski	Tice
Poids moléculaire	<500	<500
logP octanol/eau	<5	<5
Donneurs liaisons H	<5	<3
Accepteurs de liaisons H	<10	<12

**Tableau I.2 :** Propriétés physiques conseillées pour les médicaments (Lipinski) et pour les herbicides (Tice)

### **III.2. Les herbicides et leur mode d'action**

De plus en plus, en agrochimie comme dans le milieu pharmaceutique, les recherches scientifiques s'appuient sur les cibles biologiques,<sup>71,72</sup> donc sur les différents modes d'action<sup>73</sup> des molécules actives, afin de trouver de nouvelles structures ou d'optimiser celles existantes. Dans ce paragraphe, quelques modes d'action, parmi les plus courants, sont développés.

#### ***III.2.1. Biosynthèse des acides aminés***

Les herbicides agissant au niveau de la synthèse des acides aminés à chaîne ramifiée ou des acides aminés aromatiques<sup>74</sup> représentent une catégorie non négligeable de composés actifs, d'autant plus que ces composés ne doivent présenter qu'une toxicité faible, voire inexistante, pour les mammifères qui ne produisent pas leurs propres acides aminés.

Les acides aminés à chaîne ramifiée (valine, leucine et isoleucine) ne sont synthétisés que par les microorganismes ou les plantes. Les herbicides intervenant au niveau de la biosynthèse de ce type d'acides aminés sont généralement des inhibiteurs de l'acétolactate synthase (ALS) ou de l'acétohydroxyacide synthase<sup>75</sup> (AHAS). Ces cibles biologiques, déjà exploitées par différentes familles de molécules, sont fortement étudiées en raison de la faible quantité d'herbicides nécessaire pour atteindre une bonne efficacité. Parmi les familles connues d'inhibiteurs (figure I.13), on peut citer : les sulfonylurées (chlorsulfuron, metsulfuron méthyle, chlorimuron), les imidazolinones (imazapyr, imazamethabenz), les sulfonanilides ou triazolopyrimidines (cloransulam) et les salicylates. Ces herbicides, essentiellement utilisés sur les jeunes pousses, migrent des feuilles aux racines : ils sont mobiles dans le phloème. L'action est relativement rapide puisque les symptômes (modification d'aspect des feuilles) apparaissent entre 1 à 2 semaines après épandage. Les adventices présentent cependant de plus en plus de résistances vis-à-vis de cette catégorie d'herbicides. La vitesse de dégradation des molécules dans le sol dépend de l'action des microbes, de l'hydrolyse et donc du pH ; la rémanence de ces composés dans le sol peut atteindre une demi-année. La sélectivité entre les adventices et les cultures

est essentiellement basée sur des mécanismes de détoxification dépendant des plantes elles-mêmes ; cependant des plantes résistantes à ce type d'herbicides ont été sélectionnées pour la mise en culture.

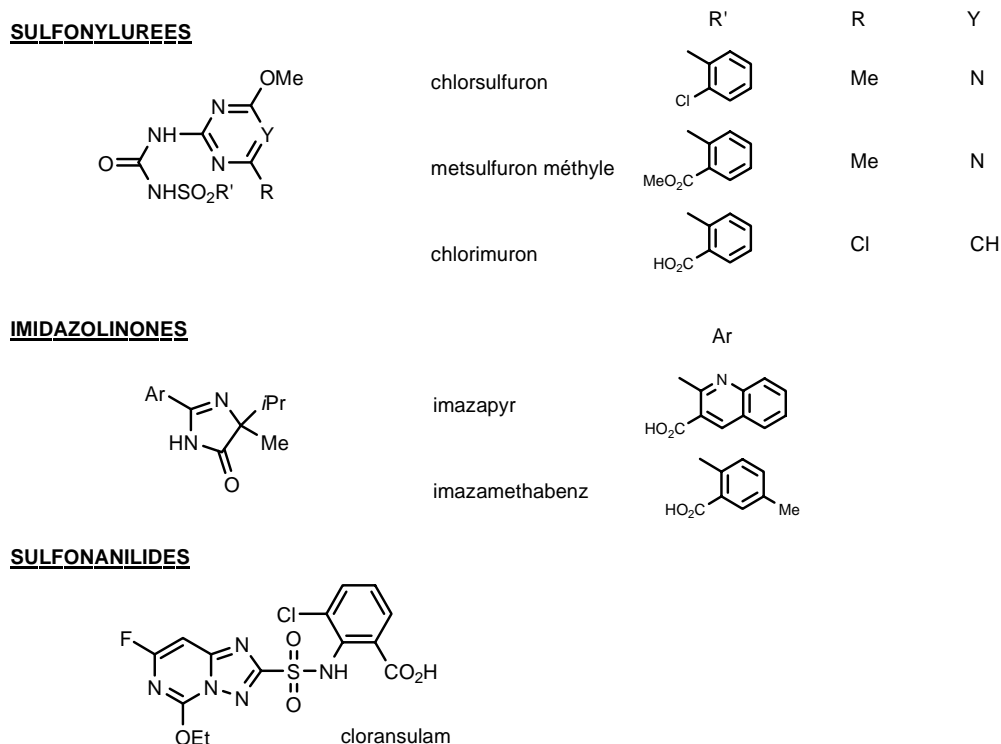


Figure I.13 : Quelques inhibiteurs de la synthèse des acides aminés à chaîne ramifiée

Le plus connu des herbicides intervenant dans la synthèse des acides aminés aromatiques au niveau du chloroplaste, en inhibant la 5-énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS), est le glyphosate (figure I.14), une *N*-(phosphonométhyl)glycine commercialisée sous le nom de Round Up®. Il s'agit d'un désherbant total, très soluble dans l'eau et très polaire. Pour accroître sa solubilité, et donc son passage, dans la plante et la sève, il est souvent préparé sous forme de sel (sel de sodium ou d'amine quaternaire) ; des additifs, tels que des tensio-actifs, lui sont également ajoutés. Rapidement adsorbé par les particules du sol, il est peu mobile et n'a donc pas d'action dans le sol. Or, depuis quelques années, des études tendent à montrer des effets nocifs et toxiques probables de ce type de composés. Le Round Up® reste cependant très largement utilisé : son temps de demi-vie court permet aux agriculteurs de semer ou planter une zone désherbée sans délai.

Le glufosinate, acide phosphinique racémique analogue du glutamate, est, quant à lui, impliqué dans l'inhibition de la synthèse des acides aminés en bloquant l'assimilation de l'ammoniac par les plantes.



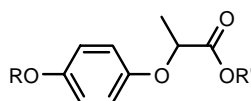
Figure I.14 : Le glyphosate et le glufosinate

### III.2.2. Biosynthèse des lipides

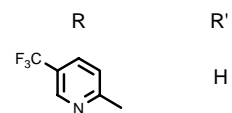
Au niveau du chloroplaste, c'est-à-dire dans le chloroplaste ou à proximité, trois principales enzymes<sup>74</sup> ont été étudiées en tant que cible biologique :

- *l'acétyl coenzyme A carboxylase (ACCase)* : elle peut être inhibée par les composés de la famille des aryloxyphénoxypropionates (fluazifop, quizalofop-ethyl) et des cyclohexanediones (alloxydim, butoxydim) (figure I.15). Ces herbicides sont utilisés depuis une vingtaine d'années principalement contre les adventices de type monocotylédone. Il est essentiel de noter l'importance de la stéréochimie<sup>76</sup> au niveau de ces composés : les énantiomères de configuration *R* sont toujours plus actifs que ne le sont les énantiomères *S* ou les mélanges racémiques.
- *l'élongase*, nécessaire à la synthèse extraplastidiale des acides gras à très longue chaîne (VLCFAs : very-long-chain fatty acids). Les composés actifs au niveau de cette enzyme possèdent des structures variées : cafenstrole, indanofan, chloroacétamides et thiocarbamates (butylate, thiobencarb). Dans cette famille, une inhibition stéréospécifique de l'enzyme a également été notée : lorsque l'herbicide présente un centre chiral, l'énantiomère de configuration *S* présente une activité supérieure.
- *la linolate monogalactosyldiacylglycérol (MGDG) désaturase* qui permet à partir du linolate C18:2 d'obtenir le linolenate C18:3. Certains composés<sup>77</sup> appartenant à la famille des pyridazinones (norflurazon par exemple) semblent agir à ce niveau, mais leur cible principale se situe au niveau de la phytoène désaturase (PDS), enzyme située dans l'enveloppe du chloroplaste intervenant dans la biosynthèse des caroténoïdes (voir III.2.4.).

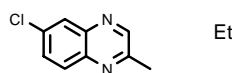
**ARYLOXYPHENOXYPROPIONATES**



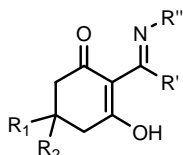
fluazifop



quizalofop-ethyl



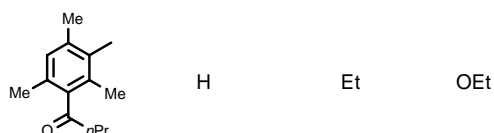
**CYCLOHEXANEDIONES**



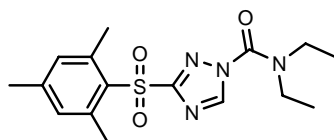
alloxydim



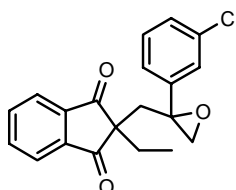
butroxydim



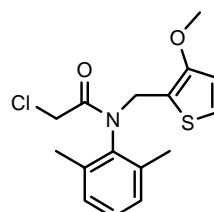
**DIVERS**



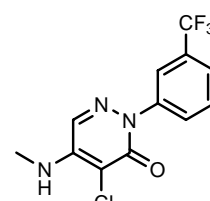
cafenstrole



indanofan

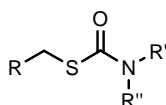


thenylchlor

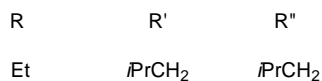


norflurazon

**THIOCARBAMATES**



butylate



thiobencarb

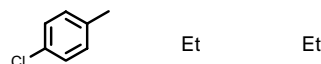


Figure I.15 : Herbicides agissant sur la biosynthèse des lipides

**III.2.3. Les herbicides auxiniques**

L'auxine (du grec *auxein*, croître), ou acide indole 3-acétique (figure I.16), est une hormone de croissance indispensable au développement des plantes. Elle possède de nombreux rôles et son action dépend fortement de sa concentration et du tissu dans lequel elle agit.

Parmi les herbicides auxiniques, on peut citer les acides phénoxyacétiques (2,4-D, MCPA), benzoïques (Dicamba) et pyridiniques (picloram, triclopyr), tous très mobiles dans le phloème. Que ce soit chez les monocotylédones ou les dicotylédones, ces herbicides causent des lésions remarquables notamment aux déformations des feuilles et des tiges. La durée de vie de ces composés est relativement limitée : de quelques jours (acides phénoxyacétiques et benzoïques) à 6 mois pour les acides pyridiniques. Des phénomènes de résistance existent mais restent faibles.

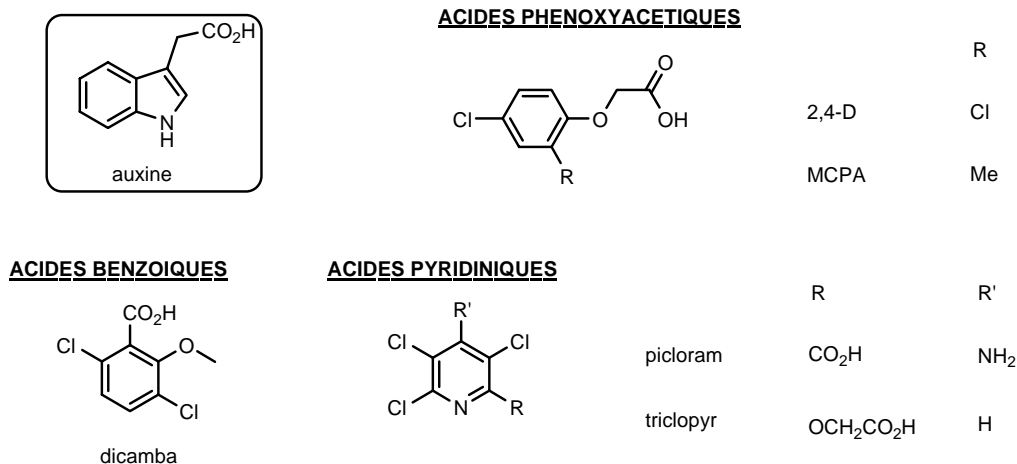


Figure I.16 : Herbicides auxiniques

### III.2.4. Les herbicides agissant au niveau des pigments photosynthétiques

Il existe deux grands types de pigments photosynthétiques : les chlorophylles et les caroténoïdes (figure I.17).

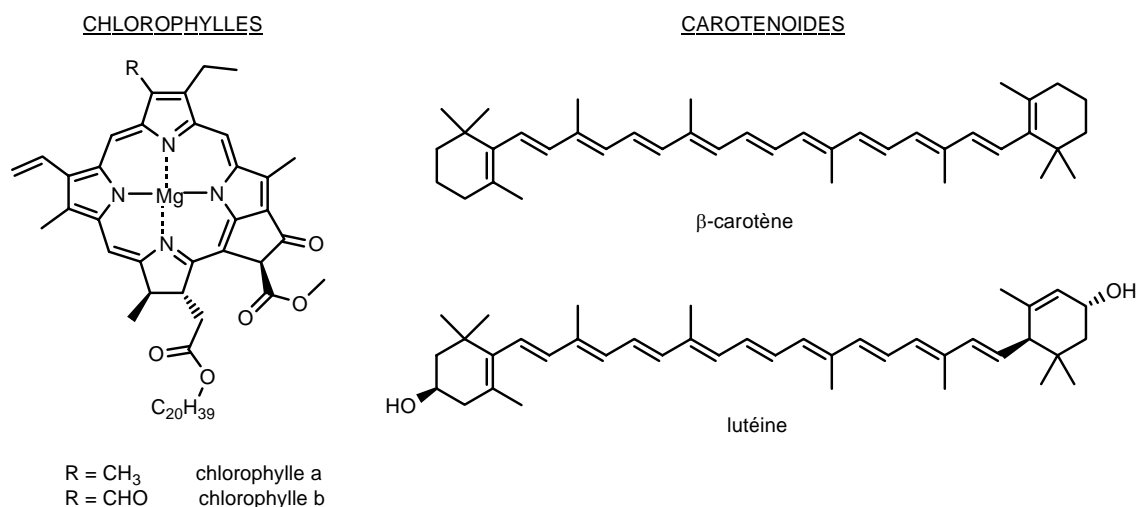


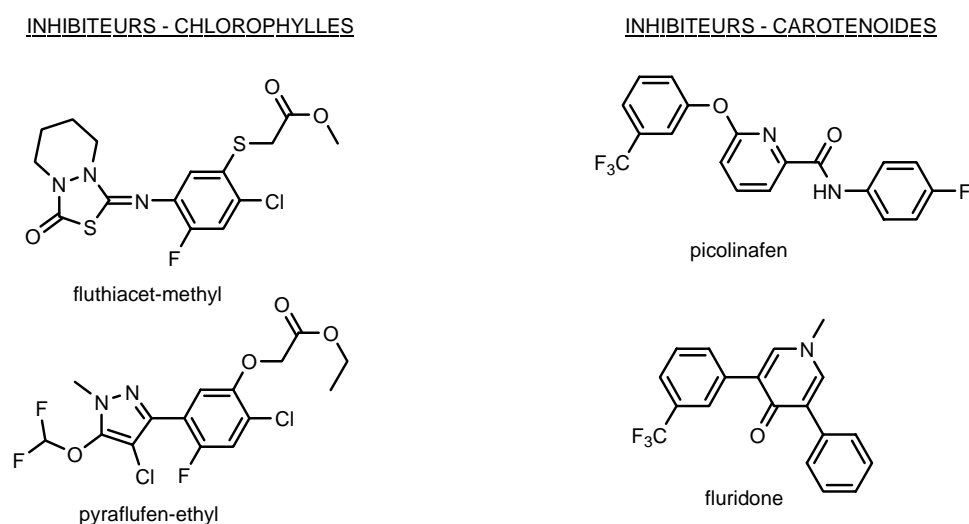
Figure I.17 : Les pigments photosynthétiques

Les chlorophylles (pigments verts), situées dans les chloroplastes, sont constituées d'un noyau tétrapyrrolique, chélatant en son centre un atome de magnésium ; leur structure comporte donc certaines similarités avec celle de l'hème. En outre, un des noyaux pyrroles est substitué par une longue chaîne grasse. Le rôle des chlorophylles, de part leur structure conjuguée, est de capter l'énergie lumineuse afin de la convertir ultérieurement en énergie chimique : ces pigments interviennent donc lors de la première étape de la photosynthèse. Tout déficit en chlorophylle donnera lieu à une chlorose, décoloration plus ou moins prononcée des feuilles. Le mécanisme d'action des herbicides agissant sur la biosynthèse des chlorophylles (fluthiacet-methyl, pyraflufen-ethyl..., figure I.18) est assez complexe. Par inhibition de la



protoporphyrinogène oxydase (Protox), ils induisent une accumulation de protoporphyrine-IX favorisant la formation de radicaux oxygène. Ces derniers, par destruction des membranes et constituants cellulaires, ont pour conséquence la formation de chaîne hydrocarbonée courte entraînant, après exposition à la lumière, la destruction des pigments photosynthétiques.

Les caroténoïdes (pigments jaune-orangé), également situés dans les chloroplastes, sont des polyisoprénoïdes intervenant au cours de la photosynthèse. Ils possèdent deux rôles principaux : un rôle de capteur lumineux, l'énergie collectée peut alors être transférée à la chlorophylle, ou un rôle photoprotecteur, en cas d'excès de lumière, la chlorophylle cède de l'énergie aux caroténoïdes. Les herbicides développés pour inhiber la biosynthèse des caroténoïdes (picolinafen, fluridone...) peuvent agir au niveau de deux enzymes principales : la phytoène désaturase (PDS) et la zétacarotène désaturase (ZDS). Dans le cas de la PDS, de nouvelles familles sont en cours d'étude : le groupe DuPont<sup>78</sup> étudie des composés présentant un groupement azolylméthyle substitué par un ou plusieurs motifs trifluorométhyles afin de remplacer les groupements méta-trifluorométhylphénoxy.



**Figure I.18 :** Les herbicides inhibant la biosynthèse des pigments photosynthétiques

### III.2.5. Les herbicides inhibiteurs de la photosynthèse

Le transport des électrons dans les systèmes photosynthétiques reste une cible importante pour le développement de nouveaux herbicides bien qu'il soit peu envisageable d'obtenir des composés actifs à faible dose. Différentes familles actives au niveau du photosystème II ont été étudiées (figure I.19), parmi celles-ci, on peut citer : les triazines (atrazine, amétryne), les carbamates (phenmédiphame), les urées (diuron, linuron).

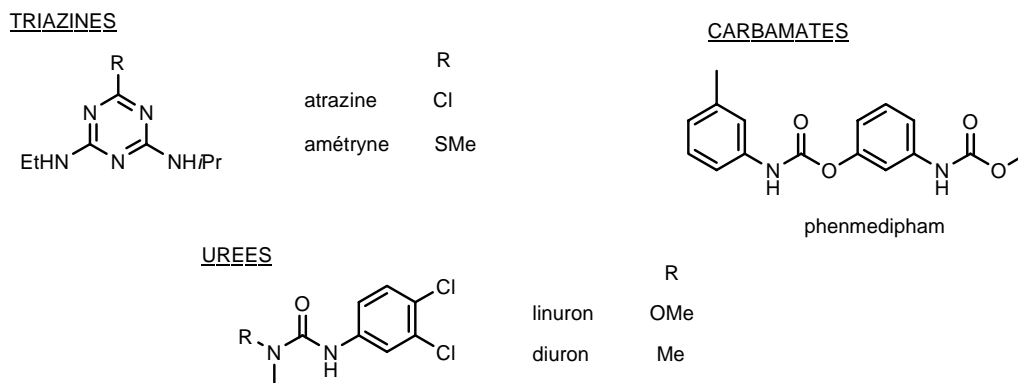


Figure I.19 : Les herbicides agissant au niveau du photosystème II

### III.2.6. Les herbicides intervenant dans la biosynthèse des parois cellulaires

Les parois cellulaires des cellules végétales sont essentiellement constituées de cellulose. La biosynthèse de la cellulose peut donc être vue comme une cible intéressante des herbicides puisque ce site d'action n'est pas commun aux plantes, mammifères ou poissons. Plusieurs herbicides ont été développés afin d'inhiber cette cible biologique, c'est le cas du dichlobenil, utilisé depuis 40 ans, et du chlorthiamid (figure I.20). Des molécules plus récemment développées (flupoxam et triaziflam) laissent entrevoir la possibilité de concevoir des molécules actives à faibles doses.

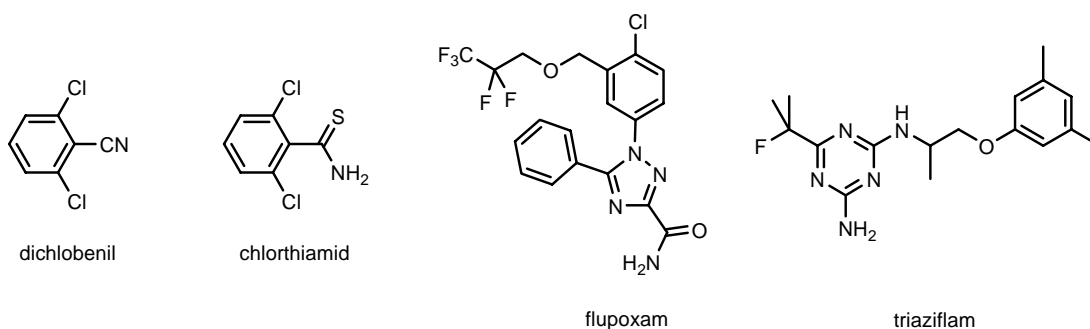


Figure I.20 : Les herbicides agissant sur la biosynthèse de la cellulose

### III.2.7. Autres cibles potentielles pour les herbicides

Seules quelques classes d'herbicides ont été présentées précédemment. En effet, de nombreuses autres cibles biologiques ont été citées dans la littérature, mais peu d'inhibiteurs ont été développés pour celles-ci. En 2004, Lein<sup>72</sup> et son équipe estiment que, depuis les années 1940, approximativement 270 molécules actives ont été commercialisées ; les principes actifs peuvent être classés suivant 17 modes d'action, cependant 50 % de ces herbicides agissent au niveau de trois cibles : l'ALS, le photosystème II et la protoporphyrinogène oxydase. De plus, les auteurs ont noté que 45 % du marché des herbicides

n'est constitué que de 10 molécules. Ces observations mettent en évidence la nécessité de concevoir des molécules agissant sur de nouvelles cibles biologiques, d'autant plus que les phénomènes de résistance sont de plus en plus problématiques.

### **III.3. Perspectives dans le domaine**

Ces dernières années, les centres d'intérêts des chercheurs en matière d'herbicide se sont diversifiés puis focalisés sur plusieurs domaines.

Les questions environnementales et de santé publique deviennent un point essentiel à prendre en compte lors du développement de tout produit agrochimique : « We sometimes forget that adequate nutrition and clean water are as important to human health as effective new drugs » (Delaney,<sup>70</sup> 2006). C'est en partie pour ces raisons qu'il est nécessaire de diminuer les quantités d'herbicides<sup>68</sup> utilisées. Les doses recommandées par les industriels sont généralement élevées afin que les produits fournis restent efficaces quelles soient les conditions et les adventices mis en jeu. Il est donc raisonnable d'envisager l'emploi de doses inférieures, bien que certains risques puissent être liés à ce type d'utilisation (notamment l'apparition possible de phénomènes de résistance). Différentes approches sont actuellement étudiées :

- optimisation des molécules pour atteindre une affinité principe actif-cible de l'ordre du nanomolaire (c'est le cas par exemple des sulfonyl urées et du mesotrione). Ceci a permis ces dernières années de diminuer d'une façon significative les doses utilisées (tableau I.3).
- emploi d'herbicides en quantité plus faible en combinaison avec des stratégies de lutte intégrée : implantation de semences indemnes de mauvaises herbes (repiquage), paillage du sol, rotation des cultures, sarclage manuel ou mécanique.
- développement du contrôle<sup>79</sup> biologique : le principe est d'utiliser des agents de biocontrôle hôte-spécifiques (plantes supérieures, herbivores, agents pathogènes ou produits naturels) afin de maintenir les organismes d'une population donnée à une densité moyenne, plus basse que celle normalement observée. Le but n'est donc pas ici d'éliminer une population, mais d'atteindre un seuil inférieur pour lequel les conséquences économiques sont moindres. Les problèmes inhérents à cette technique sont la lenteur d'action et le risque d'attaque de système natif non ciblé.

Herbicide	Compagnie	Année	Dose (g.ha <sup>-1</sup> ) matière active	LD <sub>50</sub> (mg/kg) rats	CL <sub>50</sub> (mg/L) poissons	DJA (mg/kg/j)	T <sub>1/2</sub> moy. sol (j)
Chlorsulfuron	Dupont	1979	4	6000	50-300		40
Metsulfuron-méthyl	Dupont	1983	2-8	>5000	>150 <sup>a</sup>	0,22	14-180
Imazapyr	BASF	1981	300-1700	>5000			25-142
Imazamethabenz	BASF	1980	600	>5000	280	0,0625	45
Glyphosate	Monsanto	1972	2000-5000	4873			47
Glufosinate	AgrEvo	1981	1500-5000	1800			7
Quizalofop-éthyl	Nissan	1980	50-500	1200	0,40	0,009	60
Butroxydim	Zeneca	1993	40-50				
Cafenstrole	Chugai	1991	200				
Indanofan	Mitsubishi	1990	50-100	550			
2,4-D	Crystal	1941	1000	375	300	0,05	10
MCPA	Nufarm	1945	300-450	700	50	0,013	5-6
Dicamba	Velsicol	1961	600	1040	150	0,02	3-26
Picloram	Dow	1963	200-500	8200			90
Triclopyr	DowElanco	1975	1600-2000	713	120	0,03	2-96
Fluthiacet-méthyl	Kumiai	1988	3-15	>5000			
Pyraflufen-éthyl	Nihon Nohyaku	1990	6-12	>5000	0,1-100	0,2	
Fluridone	DowElanco	1976	250				
Phenmedipham	Schering AG	1966	2000-5000	>8000	2-100	0,03	5-130
Linuron	Hoechst	1960	500-4500	1300	3-30	0,003	60
Diuron	Makhteshim-Agan	1956	8000-44000	437		0,007	56-231
Dichlobenil	Solvay-Duphar	1917	3000-22000	2710	20	0,01	6-180
Chlorthiamid	Shell	1964	3000-5000				
Flupoxam	Kureha	1989	100-200				
Triaziflam	Idemitsu Kosan	1994	250				

<sup>a</sup>CL<sub>50</sub> de 9 mg/L pour le métabolite metsulfuron méthyl déméthylé.

**Tableau I.3 :** Quelques herbicides, doses recommandées et toxicité

En raison de l'apparition et du développement de nombreux phénomènes de résistance,<sup>69,80,81</sup> il semble nécessaire d'identifier de nouvelles cibles biologiques et de concevoir, pour ces cibles, de nouvelles molécules bioactives. Pour ce faire, tout comme dans l'industrie pharmaceutique, les chercheurs utilisent toutes les possibilités mises à leur disposition, notamment la caractérisation de composés naturels actifs,<sup>82,83</sup> le criblage à haut débit<sup>84</sup> de bibliothèques moléculaires ou le criblage virtuel de ligands. Cependant, les recherches nécessaires à l'identification puis à l'optimisation de têtes de séries sont longues et coûteuses. Les publications et brevets récents mettent en évidence de nouvelles stratégies :

- conception de composés herbicides agissant en synergie<sup>85</sup> dans le mélange ;
- développement d'approches biotechnologiques<sup>86,87</sup> pour modifier la sélectivité des cultures vis-à-vis d'un herbicide afin de prolonger sa mise sur le marché. Puisque la conception de molécules chimiques hautement sélectives semble difficilement envisageable, les recherches s'orientent vers le développement de cultures tolérantes aux herbicides existants.

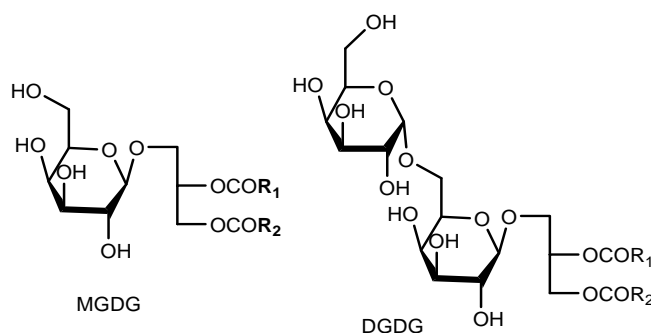
Finalement, en terme d'agrochimie et d'herbicides, les enjeux restent semblables à ceux plus connus de l'industrie pharmaceutique : recherche et conception de molécules actives, sélectives et donc non toxiques. Les phénomènes de résistance, communs aux deux domaines, favorisent l'intensification des recherches, que ce soit au niveau chimique ou au niveau de solutions alternatives (biotechnologies).

### **III.4. La recherche de cibles nouvelles pour des herbicides ayant un potentiel anti-parasitaire : cas de la MGDG synthase**

Comme nous l'avons vu précédemment, la découverte de l'apicoplaste chez les apicomplexes a ouvert de nouvelles possibilités de traitement du paludisme : il est envisageable de concevoir de nouvelles molécules anti-parasitaires agissant en tant qu'herbicide sur des cibles spécifiques du plaste.

#### ***III.4.1. La synthèse des galactolipides plastidiaux, cible potentielle pour des herbicides***

Contrairement aux membranes cellulaires qui contiennent essentiellement des phospholipides, les membranes des plastes sont majoritairement composées de glycolipides, c'est-à-dire de sulfolipides et galactolipides (MGDG, monogalactosyldiacylglycérol ou 1,2-diacyl-3-*O*-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-*sn*-glycérol, et DGDG, digalactosyldiacylglycérol ou 1,2-diacyl-3-*O*-( $\alpha$ -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-*sn*-glycérol) (figure I.21).



$R_1$  et  $R_2$  : chaînes grasses

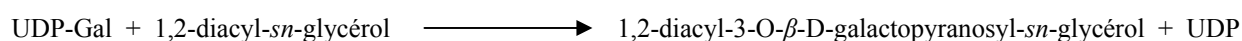
**Figure I.21 : Structures MGDG et DGDG**

Chez les plantes supérieures, le MGDG existe principalement sous deux formes moléculaires :

- la première possède deux chaînes acyle en C18 sur les alcools secondaires du glycérol (positions *sn*-1 et *sn*-2) et trois insaturations de configuration *Z*, c'est-à-dire une structure 18:3/18:3 isolable dans tous les lipides eukaryotiques ;
- la seconde possède un acyle de type 18:3 sur la position *sn*-1 et un acyl de type 16:3 sur la position *sn*-2 du glycérol, cette structure 18:3/16:3 caractéristique des glycérolipides des cyanobactéries est appelée prokaryotique.

Les plantes, telles que les concombres ou les pois, ne possédant qu'un MGDG de type eukaryotique sont appelées 'plantes 18:3', alors que celles qui contiennent les deux types de MGDG, telles que les épinards ou *Arabidopsis*, sont notées 'plantes 16:3'. Il existe deux voies de synthèses distinctes des structures eukaryotiques et prokaryotiques du 1,2-*sn*-diacylglycérol (DAG) et par conséquent, de MGDG. En effet, les membranes limitant le plaste contiennent toute l'activité enzymatique nécessaire à la biosynthèse des glycérolipides de type prokaryotique, alors que les glycérolipides de type eukaryotique prennent leur origine dans les membranes extraplastidiales.

La biosynthèse de la majeure partie des galactolipides, et notamment du MGDG, est catalysée par la MGDG synthase (ou MGD), une UDP-galactose:1,2-diacylglycérol 3- $\beta$ -D-galactosyltransférase (EC 2.4.1.46) qui catalyse le transfert d'un résidu galactosyl d'un donneur hydrosoluble, l'UDP-galactose (UDP-Gal), à une molécule acceptrice hydrophobe, le diacylglycérol (DAG) selon le schéma :



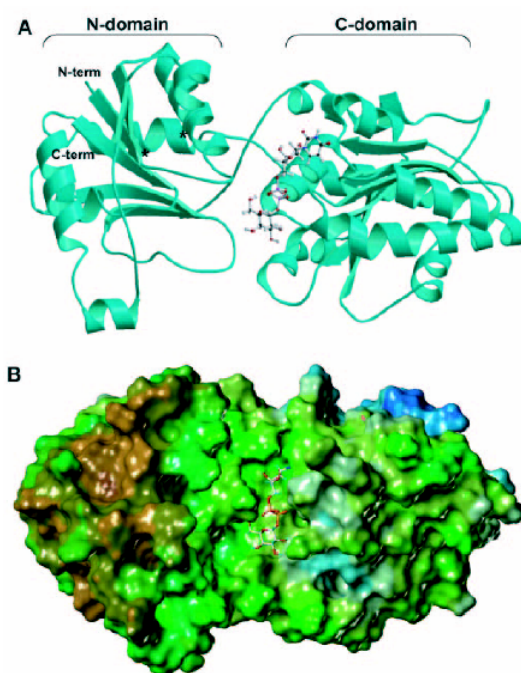
Différentes équipes ont isolé et purifié la MGDG synthase, en utilisant principalement comme source les chloroplastes purifiés à partir de feuilles d'épinards ou de cotylédons de concombres. Les quantités de protéines obtenues chez le concombre ont permis de déterminer la séquence protéique et d'identifier le gène codant pour cette enzyme. A ce jour toutefois, la structure tridimensionnelle de l'enzyme n'a pas pu être déterminée par approche cristallographique.

De nombreuses données enzymologiques et fonctionnelles<sup>88</sup> ont pu être mesurées permettant néanmoins de déduire certaines informations structurales. Il a ainsi été possible d'établir que l'enzyme est un système biréactionnel dont l'affinité pour le 1,2-diacylglycérol (DAG) dépend de la longueur des chaînes acyles (16 ou 18 carbones), de leur position sur le glycérol (*sn*-1 ou *sn*-2), et de leur niveau d'insaturation. Le site actif de la MGDG synthase est constituée de trois parties distinctes : deux sites indépendants de liaison au substrat (UDP-Gal et 1,2-diacylglycérol) et le site catalytique proprement dit, où a lieu le transfert de galactose. A proximité de ce dernier, certains acides aminés semblent d'une

importance notoire pour l'activité catalytique : il s'agit notamment de résidus cystéine, histidine et lysine. L'enzyme a également pu être localisée :<sup>89</sup> il s'agit d'une enzyme monotopique, active sous forme d'homodimère et pouvant s'associer à un métal ( $Zn^{2+}$ ), insérée dans le feuillet interne de la bicouche lipidique, le site actif se trouverait dans l'espace intermembranaire.

Plus récemment, les tests de cristallisation n'étant pas concluant, des données structurales<sup>90</sup> concernant la MGDG synthase ont pu être obtenues par l'intermédiaire d'informations biochimiques et phylogénétiques (figure I.22).

La glycosyltransférase la plus proche dans l'Evolution des MGDG synthases est MURG, une enzyme bactérienne de synthèse de peptidoglycanes catalysant le transfert de *N*-acétyl-glucosamine sur le lipide 1. L'alignement multiple de séquences, ainsi que des expériences de mutagenèse dirigée, ont permis de prédire une structure en double Rossmann fold pour chaque monomère. Ainsi, le site de fixation de l'UDP-Gal serait situé dans la zone intermédiaire aux deux Rossmann fold, celui du DAG dans la boucle du domaine N. Enfin, l'insertion monotopique de l'enzyme semble possible au niveau des acides aminés hydrophobes situés dans le domaine *N*-terminal.

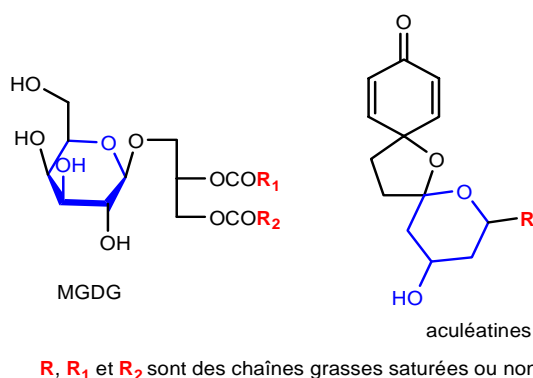


**Figure I.22** : Modèle structural de la MGDG synthase (complexe soMGDI:UDP-Gal). Les différentes couleurs représentent les régions hydrophobes (marron) et hydrophiles (bleu), les étoiles signifient la position de la boucle manquante (d'après Botté et al.<sup>90</sup>)

Le rôle essentiel des enzymes de synthèse des galactolipides, en particulier les MGDG synthases, pour la biogénèse des plastes chez les plantes supérieures, ont conduit plusieurs équipes à s'engager vers la recherche de molécules ayant un effet inhibiteur comme des candidats herbicides, ayant également une activité antiparasitaire.

### III.4.2. Les aculéatines interfèrent-elles avec la synthèse des galactolipides ?

La comparaison structurale générale (figure I.23) des aculéatines, molécules naturelles décrites comme possédant des propriétés antipaludiques, avec le DGDG et le MGDG nous a permis d'établir une corrélation et, par conséquent, d'émettre une hypothèse quant à la cible potentielle des molécules synthétisées : la présence d'une tête polaire et d'une longue chaîne hydrophobe dans l'ensemble de ces molécules, sans compter la présence d'hétéroatomes d'oxygène, laisse présumer l'existence possible d'un récepteur commun à ces molécules.



**Figure I.23 :** Structures du MGDG et des aculéatines

L'hypothèse émise concernant la cible biologique potentielle des molécules étudiées n'étant basée que sur des analogies structurales, celle-ci devra être validée ou non expérimentalement. Cependant, partant de cette hypothèse et connaissant la localisation de l'enzyme au niveau du plaste, il paraît d'autant plus intéressant de rechercher les activités biologiques des différentes molécules synthétisées au cours de ces trois années de thèse, non seulement en tant qu'antipaludiques et antitoxoplasmiques, mais également en tant qu'herbicides.





## **CHAPITRE II :**

### **LES ACULEATINES : BIBLIOGRAPHIE**

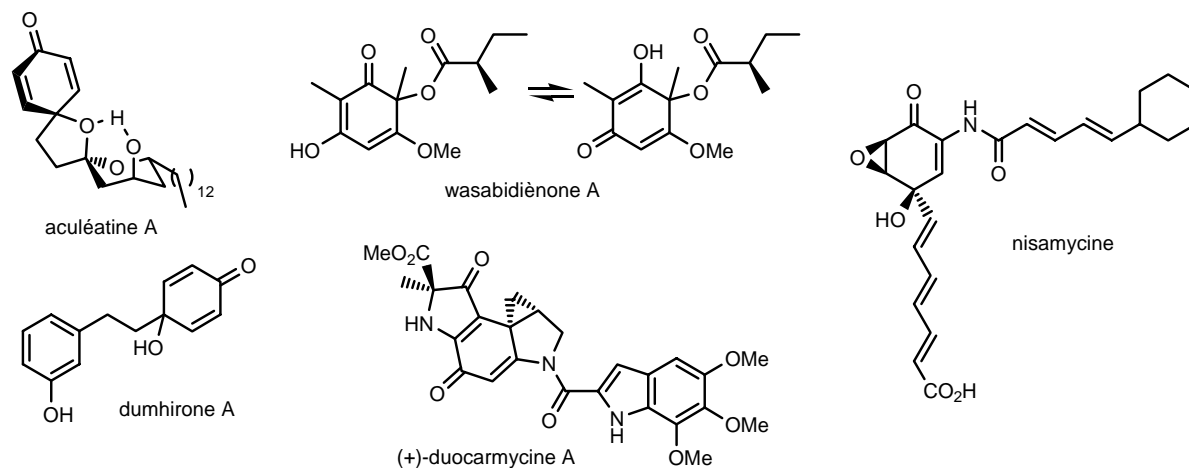


## Introduction

La conception de nouveaux médicaments exploite encore largement les plantes médicinales afin d'obtenir de nouvelles têtes de série. De nombreuses cibles biologiques sont concernées par cette stratégie utilisant les produits naturels, que ce soit dans le domaine du cancer, du SIDA, de la maladie d'Alzheimer ou encore du paludisme. Malgré les progrès en modélisation moléculaire et chimie combinatoire, les composés isolés de plantes, bactéries, champignons ou organismes marins, restent une source importante de découverte de médicaments, ou tout au moins de têtes de série, et dans tous les cas, une source considérable de nouvelles entités chimiques complexes et asymétriques. En 2001 et 2002, un quart des médicaments<sup>24,91</sup> les plus vendus dans le monde était issu de produits naturels.

Les aculéatines, molécules faisant l'objet de ce chapitre, sont des composés naturels présentant des propriétés biologiques qu'il serait intéressant d'optimiser. Ces molécules présentent un motif cyclohexa-2,5-diènone que l'on retrouve, sous cette forme ou sous forme modifiée, c'est-à-dire plus ou moins substituée, dans de nombreux composés naturels.

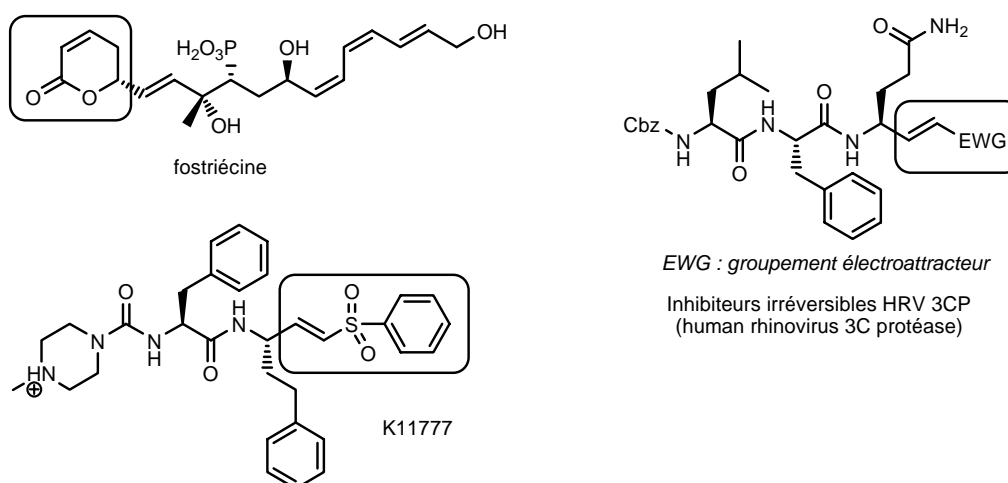
En 1984, Soga<sup>92</sup> et son équipe isolent par exemple la wasabidiènone A, un mélange tautomérique de deux cyclohexadiènone (figure II.1). La dumhirone A,<sup>93</sup> isolée très récemment par une équipe chinoise, possède un motif cyclohexa-2,5-diènone uniquement substitué en position 4. D'autres composés naturels comportent une structure très proche du motif étudié : c'est le cas par exemple de la nisamycine isolée en 1993 et dont une synthèse totale est présentée en 1999 par Wipf et Coish,<sup>94</sup> ou encore de la duocarmycine<sup>95</sup> et de ces analogues. Ce type de structure peut présenter différentes activités biologiques suivant les substituants mis en jeu : en 2004, un brevet<sup>96</sup> a été déposé sur une classe de composés cyclohexa-2,5-diènone<sup>97</sup> en vue de leur utilisation comme agent thérapeutique.



**Figure II.1 :** Exemples de molécules comportant un motif de type cyclohexadiènone

Un autre point intéressant concerne ici la présence d'accepteurs de Michael sur les molécules présentées sur les figures II.1 et II.2. Ce type d'accepteurs entraîne généralement la formation de liaisons covalentes avec les nucléophiles présents dans le milieu, et notamment les résidus cystéine présents sur de nombreuses protéines : l'action de ces composés pourrait donc être irréversible. Il existe cependant différentes molécules possédant cette propriété structurale qui sont biologiquement actives, déjà utilisées ou en cours d'étude.

Les accepteurs de Michael sont largement étudiés en tant que candidat-médicaments dans le traitement des cancers :<sup>98</sup> il est en effet possible, par modification structurale de ces électrophiles, de les rendre sélectifs pour une cible donnée. En 1998, Dragovich réalise une étude structure-activité autour des accepteurs de Michael et précise l'action irréversible de certains inhibiteurs des protéases 3CP (figure II.2). Cependant, il note l'action non-ubiquitaire de telles molécules : ces dernières ne semblent pas réagir avec toutes les fonctions thiols. D'autres études ont, quant à elles, pu mettre en évidence le rôle fondamental de l'accepteur de Michael. En particulier, Buck<sup>99</sup> et son équipe ont étudié l'importance de la lactone insaturée présente sur la fostriécine, composé naturel présentant une activité antitumorale. Enfin, une étude particulière<sup>100</sup> de molécules possédant des accepteurs de Michael a été effectuée dans le but de développer des composés ciblant spécifiquement certaines enzymes parasitaires : il serait en effet possible d'atteindre sélectivement ces cibles, y compris *in vivo*. Une molécule notée K11777, possédant un motif vinylsulfone, semble prometteuse contre la maladie de Chagas (trypanosomiase américaine).



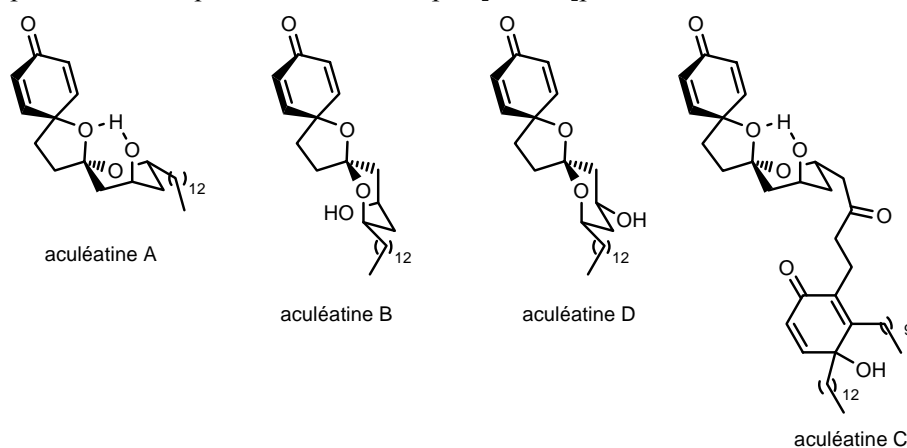
**Figure II.2 :** Molécules biologiquement actives possédant un accepteur de Michael

Un autre intérêt particulier peut être apporté à ces fonctions dans le but d'étudier la cible visée : si la molécule se lie de façon irréversible sur sa cible, et s'il est possible de fixer un groupement fluorescent sur cette molécule sans modifier les interactions mises en jeu, alors il serait envisageable d'étudier à la fois ces phénomènes d'interactions et la protéine-cible.

## I. Les Aculéatines

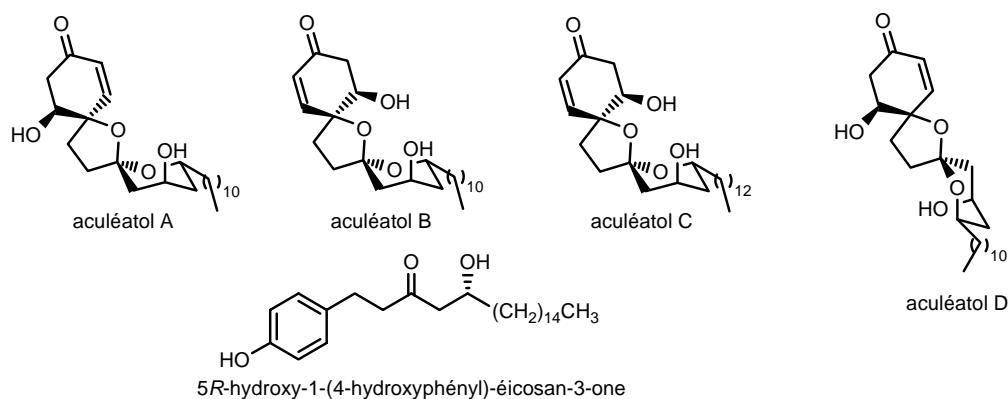
### I.1. Introduction : les composés naturels de la famille des aculéatines

A la recherche de nouvelles molécules anticancéreuses et antiprotozoaires, Heilmann et son équipe<sup>4,5</sup> décrivent, en 2000 puis 2001, les aculéatines (-)-A et son épimère (+)-B, (+)-C puis (+)-D (figure II.3). Ces nouveaux composés ont été extraits par fractionnement bioguidé des rhizomes de *Amomum aculeatum* (fraction éther de pétrole), une plante utilisée dans la médecine traditionnelle de Papouasie Nouvelle-Guinée pour le traitement de fièvres et du paludisme. Les aculéatines sont des composés naturels possédant une structure originale : en plus du motif cyclohexa-2,5-dièneone d'intérêt, les molécules présentent un squelette 1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadécane.



**Figure II.3 :** Les aculéatines naturelles

Plus récemment, Salim et son équipe<sup>101</sup> ont pu caractériser, à partir des feuilles et des rachis de *A. aculeatum* (fractions hexane et chloroforme), quatre nouvelles molécules cytotoxiques de la famille des aculéatines, les aculéatols A-D et un cinquième composé acyclique décrit comme un précurseur envisageable des aculéatines et aculéatols (figure II.4). En effet, la stéréochimie du centre asymétrique de ce dernier semble cohérente avec celle présente sur les aculéatines A et B naturelles.



**Figure II.4 :** Les aculéatols naturels

## I.2. Activités biologiques

Tout d'abord isolées pour leurs propriétés anticancéreuses (lignées cellulaires KB), les aculéatines se sont révélées être des antipaludiques intéressants : deux souches ont été étudiées, la souche NF54 sensible à tous les médicaments actuellement connus et la souche K1 résistante à la chloroquine et à la pyriméthamine (tableau II.1). Au vu des tests biologiques, la structure tridimensionnelle polyspirannique des molécules semble un critère non négligeable permettant de discriminer les différents diastéréoisomères : l'aculéatine A est le composé le plus actif de la famille. Le fait que ces molécules présentent des activités biologiques assez diverses (anticancéreuses et antiparasitaires) semblent confirmer une toxicité générale de ces composés. De plus, en ce qui concerne la caractérisation des activités biologiques de ces molécules, Heilmann et son équipe ont pu définir une activité antibactérienne plus spécifique pour l'aculéatine D. Les aculéatols présentent également une activité cytotoxique contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses (tableau II.1).

	Activités antiprotozoaires (CI <sub>50</sub> en µM)				Cytotoxicité (lignées cellulaires) (DE <sub>50</sub> en µM)				Activités antibactériennes (CMI en µg/mL)		
	<i>P. falciparum</i> K1	<i>P. falciparum</i> NF54	<i>T. cruzi</i>	<i>T. b.</i> <i>rhodesiense</i>	KB <sup>a</sup>	Lu1	LNCaP	MCF-7	<i>B.</i> <i>cereus</i>	<i>E.</i> <i>coli</i>	<i>St.</i> <i>Epidermis</i>
Aculéatine A	0,18	0,20	0,30	0,90	1,7	1,0	0,5	0,2			
Aculéatine B	0,43	0,62	1,00	1,10	2,0	3,1	1,2	1,9			
Aculéatine C	0,37	0,51	2,20	3,00	1,6						
Aculéatine D	1,00	1,12	1,17	0,48	0,9				16	16	8
Aculéatol A						3,7	1,5	2,7			
Aculéatol B						1,5	1,2	2,7			
Aculéatol C						2,8	1,1	1,6			
Aculéatol D						5,4	2,2	1,7			
Chloroquine	0,12	0,01									
Melarsoprol				0,01							
Beznidazol			2,30								
Podophylotoxin					0,01						
Chloramphenicol									4	2	4

<sup>a</sup> CI<sub>50</sub> en µM

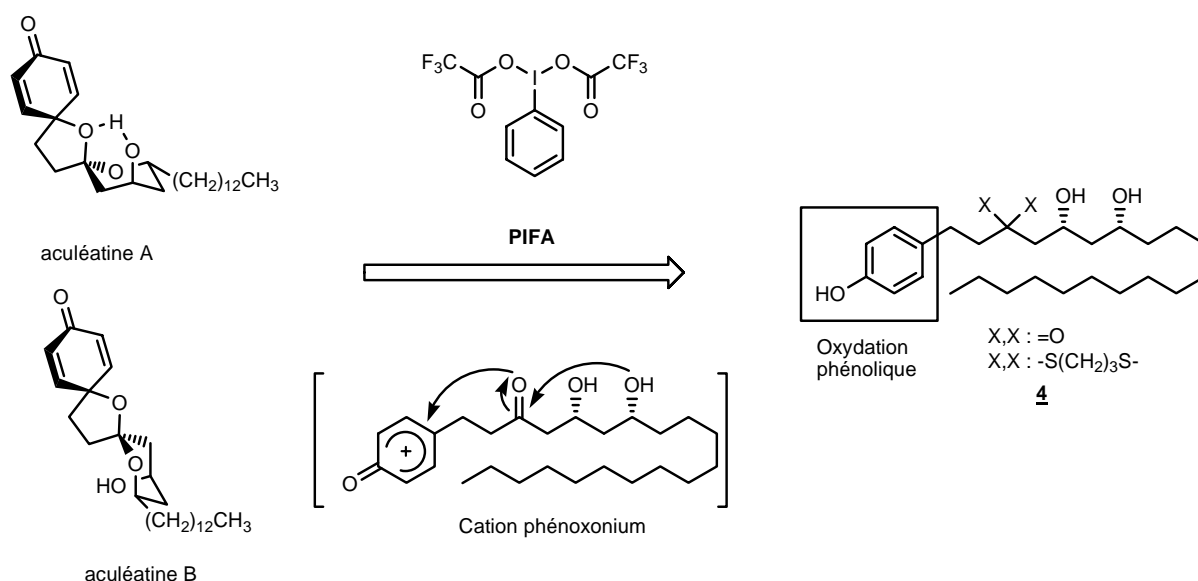
**Tableau II.1 :** Les différentes activités biologiques mesurées pour les aculéatines et aculéatols

Compte tenu de la structure des aculéatines, il est probable que la présence d'accepteurs de Michael puisse expliquer, au moins en partie, les propriétés biologiques de ces molécules comme leur cytotoxicité. De même, la présence de structures spiroacétaliques peut également intervenir dans les phénomènes biologiques. Ces hypothèses ont également été émises par Falomir<sup>102</sup> et ses collaborateurs dans leur article de 2005. Cependant, il ne faut pas non plus négliger l'importance de la chaîne grasse :

Tanaka<sup>103</sup> et son équipe, après avoir synthétisé différents MGDG et DGDG (cf. figure I.21), composés naturels préalablement isolés de l'extrait éthanol de *Colocasia esculenta* et possédant une activité hyperlipémique, ont pu mettre en évidence l'importance de la longueur des chaînes grasses dans l'activité biologique étudiée. Dans leur cas, les activités maximales ont été obtenues lorsque deux groupements myristoyles étaient positionnés en *sn*-1 et *sn*-2.

### I.3. Synthèses publiées des aculéatines

Une première synthèse racémique des aculéatines A et B a été décrite en 2002 au sein du laboratoire.<sup>104</sup> Cette synthèse racémique fait intervenir l'utilisation du PIFA, le phényliodonium (III) bis(trifluoroacétate), un réactif à l'iode hypervalent utilisé dans les réactions d'oxydation phénolique. L'oxydation, dans des conditions douces, du dérivé phénolique **4** entraîne la formation d'un cation phénoxonium, espèce déficiente en électron, déclenchant les cyclisations intramoléculaires en cascade et aboutissant à la formation des structures tridimensionnelles complexes des aculéatines (schéma II.1).



**Schéma II.1 :** Hypothèse émise dans le cadre de la synthèse biomimétique des aculéatines A et B

Depuis, d'autres travaux concernant les aculéatines, reprenant le même principe d'oxydation-cyclisation décrit précédemment, ont été publiés : en 2005, Baldwin<sup>105</sup> et son équipe décrivent la synthèse racémique de l'aculéatine D et d'un épimère non naturel, l'aculéatine 6-*épi*-D. La même année, une équipe espagnole<sup>102</sup> décrit la première synthèse énantiosélective des aculéatines A et B puis des aculéatines D et 6-*épi*-D,<sup>106</sup> déterminant ainsi leur configuration absolue. Enfin, en 2007,



Chandrasekhar<sup>107</sup> et son équipe ont également publié une nouvelle synthèse énantiosélective des aculéatines A et B.

### I.3.1. Synthèse racémique des aculéatines A et B

La première synthèse développée<sup>104</sup> par le laboratoire visait à confirmer ou infirmer l'hypothèse biomimétique selon laquelle les aculéatines A et B seraient issues du même précurseur commun **4** (schéma II.1).

Le précurseur hypothétique commun **7** a donc été synthétisé sous forme protégée (schéma II.2) : le couplage en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  de l'aldéhyde **5**, préalablement obtenu en 5 étapes à partir de l'acide 4-hydroxyphénylpropionique commercial, et de l'énolsilylé **6**, lui-même obtenu en 3 étapes à partir du chlorure de myristoyle commercial, fournit la  $\beta$ -hydroxycétone attendue. Après réduction diastéréosélective en présence de borohydrure de sodium et de triéthylborane,<sup>108,109</sup> le diol **7** de configuration *syn* est obtenu sous forme racémique (*syn/anti* 97:3 par HPLC). La dernière étape consiste alors en une oxydation phénolique, réaction qui a lieu simultanément à la déprotection du dithiane, pour conduire après spiro-annélation au mélange séparable de deux diastéréoisomères sous forme racémique : l'aculéatine A et l'aculéatine B.

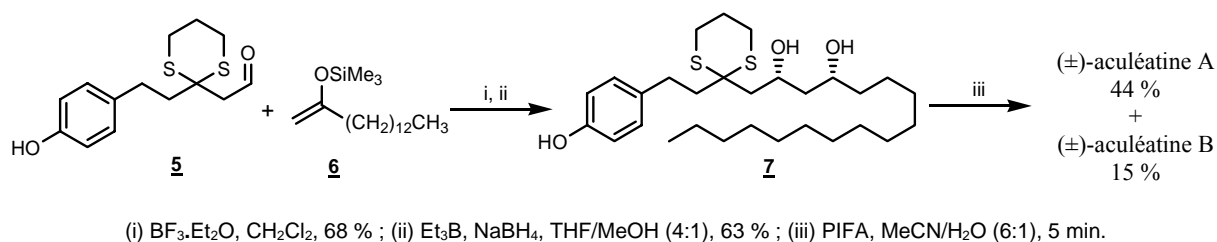


Schéma II.2 : Synthèse racémique des aculéatines A et B

Cette synthèse a également pu être adaptée à la synthèse des aculéatines D et 6-épi-D (travaux non publiés) en effectuant cette fois-ci une réduction sélective de la  $\beta$ -hydroxycétone **8** pour obtenir le diol **9** de configuration *anti*<sup>108,110</sup> (schéma II.3). Les rendements sont ici inférieurs à ceux obtenus précédemment (schéma II.2) et la diastéréosélectivité de la réduction plus faible (*anti/syn* 8:2).

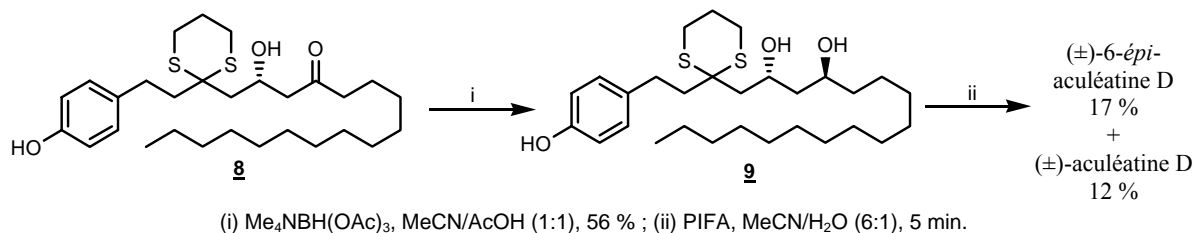


Schéma II.3 : Synthèse racémique des aculéatines 6-épi-D et D

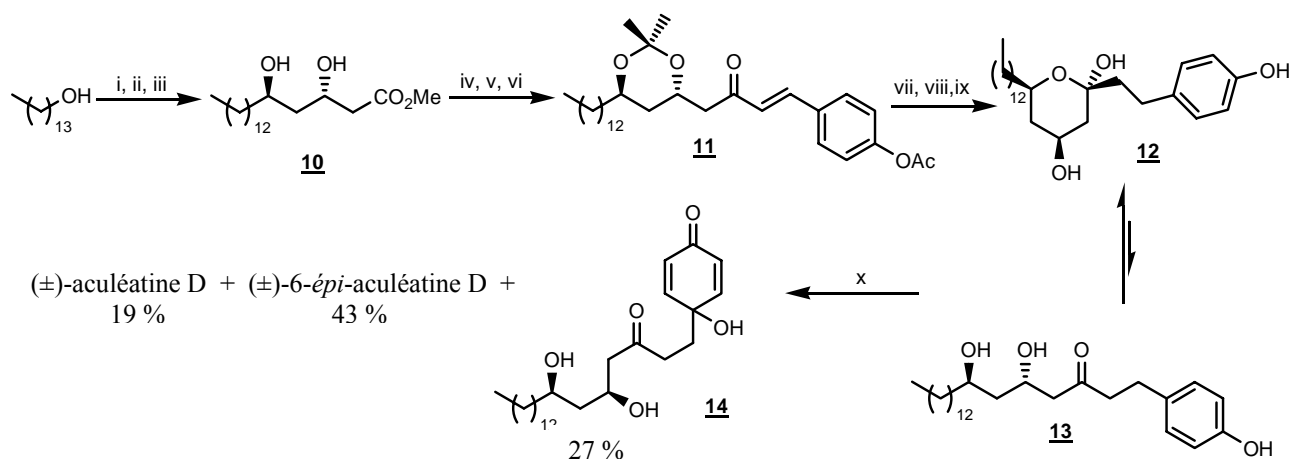
Finalement, cette synthèse relativement courte a l'avantage de permettre l'obtention d'un grand nombre d'analogues racémiques par simple modification du composé énolsilane **6** intervenant dans l'étape de couplage, d'autant plus que l'introduction du groupement variable se fait tardivement dans la synthèse (2 étapes avant l'obtention des produits finals). La présence du dithiane comme groupement protecteur permet de simplifier la synthèse puisque sa déprotection a lieu simultanément à l'oxydation phénolique.

### I.3.2. Synthèse racémique de l'aculéatine D

Baldwin<sup>105</sup> et son équipe ont repris la même stratégie que celle décrite précédemment, à savoir, la construction du tricycle final par oxydation phénolique et cyclisation du composé **4** de configuration cette fois-ci *anti* (cf. schéma II.1).

Pour ce faire, après oxydation du tétradécanol commercial (schéma II.4), une  $\gamma$ -alkylation est réalisée sur le dianion de l'acétoacétate de méthyle. Le  $\beta$ -cétoester obtenu est réduit sélectivement en diol racémique **10** de configuration *anti*, pur après recristallisation (excès diastéréoisomérique, déterminé par RMN, de 95:5 (*anti/syn*) avant recristallisation). Le diol *anti* **10**, protégé sous forme d'acétonide, est transformé en phosphonate afin de réaliser une réaction d'oléfination de Wadsworth-Emmons sur le 4-acétoxybenzaldéhyde conduisant à la formation de l'alcène **11** attendu de configuration *E* exclusive. Après hydrogénation catalytique et déprotection de l'acétate, le diol *anti* **12** est obtenu sous forme cyclique. Les analyses RMN <sup>1</sup>H ont alors montré que ce composé avait tendance à se décycliser en solution, notamment dans l'acétone deutérée : l'équilibre entre les formes linéaire **13** et cyclique **12** est obtenu après 3 h à température ambiante (ratio 2:1 en faveur du composé cyclique). Les auteurs expliquent ce phénomène par l'existence de liaisons hydrogène : l'acétone est susceptible de stabiliser les liaisons hydrogène intermoléculaires et donc de favoriser la forme linéaire. En effet, il a été noté que, en présence d'acétonitrile deutéré, le composé est très majoritairement présent sous forme cyclique (95:5).

La réaction finale d'oxydation/cyclisation a été réalisée dans différentes conditions expérimentales afin d'optimiser le rendement de l'aculéatine D : les auteurs ont constaté lors de cette étape, la formation préférentielle de deux composés, une nouvelle aculéatine synthétique notée 6-*épi*-aculéatine D et le *para*-quinol **14** dont la formation résulte du piégeage du cation phénoxonium par une molécule d'eau. Finalement, l'étude de cette étape finale conduit les auteurs à définir les conditions les plus favorables à la synthèse de l'aculéatine D : acétone/H<sub>2</sub>O (9:1), 20 minutes.



- (i) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 85 % ; (ii) acétoacétate de méthyle, NaH, THF puis *n*-BuLi 84 % ; (iii) Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, MeCN/AcOH (1:1), 89 % ;  
 (iv) 2,2-diméthoxypropane, CSA, 98 % ; (v) méthylphosphonate de diméthyle, *n*-BuLi, THF, 65 % ; (vi) NaH, THF puis 4-acétoxybenzaldéhyde 82 % ; (vii) H<sub>2</sub> (1 atm), Pd/C cat., AcOEt, 76 % ; (viii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 89 % ; (ix) HCl aq. 0,5 M, THF, 83 % ;  
 (x) PIFA, acetone/H<sub>2</sub>O (9:1), 20 min.

Schéma II.4 : Synthèse racémique des aculéatines D et 6-épi-D

Baldwin et son équipe suggèrent une explication à la formation des deux diastéréoisomères (aculéatine D et 6-épi-aculéatine D) et indirectement un moyen de contrôler la stéréochimie des produits obtenus (schéma II.5) : étant donnée la stéréochimie du composé *anti* cyclique, celui-ci ne devrait permettre d'obtenir que la 6-épi-aculéatine D ; quant au diol *anti* linéaire, les conformations obtenues lors de la cyclisation devraient permettre d'aboutir à la formation des deux diastéréoisomères. Par conséquent, la polarité des solvants mis en jeu pendant la réaction finale devrait permettre, en contrôlant le ratio linéaire/cyclique, de contrôler la diastéréosélectivité de l'étape finale.

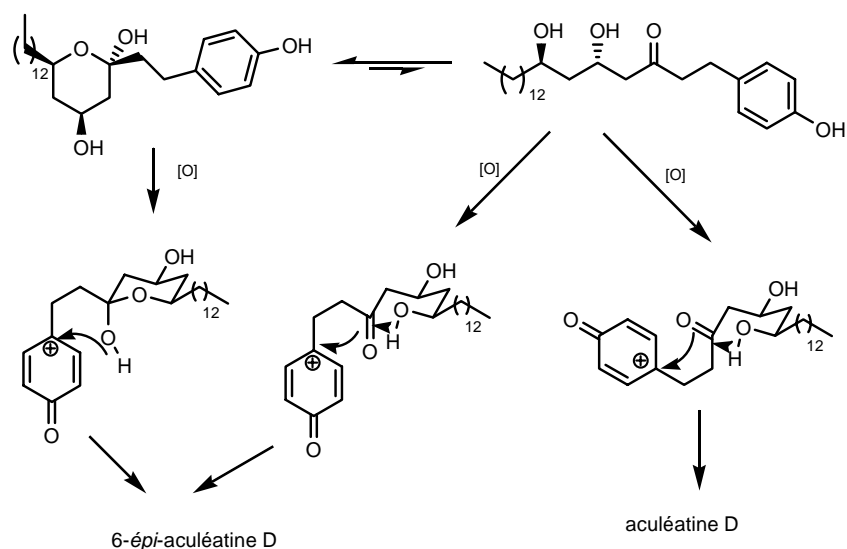


Schéma II.5 : Intermédiaires mécanistiques probables lors de l'oxydation phénolique

### I.3.3. Synthèse énantiosélective des aculéatines A, B, D et 6-épi-D

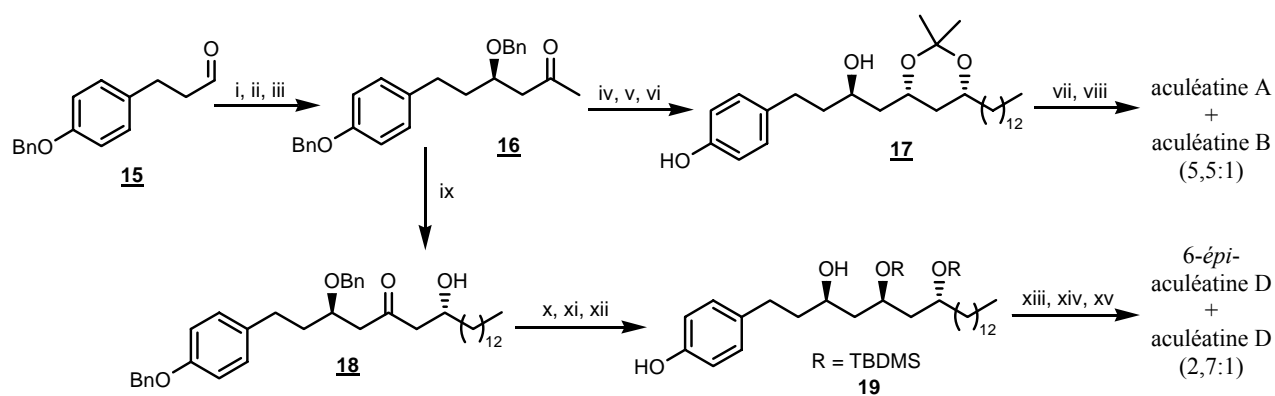
La synthèse énantio pure présentée par Falomir<sup>102,106</sup> et son équipe repose sur deux étapes clés : une allylation asymétrique utilisant un allylborane chiral préparé à partir du (-)-DIP-Cl et une réaction aldolique d'induction 1,5 (schéma II.6).

L'allylation asymétrique du 3-(*para*-benzyloxyphényl)propanal **15**, obtenu en 2 étapes à partir du 3-(*para*-hydroxyphényl)propan-1-ol, fournit l'alcool homoallylique correspondant avec un excès énantiomérique de 96 % (analyse RMN <sup>1</sup>H du dérivé ester de Mosher). Après protection de la fonction alcool par un groupement benzyle, les auteurs réalisent une oxydation de Wacker pour obtenir la cétone **16**. Deux approches différentes ont été ensuite développées pour la synthèse des aculéatines A et B d'une part ou D et 6-épi-D d'autre part.

Dans le cas des aculéatines A et B, une réaction d'aldolisation sur le *n*-tétradécanal par l'intermédiaire d'un dérivé boré avec induction 1,5-*anti* permet la formation, après réduction sélective immédiate de la cétone, du triol monobenzylé *anti,syn*-1,3,5-triol. Les deux hydroxyles libres sont alors protégés sous forme d'acétonide, les groupements benzyles sont clivés par hydrogénation catalytique pour fournir le composé **17**. Après oxydation de la fonction alcool, le diol *syn* protégé est soumis à la réaction d'oxydation phénolique. La déprotection en milieu acide de l'acétonide rendue possible par la libération de TFA lors de l'oxydation phénolique, les aculéatines A et B sont obtenues en une seule étape. Cependant, la réaction mise en œuvre ici est très lente : elle nécessite 24 h.

Dans le cas des aculéatines D et 6-épi-D, la stratégie de synthèse est similaire : les auteurs réalisent une réaction d'aldolisation identique à celle précédemment décrite sur la cétone **16**. Une réduction *anti* sélective suivie d'une protection des alcools libres du diol 1,3-*anti* sous forme de TBDMS, puis déprotection des groupements benzyles, fournit le composé **19**. Les auteurs précisent à ce niveau que lors de la réduction sélective *anti*, le composé *syn* n'est pas détecté en RMN. L'alcool **19** est alors oxydé en cétone correspondante, les groupements silylés sont ensuite déprotégés et sans isolement de l'intermédiaire, l'oxydation phénolique fournit les deux diastéréoisomères attendus.

Dans le cas présent, les auteurs précisent qu'aucune trace de *para*-quinol (4-hydroxycyclohexa-2,5-diène) n'a pu être détectée lors de l'étape finale. Compte tenu des informations données, il est possible que le facteur important à prendre en compte soit un facteur cinétique de concentration : les premiers auteurs ont utilisé une concentration relativement faible de 0,01 M alors que le groupe espagnol utilisait des concentrations de l'ordre de 0,02 à 0,03 M.



(i) allylBIPC<sub>2</sub> obtenu à partir de (-)-DIP-Cl et bromure d'allylmagnésium, Et<sub>2</sub>O ; (ii) NaH, THF puis BnBr, 85 % sur 2 étapes ; (iii) PdCl<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>, DMF aq., O<sub>2</sub>, 75 % ; (iv) Bu<sub>2</sub>BOTf, EtN*i*Pr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis *n*-tétradécanal puis LiBH<sub>4</sub>, 65 % ; (v) 2,2-diméthoxypropane, CSA cat., acétone, 72 % ; (vi) H<sub>2</sub> (1 atm.), Pd/C 10 %, AcOEt, 70 % ; (vii) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis Et<sub>3</sub>N, 87 % ; (viii) PIFA, acétone/H<sub>2</sub>O, (9:1), 24 h, 65 % ; (ix) Bu<sub>2</sub>BOTf, EtN*i*Pr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis *n*-tétradécanal, 70 % ; (x) Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, MeCN/AcOH, 86 % ; (xi) TBDMSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 91 % ; (xii) H<sub>2</sub> (1 atm), Pd/C 10 %, AcOEt, 74 % ; (xiii) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis Et<sub>3</sub>N, 81 % ; (xiv) TASf (tris(diméthylamino)sulfonium difluoro-triméthylsilicate), DMF ; (xv) PIFA, acetone/H<sub>2</sub>O (9:1), 30 min, 77 % sur 2 étapes.

**Schéma II.6 :** Synthèse énantiosélective des aculéatines A, B, D et 6-épi-D

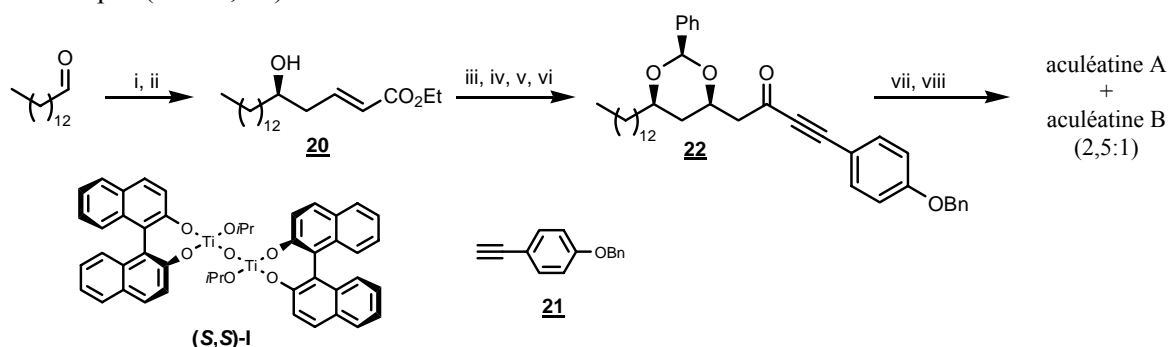
Lors de cette étude, la configuration absolue de chacun des composés naturels a pu être déterminée ; une correction aux stéréochimies relatives a ainsi pu être apportée. Grâce à des expériences NOE, les auteurs ont noté une inversion des stéréochimies relatives des aculéatines A et B dans l'article d'origine. Néanmoins, la thèse de Mayr étant disponible en ligne,<sup>111</sup> j'ai pu vérifier que les données de cette thèse correspondaient bien aux corrections apportées par l'équipe espagnole, autrement dit, seule une erreur de « frappe » semble s'être glissée dans l'article de Heilmann.<sup>4</sup>

### I.3.4. Synthèse énantiosélective des aculéatines A et B (Chandrasekhar)

Très récemment, une équipe indienne<sup>107</sup> a mis au point une nouvelle synthèse énantiosélective des aculéatines A et B, plus courte et donnant de meilleurs rendements.

Le tétradécanal commercial est soumis à une réaction d'allylation énantiosélective (ee 98 % déterminé par CLHP chirale) puis à une réaction en un pot constituée d'une ozonolyse et d'une réaction de Wittig pour réaliser une homologation *n*+2. Après traitement de l'ester  $\delta$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -insaturé **20** par le benzaldéhyde, une réaction intramoléculaire de type oxa-Michael aboutit à la formation du deuxième centre asymétrique avec une bonne diastéréosélectivité (> 95:5, *syn:anti*). Après hydrolyse de la fonction ester et formation de l'amide de Weinreb correspondant, l'addition du 4-benzyloxyphénylacétylène **21** lithié fournit l'alkynone **22** attendue. Une hydrogénation catalytique entraîne alors la déprotection des fonctions benzyle, benzylidène et la réduction de la triple liaison ; le composé déprotégé subit alors

directement l'oxydation phénolique. Les aculéatines A et B sont isolées avec un rendement global de 15 % sur 8 étapes (ratio 2,5:1).



(i) (S,S)-I (10 % mol),  $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{CHCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^\circ\text{C}$  à  $0^\circ\text{C}$ , 86 % ; (ii) *a*- $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  puis  $\text{PPh}_3$ , *b*- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TA, 80 % sur deux étapes ; (iii)  $\text{PhCHO}$ , *t* $\text{BuOK}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 69 % ; (iv)  $\text{LiOH}$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1),  $0^\circ\text{C}$  à TA, 91 % ; (v)  $\text{NH}(\text{Me})(\text{OME})\cdot\text{HCl}$ , DCC,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  à TA, 90 % ; (vi) *n*- $\text{BuLi}$ , **21**, THF,  $-78^\circ\text{C}$  à  $-22^\circ\text{C}$ , 75 % ; (vii)  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{AcOEt}$ , TA ; (viii) PIFA, acétone/ $\text{H}_2\text{O}$ , (9:1), TA, 10 min, 52 % sur 2 étapes.

**Schéma II.7 :** Synthèse énantiosélective des aculéatines A et B

#### **I.4. Conclusion**

Afin d'établir une comparaison entre les différentes méthodes de synthèse décrites dans les paragraphes précédents, le nombre d'étapes ainsi que les rendements globaux en chaque diastéréoisomère ont été calculés. Les résultats sont présentés dans le tableau II.2.

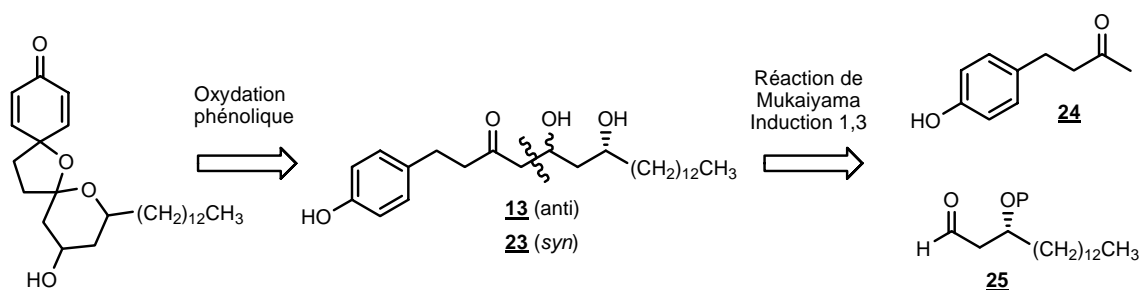
	Nombre d'étapes	Rendements globaux (%) des aculéatines			
		A	B	6-épi-D	D
Synthèse racémique – Wong	9	8,7	3,0	/	/
Synthèse racémique – Wong	9	/	/	3,0	2,1
Synthèse racémique – Baldwin <i>et al.</i>	10	/	/	8,0	3,5
Synthèse énantiosélective – Falomir <i>et al.</i>	10	6,5	1,2	/	/
Synthèse énantiosélective – Alvarez-Bercedo <i>et al.</i>	12	/	/	7,6	2,8
Synthèse énantiosélective – Chandrasekhar <i>et al.</i>	8	10,8	4,3	/	/

**Tableau II.2 :** Récapitulatif du nombre d'étapes et des rendements globaux obtenus pour chacune des aculéatines dans les différentes synthèses décrites

Dans le cadre de recherche sur les antipaludiques, étant donné les populations ciblées, il est primordial, afin de diminuer les coûts relatifs à la synthèse des molécules bioactives, de se focaliser sur des synthèses courtes et modulables des aculéatines et de leurs analogues. C'est ce que nous avons cherché à faire tout au long de nos travaux. Pour cela la stratégie visée s'appuie sur une synthèse

énantiomériquement pure des composés permettant une certaine flexibilité : à partir d'intermédiaires communs avancés de synthèse, nous voulons obtenir en peu d'étapes tous les composés de la famille des aculéatines.

Le schéma rétrosynthétique ci-dessous (schéma II.8) donne une vue générale du projet envisagé : l'étape d'oxydation phénolique restant inchangée, nous souhaiterions synthétiser individuellement les composés diol *syn* **23** et *anti* **13** directement à partir de la cétone **24** et de l'aldéhyde **25** par une réaction d'aldolisation de Mukaiyama. Cette réaction possède en effet des atouts particuliers : en plus d'engendrer la formation d'une liaison carbone-carbone, elle permet la création simultanée d'un centre asymétrique de façon contrôlée. En particulier, nous souhaiterions influencer la diastéréosélectivité de la réaction de Mukaiyama par une induction de type 1,3. Un des avantages majeurs de cette voie de synthèse, si elle se révèle réalisable, est la possibilité d'obtenir rapidement différents analogues en conservant la même stratégie et en ne modifiant que les substrats **24** et **25** de départ.



**Schéma II.8 :** Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse énantiosélective des aculéatines

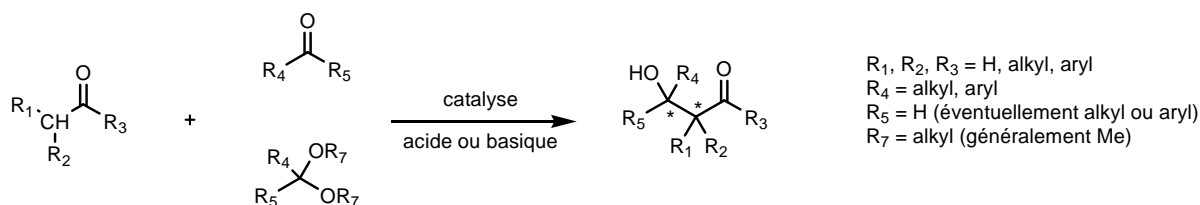
Afin que notre synthèse puisse s'accorder aux objectifs fixés, il est essentiel de pouvoir contrôler la stéréosélectivité obtenue lors de l'étape d'aldolisation et, dans une moindre mesure, voir les différentes optimisations possibles lors de l'étape finale d'oxydation phénolique permettant d'améliorer à la fois les rendements de synthèse et les diastéréosélectivités.

Dans le paragraphe suivant, toute la partie bibliographique concernant les inductions dans la réaction d'aldolisation sera donc présentée.

## II. Réactions d'aldolisation, réaction de Mukaiyama

### II.1. Introduction et généralités

Les réactions d'aldolisation ou de condensation aldolique (schéma II.9) sont très fréquemment utilisées en chimie organique et motivent de nombreuses recherches. En effet, elles permettent, simultanément à la formation d'une liaison carbone-carbone, de créer jusqu'à deux centres chiraux, idéalement de façon contrôlée. Au cours de ces réactions, on assiste à une addition nucléophile d'un composé carbonyle énolisable sur une autre fonction carbonyle. Généralement, il s'agit d'une fonction aldéhyde, pouvant éventuellement être masquée sous forme d'acétal, ou plus rarement d'une fonction cétone. Le produit obtenu à l'issue de cette réaction est un  $\beta$ -hydroxycarbone ou aldol. Un catalyseur est ici nécessaire pour promouvoir l'aldolisation, la catalyse étant réalisée en milieu acide ou basique.



*Schéma II.9 : Réaction d'aldolisation, équation bilan générale*

Très utilisée en synthèse totale, il est fondamental que les conditions de réaction soient assez douces pour tolérer de nombreux groupements fonctionnels plus ou moins complexes et sensibles. De même, en ce qui concerne la synthèse de produit naturel, la stéréosélectivité de la réaction constitue un critère primordial. C'est pour ces différentes raisons que ces réactions ont rapidement évoluées vers la formation d'énolates métalliques. Dans les 30 dernières années, de nombreux métaux ont été étudiés, et bien que de nombreux progrès aient été réalisés concernant les points abordés ci-dessus, diverses réactions secondaires (dimérisation, polymérisation, auto-condensation, déshydratation de l'aldol...) persistent dans les conditions basiques utilisées. L'apparition des énolates de lithium a permis de résoudre un certain nombre de problèmes, tandis que les énolates de bore (1971), les énol-silylés (1973) et les énolates d'étain (1982) décrits par Mukaiyama<sup>112</sup> ont permis d'aborder plus en avant les problèmes de régio et stéréosélectivités.

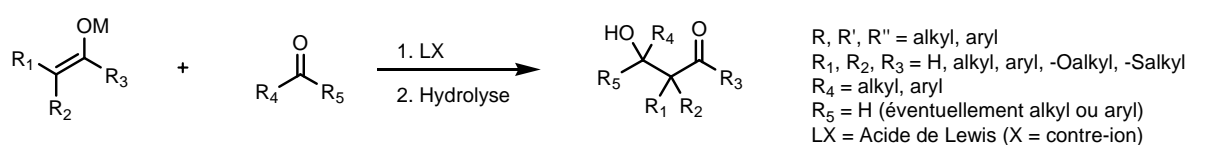
La réaction d'aldolisation faisant intervenir les énosilylés comme espèce nucléophile est connue sous le nom de réaction d'aldolisation de Mukaiyama. Cette réaction fait intervenir des espèces relativement stables : certains énosilylés peuvent être purifiés par colonne chromatographique. Depuis la découverte de la réaction de Mukaiyama, de nombreux promoteurs et catalyseurs (mono ou multivalent,



neutre ou cationique) ont été développés pour cette réaction :  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , ions fluorures,<sup>113</sup> dérivés d'aluminium,<sup>114</sup> sels de trityle,<sup>115</sup> TMSOTf,  $\text{BiCl}_3$ ,<sup>116</sup>  $\text{SmI}_2$ ,<sup>117</sup>  $\text{InCl}_3$ ,<sup>118</sup> complexes d'ytterbium, de lanthanides,<sup>119</sup> de zirconium,<sup>120</sup> iode...<sup>121</sup> Une des plus importantes avancées dans le domaine reste cependant l'apparition d'acides de Lewis chiraux permettant la réalisation de réactions énantiosélectives. Par la suite, nous détaillerons essentiellement la réaction de Mukaiyama et les réactions faisant intervenir les énolates de bore.

D'un point de vue mécanistique, étant donné le nombre de catalyseurs acide de Lewis (AL) développés pour ces réactions et les différentes conditions opératoires mises en œuvre, plusieurs mécanismes envisageables sont décrits dans la littérature (schéma II.10). Deux cas principaux peuvent effectivement se présenter.

Après activation de la fonction carbonyle par l'acide de Lewis et attaque nucléophile de l'entité formée par l'énolate, il est généralement admis qu'un échange métal/AL est nécessaire afin de régénérer ce dernier (voie 1). L'espèce catalytique intervenant dans la suite du mécanisme est bien l'acide de Lewis. Cependant, dans le cas de la réaction de Mukaiyama, d'autres auteurs<sup>122</sup> présentent un mécanisme selon lequel, l'acide de Lewis initialement introduit ne sert que d'initiateur à la réaction : dans ce cas, la véritable espèce catalytique intervenant est le cation silicium (voie 2). La première caractérisation d'énolate de titane a été réalisée en 1994 par Cozzi<sup>123</sup> et son équipe.



Si  $M = -\text{SiRR}'\text{R}''$  : réaction de Mukaiyama

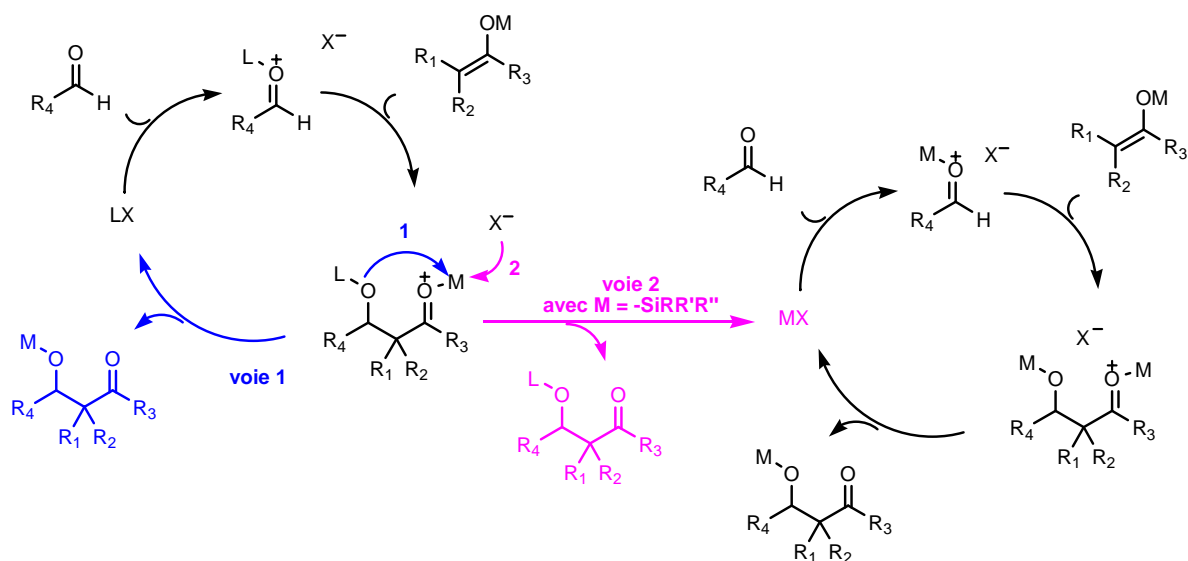


Schéma II.10 : Différents mécanismes envisagés pour la réaction de Mukaiyama

Compte tenu de l'existence possible de ces deux principaux mécanismes réactionnels, l'importance de l'étape de transfert de l'espèce métallique est essentielle dans le cas de réaction asymétrique. En effet, lorsque les AL utilisés font intervenir des ligands chiraux, un environnement asymétrique est créé autour de l'électrophile : l'attaque nucléophile a alors lieu sur la face la moins encombrée. Or, dans le cas où la régénération du catalyseur acide de Lewis n'a pas lieu, l'espèce catalytique intervenant par la suite (un cation silylé dans le cas de la réaction de Mukaiyama) favorise une voie achirale, diminuant alors la sélectivité de la réaction. Le choix de l'AL chiral est donc crucial : il doit à la fois permettre une liaison importante avec l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle pour transmettre de façon efficace sa chiralité, mais en même temps, la liaison formée avec l'alcoolate résultant de l'addition doit être assez faible pour que l'échange ait lieu.

L'isolement ou la détection de composés particuliers au cours des réactions a permis à certains auteurs de proposer des mécanismes différents. En 1993, Mikami<sup>124</sup> présente un mécanisme de type ène pour la réaction de Mukaiyama catalysée par un dérivé du titane (schéma II.11). Ellis<sup>125</sup> décrit en 1998 la formation d'un oxétane en présence de certains complexes à base de lanthanide ou de zinc. Lorsque le transfert du groupement silylé n'est pas favorable d'un point de vue cinétique, l'ion carbénium formé intermédiairement peut être piégé intramoléculairement. Concernant l'activation de la réaction de Mukaiyama par les ions fluorures, Denmark<sup>113,126</sup> propose quant à lui un mécanisme pouvant faire intervenir soit un énolate « nu » soit un fluorosiliconate pentacoordiné. Dans le cas où l'acide de Lewis est constitué par des dérivés silylés, Hiraiwa<sup>127</sup> et son équipe ont mis en évidence l'importance des ligands du silicium : ils ont pu montrer que d'autres alternatives à celles présentées dans le schéma II.10 pouvaient intervenir.

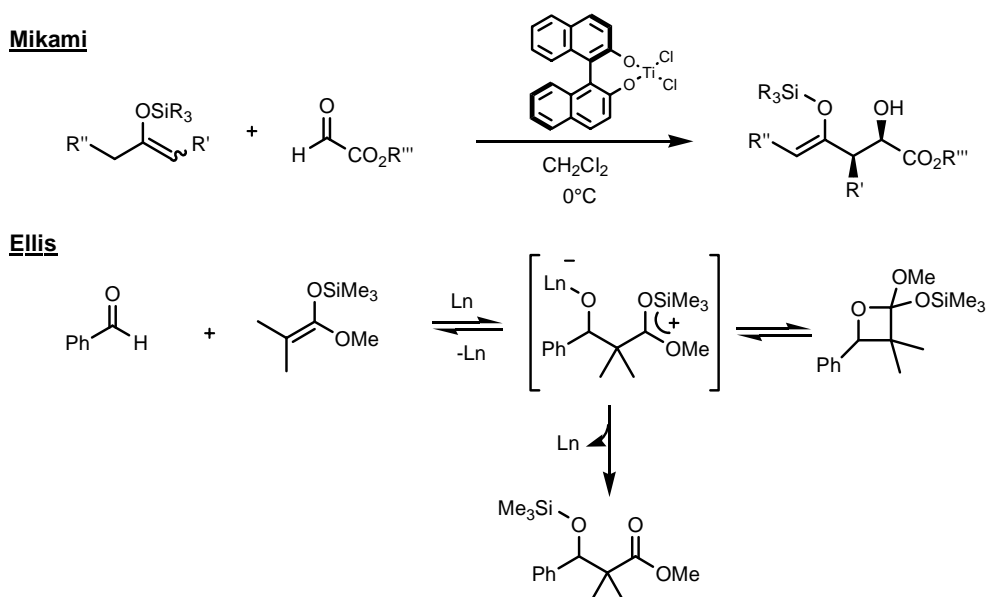


Schéma II.11 : Autres possibilités de mécanisme pour la réaction de Mukaiyama

Les recherches actuelles concernant ces réactions d'aldolisation, et en particulier les réactions de Mukaiyama, sont orientées vers de nombreuses approches.

Que ce soit d'un point de vue économique, environnemental et/ou pratique, il est nécessaire dans un premier temps de développer des acides de Lewis utilisables en quantité catalytique et non plus stoechiométrique. Idéalement, ces catalyseurs devraient pouvoir être récupérés et recyclés : certaines équipes développent à ce propos des catalyseurs supportés. En 1997, Yu<sup>128</sup> et son équipe utilisent des cations lanthanides supportés sur des résines échangeuses d'ions (schéma II.12). D'autres groupes privilégient l'emploi d'argiles ou de silices mésoporeuses comme acide de Lewis. En 2003, Ishitani<sup>129</sup> met en évidence la plus grande réactivité des acétals (comparés aux aldéhydes) dans la réaction de Mukaiyama en présence de MCM-41, une silice mésoporeuse possédant une grande surface homogène. Afin de pouvoir réaliser des réactions asymétriques, Itsuno<sup>130</sup> et son équipe synthétisent en 2005 un catalyseur polymérique de type oxazaborolidinone. En plus d'être facilement recyclable, une filtration suffit, ce catalyseur a permis aux auteurs d'obtenir de bons excès énantiomériques.

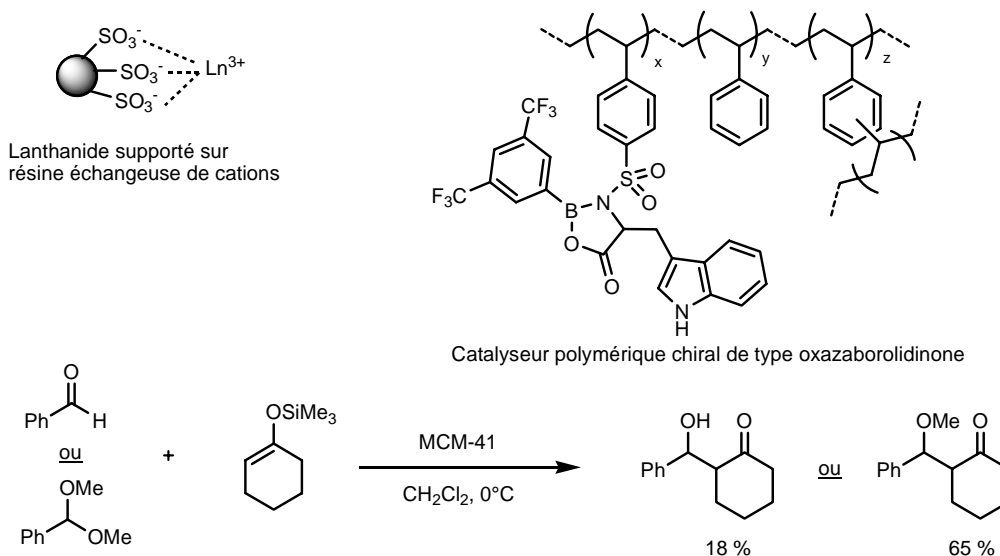


Schéma II.12 : Catalyseurs supportés développés pour la réaction de Mukaiyama

Dans le même objectif d'orientation vers la chimie verte, la conception de catalyseurs actifs en milieu aqueux<sup>131,132,133</sup> concentre de nombreuses recherches. Dans ce dernier cas, l'utilisation de conditions strictement aqueuses, c'est-à-dire sans ajout de solvant organique (alcool ou THF) peut nécessiter l'étude et la conception de surfactants<sup>134,135,136</sup> (schéma II.13).

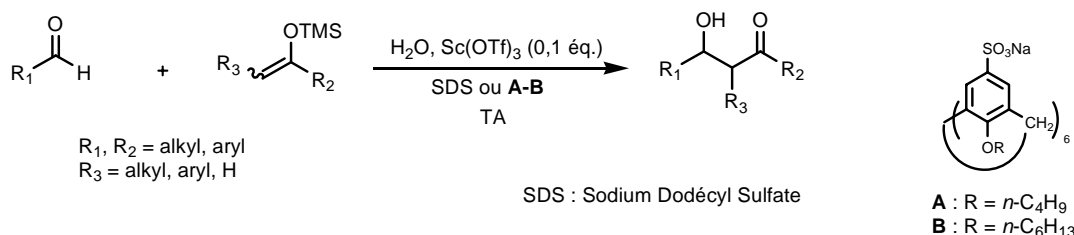


Schéma II.13 : Réaction de Mukaiyama en milieu aqueux

Enfin, toujours d'un point de vue environnemental, mais également dans un souci de simplification des protocoles expérimentaux (traitements et purification), de plus en plus d'auteurs présentent des réactions d'aldolisation en phase liquide ionique,<sup>137,138</sup> en phase fluorée,<sup>139,140</sup> en fluide supercritique<sup>141</sup> ou voire sans aucun solvant.<sup>142,143</sup>

D'un point de vue synthèse proprement dite, un intérêt tout particulier est apporté à la sélectivité des réactions, en terme de chimiosélectivité,<sup>144,145</sup> d'énantiosélectivité<sup>146,147,148</sup> et/ou de diastéréosélectivité (ce dernier point sera largement développé dans la partie suivante). Comme nous l'avons évoqué précédemment, de nombreux catalyseurs acide de Lewis chiraux ont été développés dans le cadre de ces réactions asymétriques.

Un autre point particulièrement intéressant, et qui focalise de nombreuses recherches, concerne le développement de réactions directes<sup>149,150,151</sup> d'aldolisation, entre un aldéhyde et une cétone, sans préformation préalable de l'énolsilylé. Ceci permettrait, en plus de simplifier les synthèses, d'obtenir des réactions plus générales. En effet, un des problèmes majeurs lors de la synthèse des énolsilylés reste, dans certains cas, leur difficile purification en raison de leur stabilité relative. Le principe de réaction directe s'inspire des réactions de type enzymatiques,<sup>152</sup> faisant intervenir soit des aldolases, soit des anticorps catalytiques. Certaines équipes ont donc, par mimétisme, développé des catalyseurs possédant deux sites actifs : il s'agit la plupart du temps de catalyseurs chimiques chiraux possédant à la fois des propriétés d'acide et de base de Lewis (ou Brönsted), ou de petites molécules organiques,<sup>153</sup> telle que la proline. En 1997, Shibasaki<sup>154</sup> et son équipe présentent un nouveau catalyseur efficace en terme de rendement et d'énantiosélectivité (schéma II.14) : ce complexe hétérodimétallique comporte un atome central de type lanthanide agissant comme acide de Lewis et des unités binaphtoxyde de lithium agissant comme base de Brönsted.

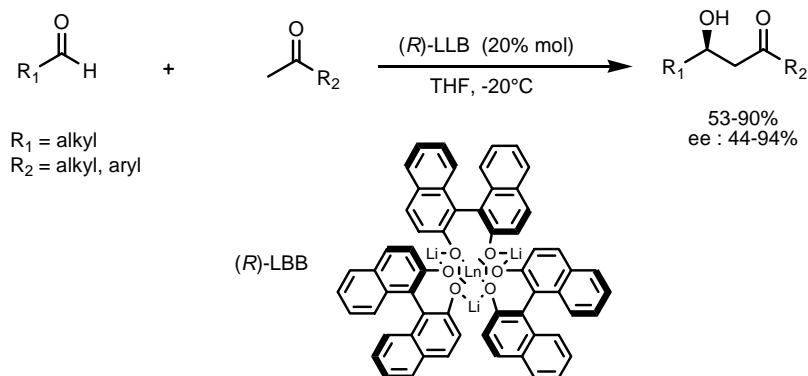


Schéma II.14 : Réaction d'aldolisation directe

## II.2. Les réactions d'aldolisation diastéréosélective simple

Dans cette partie, nous nous attacherons essentiellement à développer les réactions d'induction asymétrique, c'est-à-dire les réactions d'aldolisation faisant intervenir un substrat chiral (que ce soit l'aldéhyde ou l'énolsilylé). Les réactions diastéréosélectives faisant intervenir une copule chirale ne seront donc pas abordées par la suite, de même, les réactions impliquant des métaux chiraux pour la formation d'un énolate intermédiairement chiral ne font pas l'objet de cette partie bibliographique (schéma II.15).

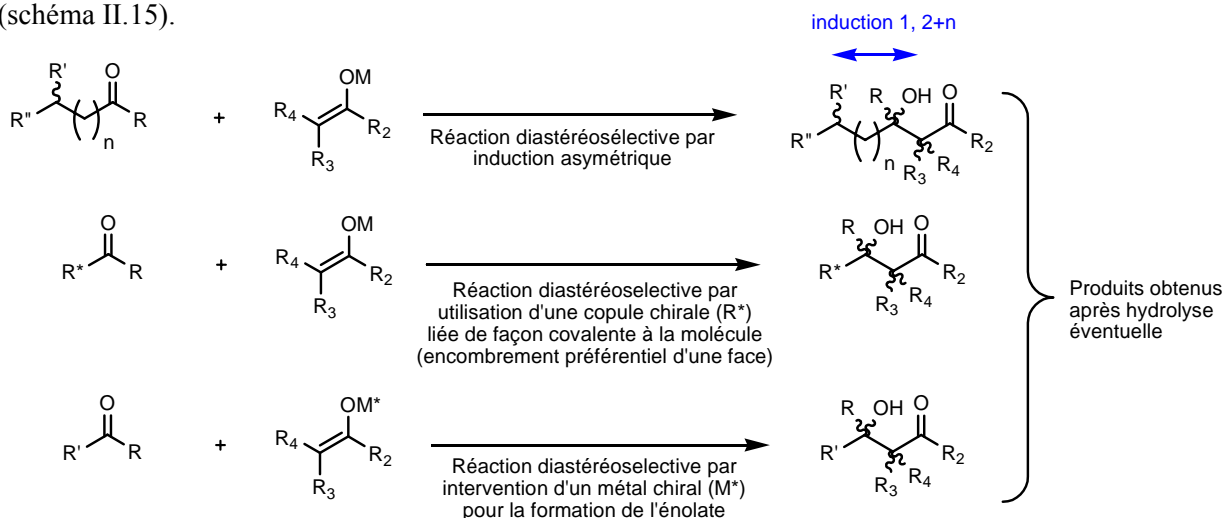


Schéma II.15 : Les différents processus diastéréosélectifs

En ce qui concerne les différentes inductions répertoriées à ce jour, nous mettrons l'accent principalement sur les deux inductions impliquées dans notre projet pour la synthèse de motifs diol 1,3-*syn* ou *anti* non substitués, à savoir les inductions 1,3 et 1,5, après avoir rapidement abordé la question des inductions 1,2.

### II.2.1. Les inductions asymétriques 1,2

Les inductions asymétriques 1,2 interviennent lors de l'addition diastéréosélective d'un nucléophile sur des composés carbonylés chiraux, et plus précisément, sur les aldéhydes ou cétones possédant un centre chiral en position  $\alpha$ , et donc deux faces  $\pi$  diastéréotopiques.

L'interprétation et la prévision de ces inductions asymétriques de type 1,2 font généralement intervenir les modèles de Cram<sup>155</sup> (1952), de Karabatsos<sup>156</sup> (1967) et de Felkin-Anh<sup>157,158</sup> (1968). Afin de justifier son modèle, Cram s'appuie sur 3 règles (schéma II.16) :

- ✓ une approche stérique. L'état de transition de ces réactions est supposé être précoce puisqu'elles s'effectuent rapidement et avec un fort dégagement thermique ; cet état de transition est donc

proche en énergie de l'état initial et il est possible de raisonner sur les conformations favorisées de cet état. Les conformations prépondérantes sont celles où le groupement le plus encombrant sera dans le plan et à l'opposé du carbonyle.

- ✓ intervention d'un modèle de chélation. S'il existe, sur le carbone adjacent à l'aldéhyde un groupement coordinant, la conformation préférentielle sera celle permettant la chélation : le carbonyle et le groupement chélatant seront éclipsés (en projection de Newman) afin qu'il n'y ait qu'un seul plan de coordination avec le ligand.
- ✓ intervention d'un modèle dipolaire ou de Cornforth. Dans le cas où le carbone chiral possède un groupement fortement polarisé, la conformation favorisée est celle pour laquelle les deux moments dipolaires seront opposés, mais dans le même plan, afin de minimiser le moment dipolaire global.

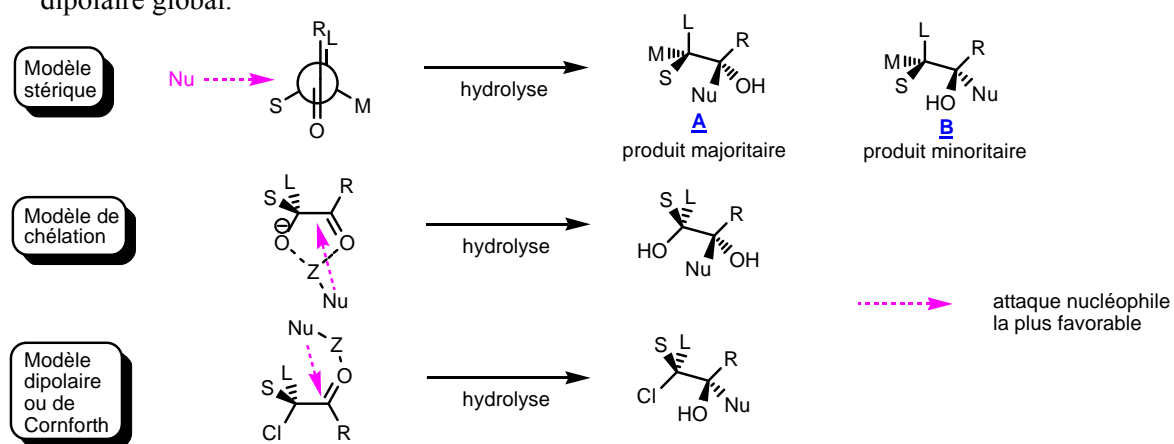


Schéma II.16 : Règles et modèle de Cram

Un peu plus tard Karabatsos, après avoir noté certaines limitations du modèle de Cram, reprend ce dernier, mais en se focalisant sur l'approche stérique (schéma II.17). Connaissant les conformations d'énergie minimum pour les aldéhydes et les cétones, à savoir celles où un des substituants est éclipsé par le carbonyle, Karabatsos détermine les produits majoritaires et minoritaires attendus.

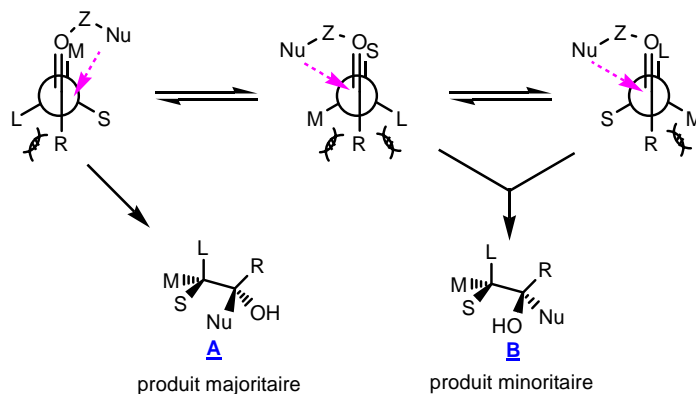
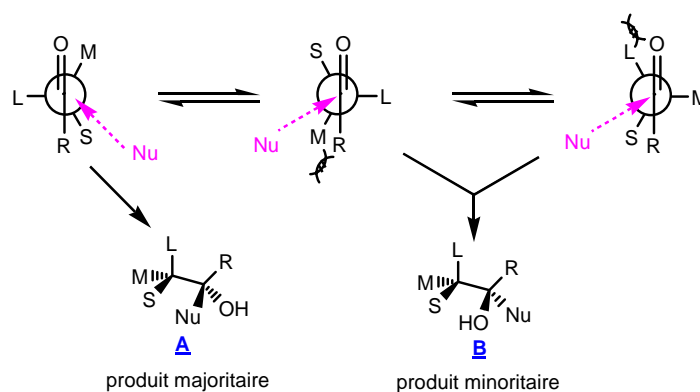


Schéma II.17 : Modèle de Karabatsos

Le modèle de Felkin-Anh (schéma II.18), toujours utilisé, reprend l'approche précédente mais sur des bases orbitales. Des calculs de stabilité ont montré que le rotamère thermodynamiquement le plus stable est tel que le groupement L (non pas le plus encombré stériquement, mais celui possédant l'orbitale  $\sigma^*$  la plus basse en énergie) est perpendiculaire à la liaison C=O. En réalité, l'attaque nucléophile, souvent représentée à l'opposé de L, s'effectue dans l'orbitale  $\pi^*$  de la fonction carbonyle, c'est-à-dire avec un angle supérieur à  $90^\circ$  (environ  $115-120^\circ$ , trajectoire de Dunitz-Bürgi). L'avantage de ce dernier modèle est donc de prendre en compte les effets stériques du groupement R du carbonyle (R = H pour les aldéhydes), par contre, les interactions de l'oxygène de la fonction carbonyle avec les substituants S et M ne sont pas prises en compte : la stéréodifférenciation résulte donc des interactions gauche entre les groupements R/S et R/M.



**Schéma II.18** : Modèle de Felkin-Anh

En 1987, Lodge<sup>159</sup> et son équipe ont évalué les deux derniers modèles, d'un point de vue expérimental, sur des structures pour lesquelles ils pouvaient différencier les effets stériques et orbitales. Leur conclusion valide le modèle de Felkin pour les inductions asymétriques 1,2. Cependant, les auteurs notent que les effets stériques et électroniques peuvent se contrebalancer l'un l'autre. Ils déduisent de leur travaux une série de substituants « L » permettant une prévision qualitative des résultats : MeO > *t*-Bu > Ph > *i*-Pr > Et > Me > H. De même, afin de confirmer le modèle de Felkin-Anh, des calculs *ab initio* ont été effectués par Houk<sup>160</sup> et son équipe.

Finalement, compte tenu du modèle, il est prévisible que l'induction asymétrique 1,2 sera d'autant meilleure que l'encombrement stérique du nucléophile sera importante.

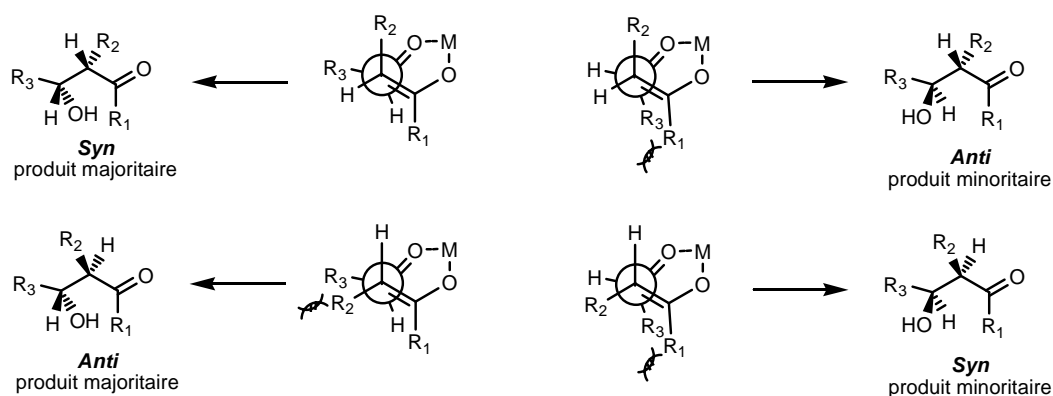
Ces modèles, seuls, peuvent être utilisés dans le cas d'addition d'énolates terminaux. Cependant lorsque les énolates présentent des substituants en  $\alpha$  de la liaison C—O, il faut tenir compte d'un autre modèle afin de prévoir la stéréochimie de la molécule finale : il s'agit du modèle de Zimmerman-Traxler qui permet d'établir un lien entre la stéréochimie (*Z* ou *E*) de l'énolate prochiral à faces énantiotopes et

celle du produit final (schéma II.19). Ce modèle est applicable lorsqu'on se trouve dans des conditions de contrôle cinétique, c'est-à-dire :

- formation irréversible de l'énolate (la base utilisée doit être suffisamment forte pour que son acide conjugué ne reprotone pas l'énolate, le solvant utilisé doit être aprotique, le substrat carbonylé ne doit pas être en excès) ;
- la température du milieu réactionnel doit rester suffisamment basse car l'adduit à tendance à se redissocier (rétro-aldol).

Lorsque l'ensemble de ces conditions est respecté, la diastéréosélectivité de la réaction peut-être déterminée par le modèle de Zimmerman-Traxler. Ce modèle repose sur 3 facteurs :

- la géométrie de l'état de transition (une forme chaise déformée généralement) ;
- la stéréochimie initiale de l'énolate (*Z* ou *E*) ;
- la topicité d'attaque de l'énolate sur l'aldéhyde (*Re* sur *Re'* ou *Re* sur *Si'*).



Globalement, ce modèle permet de mettre en évidence l'importance de la géométrie des énolates dans la stéréochimie des produits obtenus : les énolates *E* donnent généralement lieu à une diastéréosélectivité supérieure à celle des énolates de configuration *Z*.

L'ensemble des modèles cités ci-dessus permettent d'interpréter la plupart des diastéréosélectivités observées expérimentalement. Cependant lorsque des phénomènes de chélation sont possibles (notamment entre l'acide de Lewis et différents hétéroatomes), ces effets peuvent être non négligeables : la géométrie inverse à celle attendue peut être observée. En outre, d'autres modèles, tels que ceux faisant intervenir des états de transition ouverts sont également utilisés. Mahrwald,<sup>161</sup> dans une revue de 1999, utilise de tels modèles pour décrire les effets de la chélation (schéma II.20).



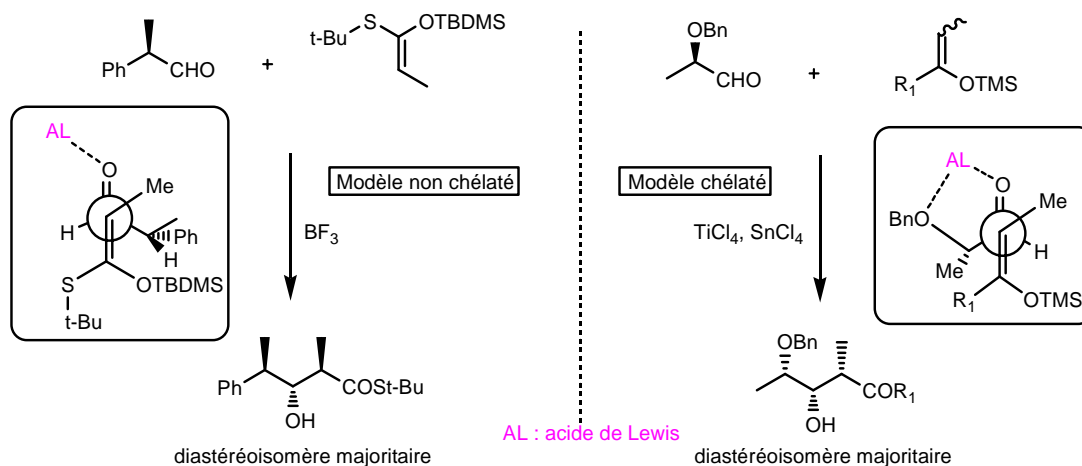


Schéma II.20 : Diastéroselectivité inversée par chélation

Kiyokaa<sup>162</sup> et son équipe ont développé une méthode efficace pour obtenir, de façon complètement contrôlée et divergente une série de chaîne polypropionate (schéma II.21) pouvant se révéler fort intéressante pour la synthèse de produits naturels de type polycétides. De nouveau, l'expérience confirme la théorie.

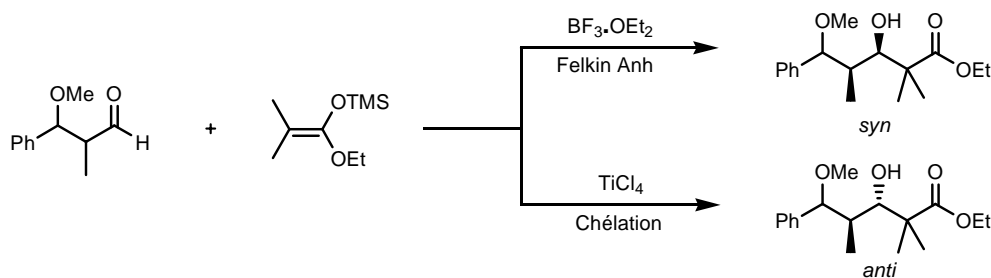


Schéma II.21 : Diastéroselectivité de type Felkin-Anh ou par chélation

De nombreuses synthèses<sup>163</sup> utilisent des inductions asymétriques 1,2 et les résultats expérimentaux montrent que les différents modèles présentés précédemment peuvent expliquer dans la grande majorité des cas les diastéroselectivités obtenues. Nous reviendrons un peu plus tard sur ces inductions, lorsque nous aborderons un paragraphe plus général concernant la double diastérodiférenciation (cf. II.3.), une notion importante permettant d'évaluer la prépondérance de certains facteurs lors de réactions sur des substrats possédant plusieurs stéréocentres.

### II.2.2. Les inductions asymétriques 1,3

Dans un souci de contrôle de la diastéroselectivité par le substrat, ce qui évite bien souvent l'utilisation d'une copule chirale dans des proportions stoechiométriques, les réactions d'induction asymétrique 1,3 les plus courantes font intervenir des aldéhydes  $\beta$  substitués. Dans un premier temps, nous n'aborderons que les cas simples où l'aldéhyde considéré ne porte pas de substituant en position  $\alpha$ .

Les inductions asymétriques de type 1,3 sont principalement utilisées pour la synthèse de structures diol 1,3 (ou polyol lors de synthèses itératives) : dans ce cas particulier, le groupement chiral positionné en  $\beta$  de l'aldéhyde est un alcool protégé. Des études systématiques ont été réalisées par Evans<sup>164,165</sup> et ses collaborateurs, notamment pour la mise en évidence de l'influence de ce groupement protecteur sur la sélectivité de la réaction. Les auteurs ont également proposé des modèles pouvant expliquer les résultats obtenus. Deux cas peuvent d'ores et déjà être différenciés suivant la possibilité de formation d'un état de transition cyclique ou non.

Dès 1983, Reetz<sup>166</sup> et son équipe mettent en évidence la formation d'un état chélaté expliquant à la fois la sélectivité préférentielle pour les composés de stéréochimie *anti* et les bons excès diastéréoisomériques obtenus. En effet, la formation d'un cycle à 6 chaînons par chélation d'un acide de Lewis à base de titane sur les atomes d'oxygène de l'aldéhyde et du groupement  $\beta$ -alkoxy favorise l'état de transition de type chaise aboutissant au composé *anti* (schéma II.22). L'existence d'un tel état de transition présuppose non seulement l'existence d'un hétéroatome protégé permettant une telle chélation, mais également l'utilisation d'un acide de Lewis possédant au minimum deux sites de coordination. Or, de bons résultats d'induction asymétrique ont également été obtenus dans le cadre de l'emploi d'acide de Lewis monodenté ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) : un autre modèle non cyclique est présenté en 1984 par Reetz dans le cadre d'une réaction entre un allylsilane et un aldéhyde  $\beta$  substitué. Il s'agit en fait d'une extension du modèle dipolaire de Cram, appliqué ici aux inductions 1,3.

Plus récemment, Evans<sup>165</sup> modifie le modèle non chélaté de Reetz afin d'expliquer l'importance de certaines interactions (schéma II.22). Ce modèle, visant à minimiser les interactions électrostatiques, dipolaires ainsi que les répulsions stériques entre les différents substituants et la fonction carbonyle de l'aldéhyde, reprend les conformations décrites pour le modèle de Felkin-Anh.

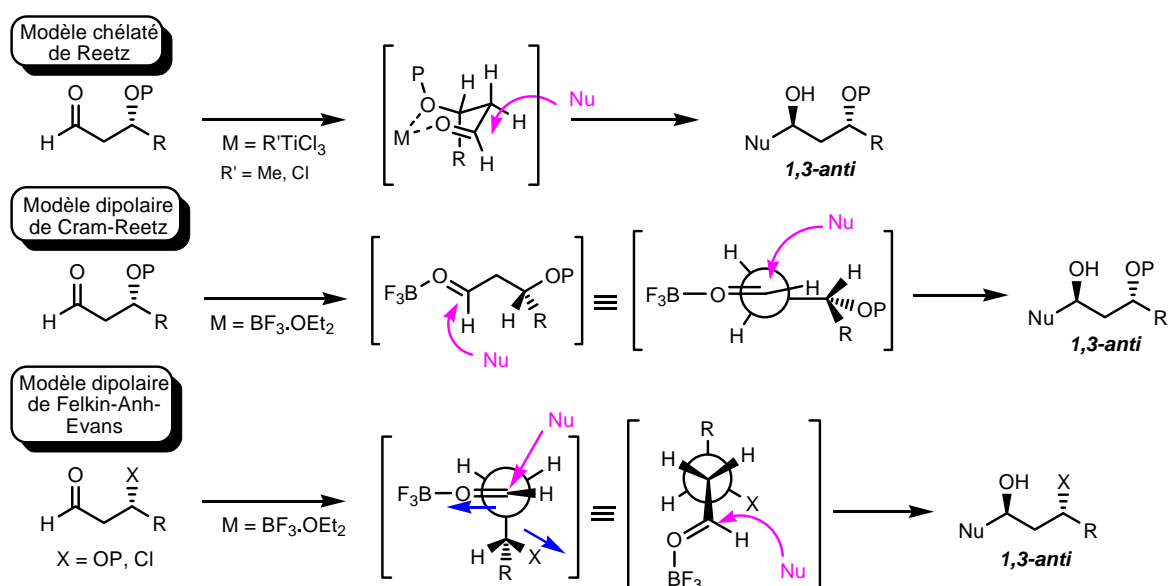
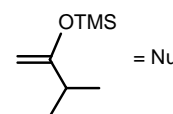


Schéma II.22 : Modèles de Reetz et Evans : diastéroselectivité des inductions 1,3

Finalement, le dernier modèle exposé par Evans semble en parfaite corrélation avec les résultats expérimentaux obtenus. Il est, à partir de ce modèle, prévisible que l'encombrement stérique du groupement R jouera un rôle essentiel : pour un groupement X donné, plus R sera encombrant et meilleure sera l'induction (entrées 1, 2 et 3, 4, tableau II.3). De la même façon, le caractère dipolaire du substituant X semble essentiel : son remplacement par un groupement méthyle (entrée 5) fait perdre toute induction. Le positionnement du groupement X dans le modèle ci-dessus est important : il doit être tel que les moments dipolaires des liaisons C=O et C—X soit opposés.

	R	X	Anti : Syn (Rendement, %)
1	<i>i</i> -Pr	OPMB	92 : 8 (91)
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OPMB	81 : 19 (87)
3	<i>i</i> -Pr	OTBDMS	80 : 20 (84)
4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OTBDMS	73 : 27 (90)
5	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Me	58 : 42

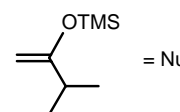


**Tableau II.3 :** Influence de l'encombrement du groupement R (d'après Evans<sup>165</sup>)

Contrairement aux modèles exposés précédemment, notamment celui de Cram-Reetz et celui de Felkin-Anh, Evans met ici en avant l'importance des interactions intramoléculaires, interactions qu'il considère comme plus importantes que celles pouvant intervenir entre l'aldéhyde et le nucléophile.

Enfin, au cours des études systématiques d'Evans, celui-ci a pu comparer les inductions obtenues en présence de différents acides de Lewis. Les résultats montrent effectivement que le stéréoisomère formé préférentiellement est toujours le composé *anti* (tableau II.4). Contrairement au cas de l'induction 1,2 où la sélectivité peut être inversée par utilisation d'un acide de Lewis chélatant ou non, l'induction 1,3 n'est pas sensible, comme le montre les modèles du schéma II.22, à cette caractéristique. Par contre, les différents énolates ne sont pas équivalents : les meilleurs résultats sont obtenus pour la réaction de Mukaiyama catalysée par BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, tandis que les énolates de lithium ne donnent qu'une induction moyenne (avec ici une forte sensibilité à l'encombrement stérique). Les énolates de bore ne semblent pas ici favoriser une quelconque induction (entrée 4).

	Acide de Lewis	R = <i>i</i> -Pr, X = OPMB Anti : Syn (rendement, %)	R = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph, X = OPMB Anti : Syn (rendement, %)
1	TMS/BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	92 : 8 (91)	81 : 19 (87)
2	Li	71 : 29 (100)	53 : 47 (94)
3	TiCl <sub>4</sub>	60 : 40 (98)	58 : 42 (84)
4	9-BBN	42 : 58 (82)	44 : 56 (77)



**Tableau II.4 :** Influence de l'acide de Lewis sur l'induction 1,3 (d'après Evans<sup>164,165</sup>)

Les réactions d'induction asymétrique sont très recherchées pour la synthèse de produits naturels complexes. Les inductions 1,3 ont été utilisées par exemple pour la synthèse de la bryostatine<sup>167</sup> (schéma II.23) ou d'analogues<sup>168</sup> de ce macrocycle marin. Dans la synthèse de la bryostatine, les auteurs utilisent un énolate de lithium pour obtenir le composé *anti* désiré par contrôle par chélation.

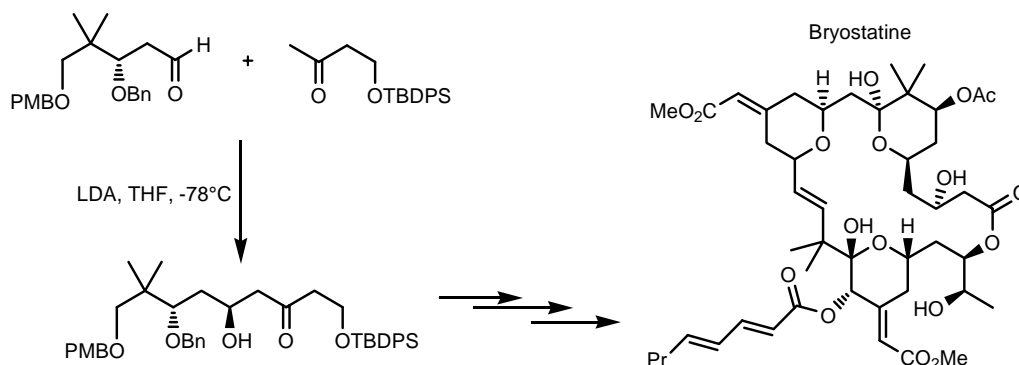


Schéma II.23 : Utilisation des inductions 1,3 : synthèse totale de la bryostatine

En 2000, Yokokawa<sup>169170</sup> et son équipe ont également utilisé cette étape d'induction diastéréosélective pour la synthèse de la (-)-hennoxazole A (schéma II.24), un produit isolé d'une éponge marine. L'étape de construction des diols 1,3-*anti* est réalisée en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  : les auteurs ont obtenu le produit attendu avec 89 % de rendement et une bonne diastéréosélectivité (88:12)

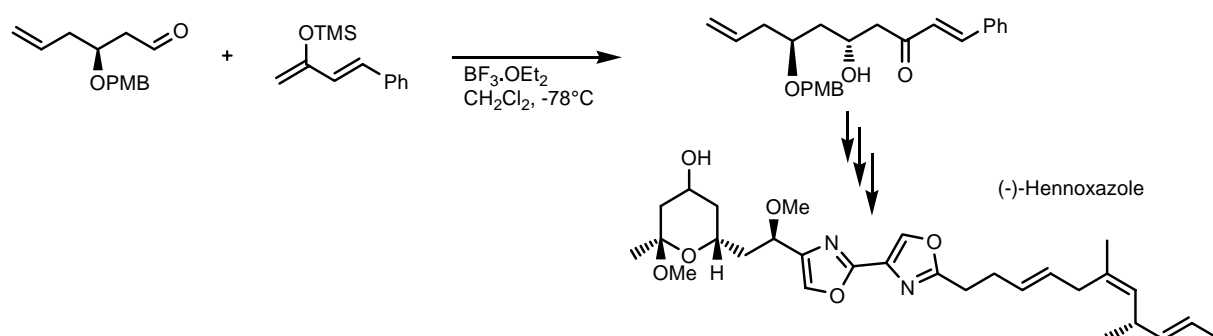


Schéma II.24 : Utilisation des inductions 1,3 : synthèse totale de la (-)-hennoxazole

Concernant les inductions 1,3-*syn*, elles sont très peu décrites dans la littérature. En réalité, pour obtenir les motifs diol 1,3-*syn*, il semble nécessaire de passer par des synthèses asymétriques faisant intervenir des quantités stoechiométriques d'inducteurs chiraux, notamment des énolates de métaux chiraux<sup>171</sup> (schéma II.25).

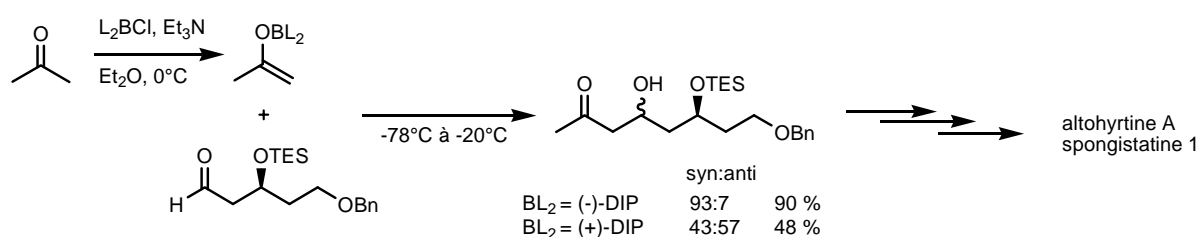


Schéma II.25 : Obtention des diols 1,3-*syn* par formation des énolates de bore chiraux

Seul un exemple d'induction asymétrique 1,3-*syn* a été relevé dans la littérature (schéma II.26). En 2001, Jiang<sup>172</sup> et son équipe synthétise la kurzilactone, un produit naturel isolé des feuilles de *Cryptocarya kurzii* possédant des propriétés cytotoxiques. Une des étapes clés de la synthèse réside en une réaction de couplage entre l'aldéhyde **26** et l'acétoacétate d'éthyle en présence de NaH et de *n*-BuLi. Le diol *syn* est obtenu majoritairement mais avec un ratio *syn:anti* faible, seulement 1,7:1.

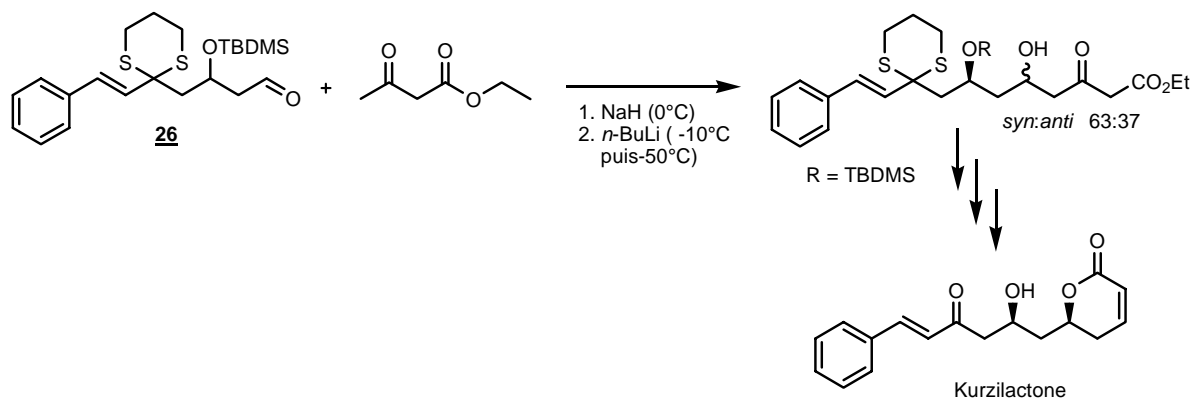


Schéma II.26 : Les inductions 1,3-*syn* : synthèse de la kurzilactone

### II.2.3. Les inductions asymétriques 1,5

Nous avons vu précédemment l'intérêt des inductions asymétriques 1,3 pour la synthèse de motifs diol 1,3 ou polyol 1,3. Dans un contexte semblable, les inductions asymétriques 1,5 se révèlent d'un intérêt tout particulier. En 1996 et 1997, Paterson<sup>173</sup> et Evans<sup>174,175</sup> présentent, quasi simultanément, leurs premiers résultats concernant ces inductions. Contrairement au cas précédent où la chiralité était portée par le composé carbonylé, ici, le centre asymétrique est situé en position  $\beta$  de la cétone énolisable ou de l'énolate (schéma II.27). Tout comme dans le cas précédent, les études de ces deux auteurs portent sur des composés  $\beta$ -alkoxy dont les effets électroniques peuvent favoriser la différenciation des deux faces de l'énolate. Les effets électroniques semblent ici avoir une importance considérable puisque, dans son étude, Evans a mis en jeu des groupements stériquement équivalents ( $-\text{OCH}_2\text{Ar}$  et  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ).

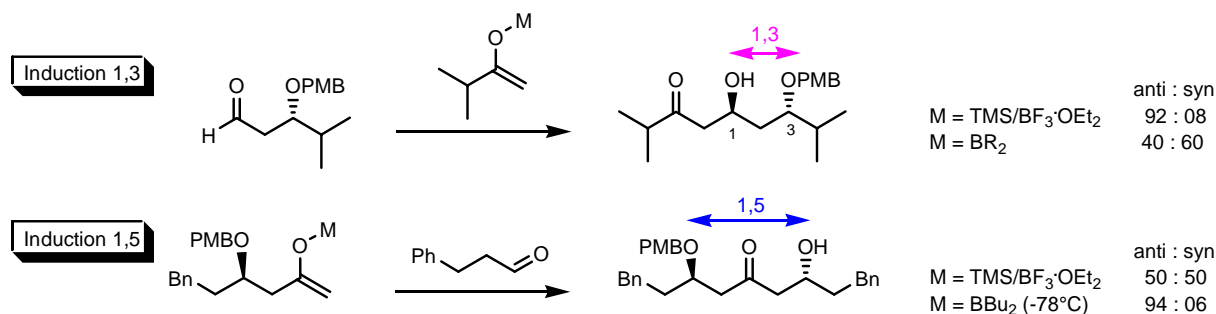
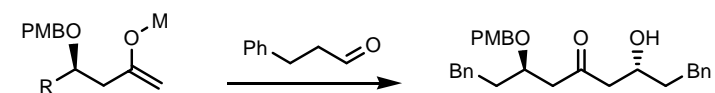


Schéma II.27 : Les inductions 1,3 et 1,5 (Evans<sup>174</sup>)

Cinq facteurs de sélectivité ont pu être mis en évidence au cours des études menées par Evans et Paterson (tableau II.5). Tout d'abord, la nature du métal intervenant dans la formation de l'énolate revêt un caractère important : les meilleurs résultats ont été obtenus avec les dérivés borés (entrées 3 à 8). En présence d'acide de Lewis (entrées 1 et 2), les résultats d'induction asymétrique sont très médiocres, même dans le cas où une chélation intramoléculaire est possible entre le métal et l'hétéroatome du substituant en  $\beta$  (cas du Li). Le niveau d'induction asymétrique est également fortement corrélé à l'encombrement stérique de l'aldéhyde : Paterson montre que la sélectivité augmente lorsqu'on passe de l'acétaldéhyde à l'isobutyraldéhyde (entrées 4 et 7). Un autre facteur non négligeable est la température : Evans note qu'à température plus basse (entrée 5) de meilleures diastéréosélectivités sont accessibles. Enfin, similairement aux inductions 1,3, le groupement protecteur (entrées 4 et 6) présent sur l'hétéroatome, ici l'oxygène, est un facteur permettant d'influencer, de façon non négligeable, la sélectivité de la réaction (les meilleurs résultats étant obtenus pour P = PMB). En ce qui concerne ce dernier facteur, Paterson précise que l'utilisation d'un ligand de type isopinocamphéyle (Ipc) permet d'augmenter l'induction dans le cas de l'utilisation du *tert*-butyldiméthylsilyle comme groupement protecteur. Enfin, Evans a pu noter un effet de solvant (entrées 3 et 4) : l'emploi d'un solvant moins polaire permet l'augmentation de la sélectivité. Ce phénomène renforce le postulat selon lequel les effets électroniques sont responsables de l'induction asymétrique 1,5.



	<b>P</b>	<b>R</b>	<b>M</b>	<b>Solvant</b>	<b>T</b>	<b>Anti : Syn (rendement, %)</b>
1	PMB	CH <sub>2</sub> Bn	Li	THF	-78°C	40 : 60 (79)
2	PMB	CH <sub>2</sub> Bn	TMS/BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78°C	50 : 50 (85)
3	PMB	CH <sub>2</sub> Bn	Bu <sub>2</sub> B	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78°C	87 : 13 (80)
4	PMB	CH <sub>2</sub> Bn	Bu <sub>2</sub> B	Et <sub>2</sub> O	-78°C	94 : 6 (83)
5	PMB	CH <sub>2</sub> Bn	Bu <sub>2</sub> B	Et <sub>2</sub> O	-115°C	98 : 2 (85)
6	TBDMS	CH <sub>2</sub> Bn	Bu <sub>2</sub> B	Et <sub>2</sub> O	-78°C	40 : 60 (85)
7	PMB	<i>i</i> -Pr	Bu <sub>2</sub> B	Et <sub>2</sub> O	-78°C	95 : 5 (89)
8	PMB	CH <sub>2</sub> Bn	Cy <sub>2</sub> B	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78°C	82 : 18 (85)

**Tableau II.5 :** Influence de différents facteurs sur l'induction 1,5 (Evans<sup>174</sup>)

De même que pour les inductions 1,3, l'intérêt des inductions 1,5 se révèle en synthèse totale de produits naturels. Les inductions 1,5 fournissant généralement des sélectivités supérieures aux inductions 1,3, de nombreux auteurs les utilisent largement.

En 2001, dans un schéma rétrosynthétique de la (+)-roxaticine, Paterson<sup>176</sup> met en évidence l'intérêt de telles étapes de synthèse pour la formation de sous-unités polyols 1,3 (schéma II.28). Plus récemment, Evans<sup>177</sup> décrit de nouveau une synthèse de la roxaticine faisant intervenir de nombreuses étapes d'induction 1,5.

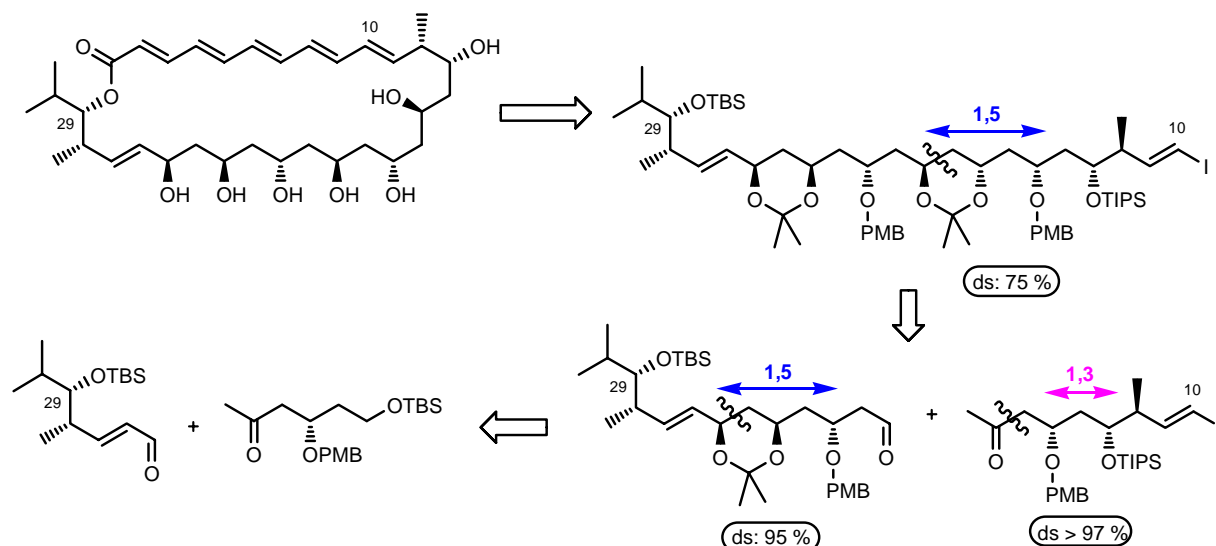


Schéma II.28 : Rétrosynthèse de la (+)-roxaticine

Le schéma rétrosynthétique ci-dessus, fait apparaître une possibilité de double stéréodifférenciation puisque l'étape de synthèse du dérivé C<sub>10</sub>-C<sub>29</sub> fait intervenir une aldolisation entre un carbonyle énolisable et un aldéhyde possédant tous les deux des centres asymétriques en position  $\beta$ . Nous verrons dans le paragraphe III quels sont les critères de différenciation à ce niveau. Le cas présenté ici est en fait très courant puisque les étapes d'induction 1,3 et 1,5 servent essentiellement à la synthèse d'unités polyol 1,3 : la richesse en centres asymétriques de ces molécules est donc importante, ce qui montre la nécessité de développer des synthèses contrôlées même dans des cas plus complexes que ceux présentés jusqu'ici.

### II.3. Les réactions d'aldolisation : double diastéréodifférenciation

En synthèse totale, les molécules mises en réaction sont complexes au niveau structurale mais également stéréochimique : elles possèdent donc généralement de nombreux centres asymétriques. Finalement, il est nécessaire de tenir compte des différentes inductions présentées précédemment et de pouvoir éventuellement prévoir les facteurs de plus grande importance.

#### *II.3.1. Double diastéréodifférenciation : 1,2-1,3*

Après une étude systématique, Evans<sup>178</sup> présente, en 1995, les différents paramètres à prendre en compte dans les cas de double diastéréodifférenciation (schéma II.29) :

- ✓ la chiralité de l'aldéhyde qui détermine généralement la stéréochimie du nouveau centre asymétrique hydroxylé formé : relation de type Felkin pour les centres 1,2.
- ✓ La stéréochimie de l'énolate (ou énolsilane) d'éthyle qui contrôle la stéréochimie du stéréocentre portant le groupement méthyle : l'énolsilane *E* favorise la formation du composé 1,3-*syn* alors que le diastéréoisomère *Z* privilégie le stéréoisomère 1,3-*anti*.
- ✓ La structure de l'état de transition, s'il est de type péricyclique, impose la stéréochimie relative entre les stéréocentres en formation : ce facteur intervient donc dans le cas des énols métalliques ( $M = BR_2, TiX_3, Li\dots$ ) mais pas dans le cas de la réaction de Mukaiyama catalysée par les acides de Lewis.

Finalement et de manière assez simple, Evans a pu confirmer expérimentalement les prévisions présentées ci-dessus. Les différents paramètres établis ne semblent pas, à première vue, posséder de zones de recouvrement : la réaction d'un aldéhyde et d'un énolsilane tous les deux chiraux, fournit de façon préférentielle le composé de type Felkin dont la stéréochimie du groupement méthyle en  $\alpha$  du carbonyle est définie par la stéréochimie de l'énolsilane (*Z* ou *E*).

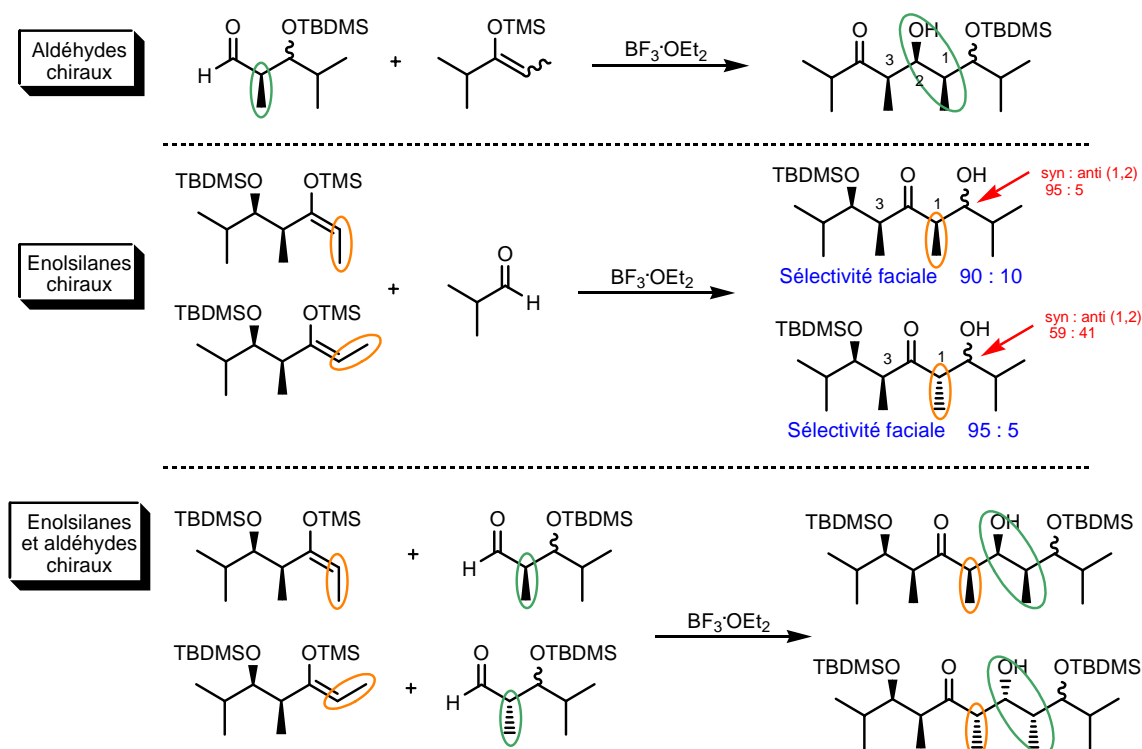


Schéma II.29 : Différents facteurs de sélectivité (aldéhydes et/ou énolsilanes chiraux)

Finalement, ces premières expériences semblent montrer que, lors de l'utilisation d'un aldéhyde  $\alpha,\beta$  substitué, seule la stéréochimie du substituant en  $\alpha$  influence la stéréochimie du produit final. Or, une étude plus poussée d'Evans<sup>165</sup> montre en 1996 qu'il est nécessaire de prendre en compte ces deux



stéréochimies. En effet, dans son article, Evans présente un modèle de l'état de transition semblable à celui présenté précédemment, à savoir le « modèle dipolaire de Felkin-Anh-Evans » (cf. schéma II.22), prenant en compte ici l'existence du substituant en  $\alpha$  (schéma II.30). Ce modèle permet de différencier deux cas :

- ✓ Lorsque les substituants  $\alpha, \beta$  sont en position *anti*, les effets des deux substituants s'additionnent et les inductions seront élevées.
- ✓ Par contre, dans le cas d'une relation *syn* entre les deux substituants, le cas est plus complexe. Les deux facteurs d'induction étant opposés, on peut envisager l'obtention d'un excès diastéréoisomérique plus faible, ou bien alors une stéréochimie inverse. Plusieurs paramètres sont alors à intégrer afin de prévoir, ou tout au moins d'expliquer, les résultats expérimentaux. En premier lieu, l'encombrement du groupement alkyl R présent sur l'énolsilane est un facteur prépondérant dans la sélectivité diastéréofaciale de l'aldéhyde (entrées 1,2 et 3, tableau II.6). De meilleures inductions sont également obtenues lorsque le groupement protecteur est un *para*-méthoxybenzyle (comparé au *tert*-butyldiméthylsilyle, entrées 2 et 4). L'emploi d'un solvant moins polaire favorise la formation du composé de type anti-Felkin (entrées 1 et 5). Cette observation est en accord avec le fait que les inductions 1,3 reposent principalement sur des interactions électrostatiques. L'encombrement stérique de l'acide de Lewis se coordonnant à la fonction carbonyle de l'aldéhyde est également à prendre en compte : il est possible d'obtenir une stéréochimie inversée en passant du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  au tritylperchlorate (entrées 3 et 6). Enfin, dans le cas où un système chélaté est envisageable (utilisation du lithium par exemple), le diastéréoisomère de type anti-Felkin (induction 1,3 prépondérante) est majoritaire.

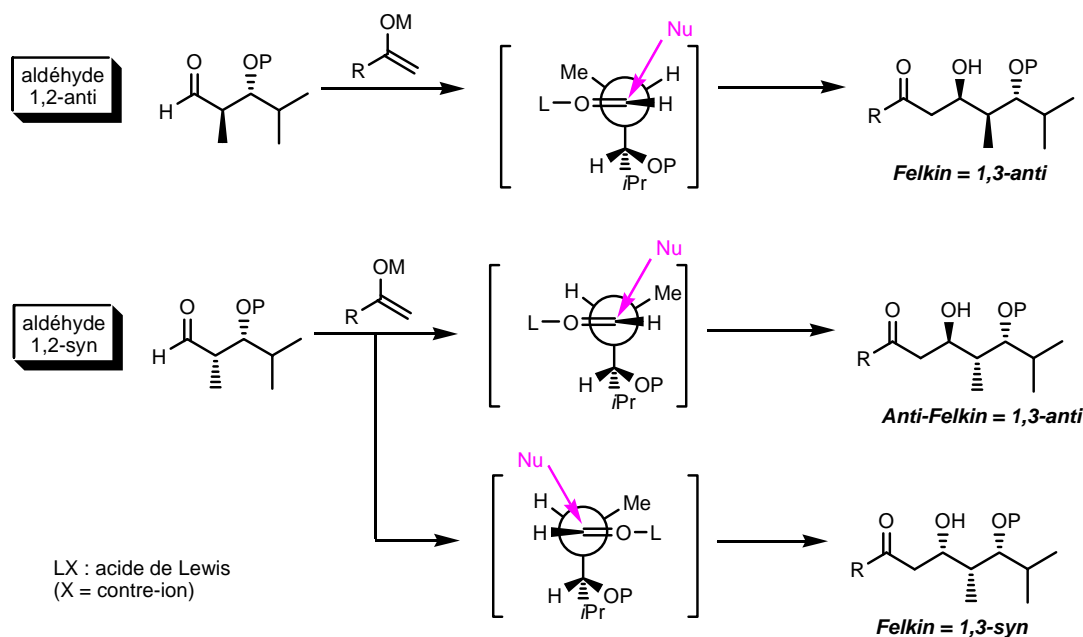


Schéma II.30 : Double diastérodiférenciation : aldéhydes substitués en  $\alpha$  et  $\beta$

	R	P	Solvant	'M'	Anti : Syn (rendement, %)
1	<i>t</i> -Bu	PMB	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMS/BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	96 : 4 (93)
2	<i>i</i> -Pr	PMB	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMS/BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	56 : 44 (98)
3	Me	PMB	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMS/BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	17 : 83 (82)
4	<i>i</i> -Pr	TBDMS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMS/BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	87 : 13 (91)
5	<i>t</i> -Bu	PMB	Toluène	TMS/BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	88 : 12 (75)
6	Me	PMB	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMS/Ph <sub>3</sub> CClO <sub>4</sub>	89 : 11 (-)
7	<i>t</i> -Bu	PMB	THF	Li	11 : 89 (71)

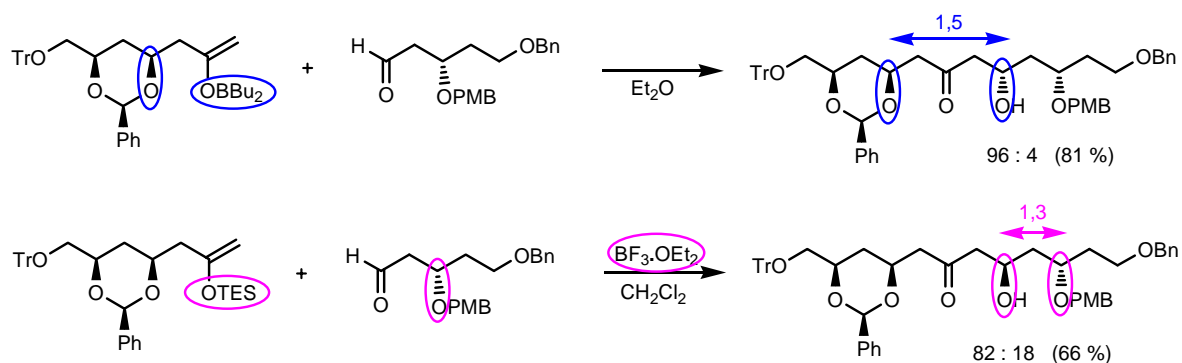
**Tableau II.6 :** Influence de différents facteurs sur la double diastéréodifférenciation (1,2 + 1,3)

Différentes synthèses totales reprennent le principe exposé ci-dessus. En 2001, Keck<sup>179</sup> synthétise la (-)-pironétine en utilisant une étape d'induction aldolique : les substituants en  $\alpha,\beta$  étant en position *anti*, les auteurs obtiennent le produit attendu, à savoir le produit de type Felkin.

Plus récemment, Evans<sup>180</sup> et son groupe ont étudié les additions nucléophiles d'énolates sur des aldéhydes  $\alpha,\beta$  substitués par deux groupements alkoxy. L'étude menée repose cette fois-ci sur un modèle plus proche de celui de Cornforth que de Felkin-Anh, afin de prendre davantage en considération les interactions dipolaires. Bien que non prévisibles initialement, les résultats montrent que les composés  $\alpha,\beta$ -alkoxy possédant une configuration 2,3-*anti* donnent lieu à la formation du composé 1,2-*anti*-2,3-*anti* avec une meilleure diastéréosélectivité que le composé de configuration initiale 2,3-*syn* (dont la diastéréosélectivité varie suivant le métal utilisé pour la formation de l'énolate).

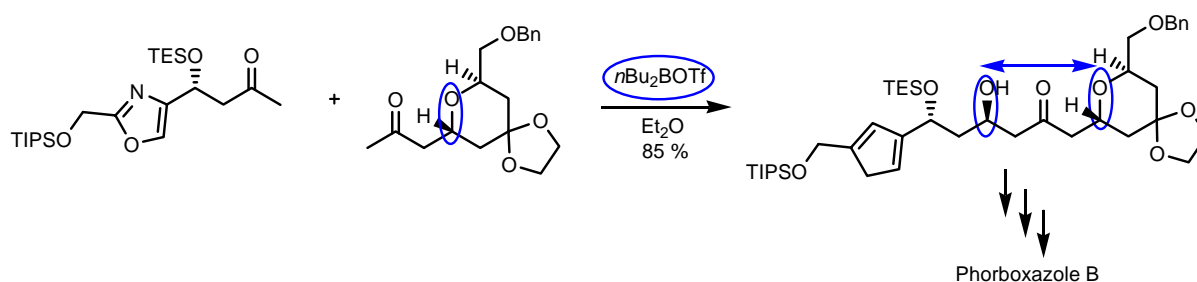
### II.3.2. Double diastéréodifférenciation : 1,3-1,5

Le cas de double diastéréodifférenciation 1,3-1,5 intervient lorsqu'un énolate  $\beta$  substitué est mis en réaction avec un aldéhyde chiral en position  $\beta$ . Contrairement au cas précédent (II.3.1), les prévisions sont ici beaucoup plus aisées. En effet, nous avons vu dans le paragraphe II.2.2 (cf. tableau II.4) que les énolates borés ne permettent pas l'obtention d'induction 1,3 : seule l'utilisation d'acide de Lewis favorise la formation du diastéréoisomère 1,3-*anti*. A contrario, dans le paragraphe suivant (II.2.3), le phénomène inverse est noté pour les inductions de type 1,5 : les énolates de bore eux seuls induisent une sélectivité particulière, à savoir 1,5-*anti*. Finalement, Evans<sup>174</sup> a pu vérifier expérimentalement la conclusion selon laquelle la modification des conditions expérimentales doit pouvoir permettre le passage d'un type d'induction à l'autre (schéma II.31). A partir des mêmes substrats, et par simple modification du couple énolate/acide de Lewis, il est possible de synthétiser indépendamment chacun des diastéréoisomères : il s'agit ici d'un très bon exemple de diastéréodivergence, utilisé dans la synthèse de l'althohyrtine C.<sup>181</sup> Il est à noter que l'induction 1,5 semble donner des résultats supérieurs aux inductions 1,3.

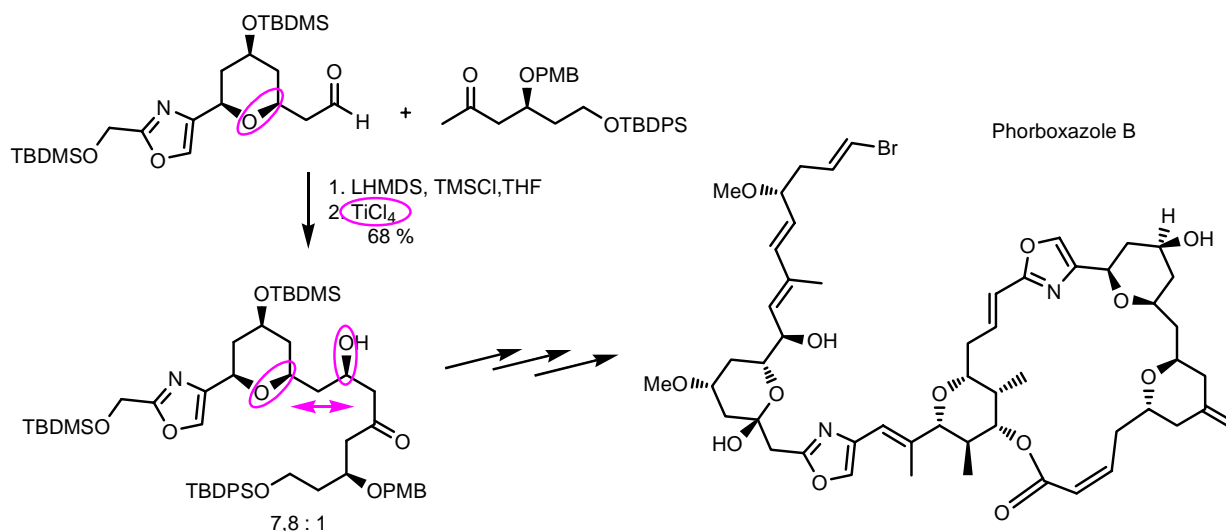


**Schéma II.31** : Double diastéréodifférenciation : aldéhydes et énoles substitués en  $\beta$

De nombreux produits naturels possédant des motifs 1,3-polyol, le principe décrit ci-dessus a été réutilisé par de nombreux auteurs. On peut citer par exemple la synthèse totale du phorboxazole B, décrite par Evans<sup>182,183</sup> en 2000 (schéma II.32), puis par Li<sup>184</sup> et son groupe en 2006 (schéma II.33). Ces différentes synthèses font intervenir des inductions 1,3 préférentielles.



**Schéma II.32** : Double diastéréodifférenciation 1,3-1,5 : synthèse du phorboxazole B (Evans<sup>183,184</sup>)



**Schéma II.33** : Double diastéréodifférenciation 1,3-1,5 : synthèse du phorboxazole B (Li<sup>185</sup>)

## **II.4. Conclusion**

L'avantage principal des méthodes d'induction asymétrique présentées dans cette partie est non négligeable en synthèse totale. En plus de limiter le nombre d'étapes de synthèse, par exemple en évitant la fixation puis la suppression d'une copule chirale, ces méthodes sont économiques (gain de temps de synthèse et de purification, pas d'utilisation de copules ou de catalyseurs chiraux généralement coûteux).

Finalement, le simple fait d'avoir un centre asymétrique défini (énantiopure ou racémique) sur un des substrats permet d'obtenir de façon sélective le diastéréoisomère souhaité. On note cependant l'existence de certaines lacunes dans ces méthodes, notamment la possibilité de synthèse des diol 1,3-*syn* par induction 1,3.

Un aspect à souligner en particulier concerne les cas de double diastéréodifférenciation : par simple modification des conditions opératoires, par exemple la nature de l'énolate formé, il est possible de favoriser un diastéréoisomère par rapport à un autre. La diastéréodivergence observée à ce niveau nécessite néanmoins l'existence préalable de deux centres chiraux sur les substrats de départ (deux centres chiraux sur l'aldéhyde ou un sur l'énol et un sur l'aldéhyde).



## **CHAPITRE III :**

# **SYNTHESE DES ACULEATINES NATURELLES ET D'ANALOGUES**



## Introduction

Ce chapitre est consacré à l'exposé des différents travaux réalisés en rapport aux aculéatines. Plusieurs approches ont ici été envisagées.

Dans un premier temps, nous présenterons la synthèse totale énantiosélective des aculéatines naturelles A, B, D et du nouvel analogue 6-*épi*-D présenté dans le chapitre précédent.

Dans une deuxième partie, nous exposerons la synthèse d'analogues en série racémique. Le but sera ultérieurement de déterminer les paramètres prépondérants intervenant dans les activités biologiques étudiées.

Dans un troisième temps, la synthèse d'analogues possédant cinq cycles en jonction spirannique sera exposée.

Enfin, nous envisagerons une voie de synthèse pour l'aculéatine C : une aculéatine naturelle n'ayant fait l'objet d'aucune synthèse à ce jour. Le principe de cette stratégie de synthèse sera présenté à travers un modèle simplifié.



# I. Synthèse énantiosélective des aculéatines

## I.1. Stratégie générale

Comme nous l'avons brièvement exposé dans le chapitre précédent, le but recherché lors de ces synthèses énantiosélectives est l'obtention rapide et de façon contrôlée des différentes molécules de la famille des aculéatines. Pour cela, il a été envisagé de réaliser, à partir d'un aldéhyde  $\beta$ -hydroxylé *ent*-**25** énantipur une réaction de Mukaiyama diastéréosélective avec induction 1,3 (schéma III.1). En effet, cette réaction, en plus de former la liaison carbone-carbone, devrait nous permettre de contrôler la stéréochimie du nouveau centre asymétrique suivant une induction 1,3-*anti*. Cependant, dans notre cas particulier, et contrairement à tous les exemples présentés dans la littérature (cf. chapitre 2), le couplage fait ici intervenir deux substrats (*ent*-**25** et **27**) ne possédant aucun substituant stériquement encombrant au niveau des centres réactifs. Nous nous sommes donc focalisés sur l'étude des inductions 1,3-*anti* afin d'évaluer l'influence du groupement protecteur dans notre cas particulier (présence de groupements –CH<sub>2</sub>– en  $\alpha$  de la fonction énol et en  $\delta$  de la fonction aldéhyde). Dans le cas où de bonnes inductions seraient possibles, nous pourrions envisager de réaliser une réaction de Mitsunobu sur l'hydroxyle en  $\beta$  de la fonction cétone du diol 1,3-*anti* *ent*-**28** afin d'obtenir le diol 1,3-*syn* correspondant *ent*-**29**, et par conséquent les aculéatines A et B énantipures.

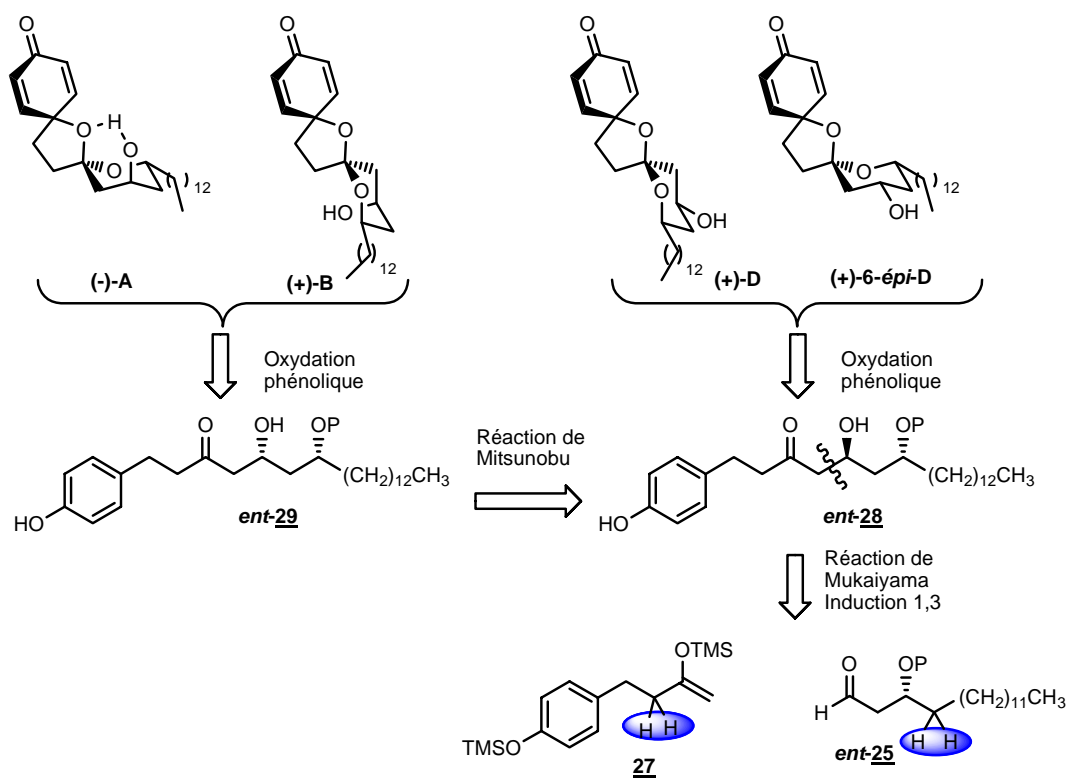


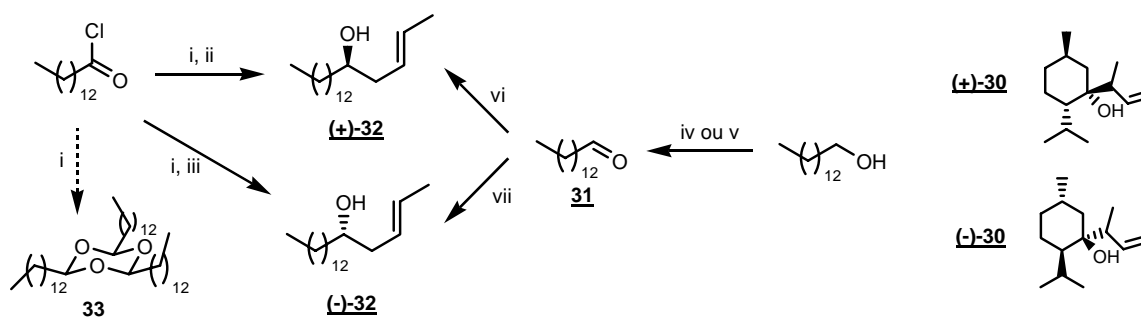
Schéma III.1 : Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse énantiosélective des aculéatines

## I.2. Influence du groupement protecteur sur les inductions 1,3

### *I.2.1. Synthèse des substrats de départ*

Afin de mener à bien l'étude d'induction 1,3 en fonction des groupements protecteurs et, par conséquent, les synthèses énantiosélectives des différentes aculéatines, plusieurs aldéhydes  $\beta$ -alkoxy optiquement purs doivent être synthétisés. La réaction de crotylation énantiosélective de Nokami<sup>185</sup> a été choisie afin d'obtenir les alcools homoallyliques chiraux de départ (+)-**32** et (-)-**32** (schéma III.2). L'avantage de cette méthode est double : elle est facilement mise en œuvre dans des conditions douces et non strictement anhydres, de plus, la synthèse des deux énantiomères est facilement réalisable à partir des menthols naturel et non naturel commerciaux.

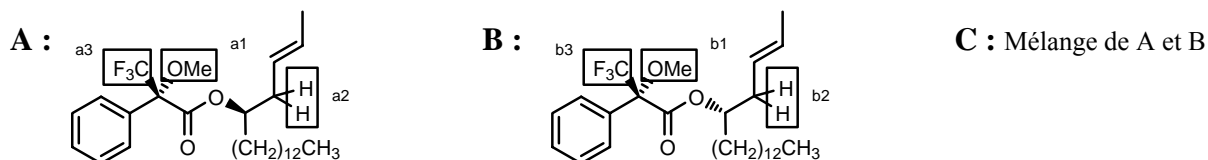
Afin d'obtenir les deux réactifs de crotylation (+)-**30** et (-)-**30**, les protocoles décrits par Nokami ont été scrupuleusement suivis. Ces composés ont donc été utilisés pour la crotylation de l'aldéhyde **31**, formé directement à partir du tétradécan-1-ol ou du chlorure de myristoyle (ou chlorure de tétradécanoyle), tous deux commerciaux (schéma III.2). L'aldéhyde **31** formé par réduction du chlorure d'acide correspondant n'est pas stable dans les conditions utilisées : après filtration sur célite et silice, la solution obtenue doit être employée directement dans l'étape suivante, sans concentration préalable, afin d'éviter la formation de trimère **33** de l'aldéhyde (espèce détectée par RMN après concentration du filtrat). Dans ces conditions, étant donné l'utilisation de lutidine dans l'étape de formation de l'aldéhyde **31**, il est nécessaire de modifier le protocole de Nokami pour la réaction de crotylation : une quantité non plus catalytique mais stœchiométrique d'acide *para*-toluènesulfonique sera utilisée. Finalement, nous avons préféré par la suite préparer l'aldéhyde **31** par oxydation de l'alcool correspondant : cette oxydation réalisée par le PCC a été employée par Baldwin<sup>105</sup> dans sa synthèse des aculéatines. La réaction de Nokami sur cet aldéhyde nous a ensuite permis d'obtenir les alcools désirés.



(i) H<sub>2</sub>, Pd/C (10 %), 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh., TA ; (ii) (+)-**30**, *p*-TsOH (excès), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 33 % (2 étapes) ; (iii) (-)-**30**, *p*-TsOH (excès), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 30 % (2 étapes) ; (iv) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 99 % ; (v) IBX, DMSO, TA, 25 % ; (vi) (+)-**30**, *p*-TsOH cat., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 63 % ; (vii) (-)-**30**, *p*-TsOH cat., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 68 %.

**Schéma III.2** : Synthèse des deux alcools énantiomériquement purs (+)-**32** et (-)-**32**

A ce niveau, nous avons procédé à la vérification de la pureté énantiomérique des deux alcools formés. Pour cela, les esters de Mosher (A et B) correspondant à chaque énantiomère et au mélange racémique ont été formés *in situ* puis analysés par RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{19}\text{F}$ . Les spectres obtenus (figure III.1) ont mis en évidence un très bon excès énantiomérique ( $>95:5$ ) pour l'énantiomère (+)-*R* (obtenu à partir du dérivé du menthol naturel), et un excès légèrement inférieur pour l'énantiomère (-)-*S*.



\*: (*R*)-(-)-MTPA-Cl (en excès)

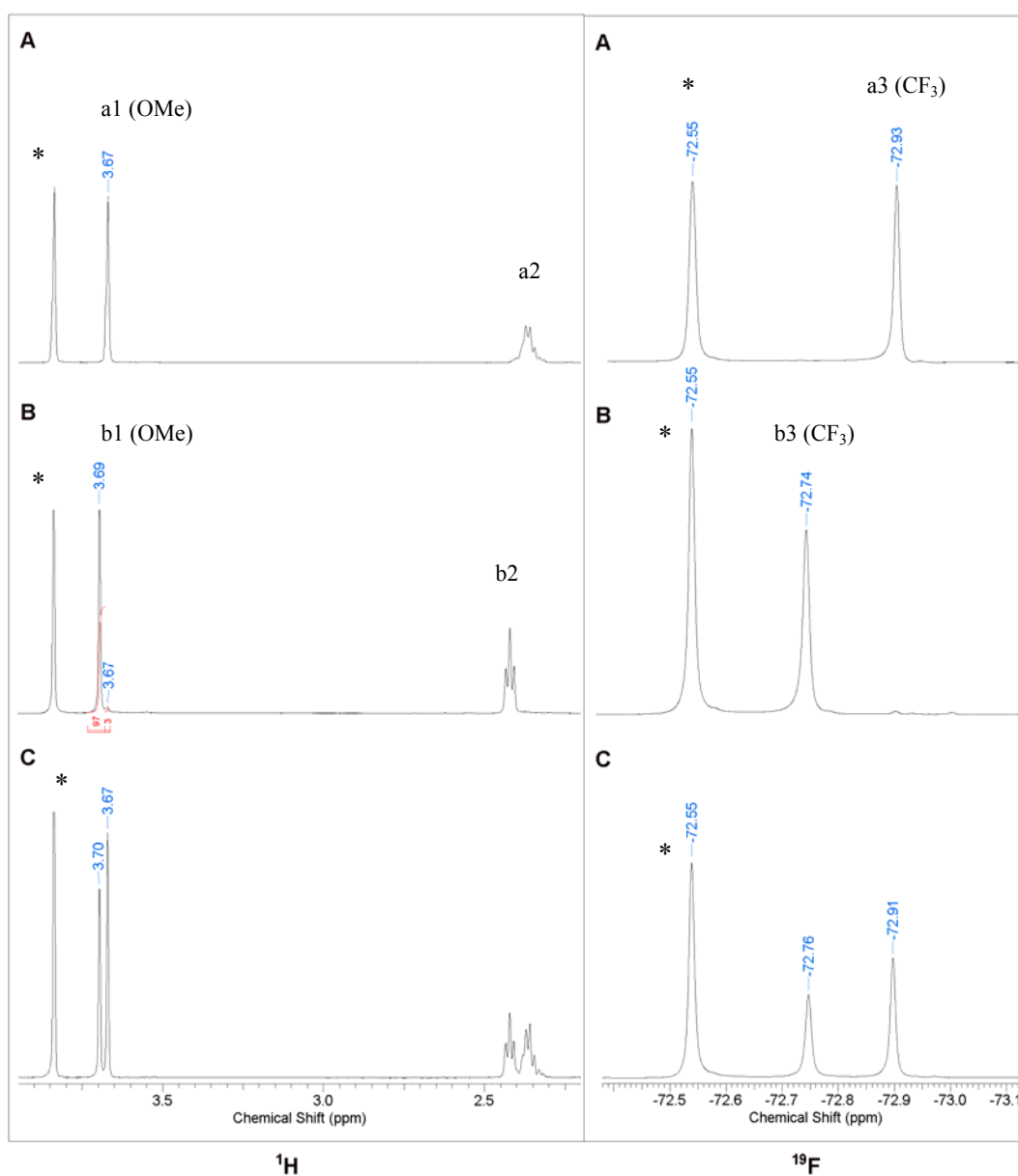


Figure III.1 : Détermination de l'excès énantiomérique de chacun des alcools

Au cours de ces travaux, un article de Wiseman<sup>186</sup> a été publié concernant la synthèse du même dérivé alcool **32**, utilisant également la méthode de Nokami. Dans leur étude d'excès énantiomérique, un seul des énantiomères (+)-**32** ayant été synthétisé, les esters de Mosher ont été formés à partir du (-)-MTPA-Cl et (+)-MTPA-Cl : l'excès déterminé par le groupe est de 93:7. Afin d'essayer d'interpréter la différence d'excès énantiomérique entre ces résultats et les nôtres, nous avons effectué l'oxydation du tétradécan-1-ol avec l'IBX, synthétisé suivant le protocole de Frigerio,<sup>187</sup> pour se replacer dans des conditions similaires à celles de Wiseman. Les alcools obtenus par les différentes méthodes (hydrogénation du chlorure d'acyle ou oxydation de l'alcool par le PCC ou l'IBX) ont alors été soumis à l'estérification *in situ* par le (-)-MTPA-Cl : tous les résultats d'excès énantiomériques sont identiques (>95:5). Nous avons finalement conclu à une possible différence de pureté énantiomérique des menthols ou des dérivés MTPA-Cl commerciaux suivant les fournisseurs.

Pour la suite de l'étude, plusieurs groupements protecteurs ont été utilisés afin d'étudier leur influence sur les inductions 1,3-*anti*. Dans un premier temps, nous avons choisi de travailler sur les groupements silylés et de faire varier leur encombrement : les dérivés triéthylsilyle (-)-**34a**, *tert*-butyldiméthylsilyle (+)-**34b**, *tert*-butyldiphénylsilyles *ent*-**34c** et triisopropylsilyle (+)-**34d** ont donc été synthétisés (schéma III.3). Pour cela, un des deux énantiomères (voire les deux) de l'alcool *ent*-**32** est mis en réaction avec les chlorures de silyle correspondants en présence d'imidazole.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes orientés vers les groupements aromatiques : benzyle, *para*-methoxybenzyle (PMB) et trityle (étude des effets stériques et électroniques). Le groupement benzyle a été introduit par action du NaH en présence de bromure de benzyle pour former l'éther benzylique (-)-**34e** avec un rendement de 88 %. Les dérivés PMB *ent*-**34f** sont obtenus par réaction du 2,2,2-trichloroacétimidate de 4-méthoxybenzyle **35**, lui-même synthétisé avec un rendement de 93 % à partir de PMBOH, sur les alcools *ent*-**32**. Différentes conditions opératoires ont été étudiées à ce niveau : l'utilisation comme catalyseur de l'acide camphre sulfonique donne de meilleurs résultats en terme de rendements que l'acide *para*-toluène sulfonique. Enfin, le composé tritylé *ent*-**34g**, obtenu par action du chlorure de trityle en présence de DMAP et de triéthylamine, n'a pas pu être purifié avant oxydation.

Ces différents composés étant préparés, l'oxydation de la fonction alcène en aldéhyde a été réalisée en présence de OsO<sub>4</sub>/NMO puis NaIO<sub>4</sub> avec des rendements allant de 58 à 96 %. Lors de cette étape, le dérivé présentant comme groupement protecteur le triéthylsilyle s'est révélé ne pas être stable, l'étude sera donc poursuivie sans ce composé. Des tests d'ozonolyse ont également été effectués sur deux des composés ((+)-**34b** et (+)-**34f**), les rendements restent comparables (P = TBDMS : 94 %, P = PMB : 96 %).

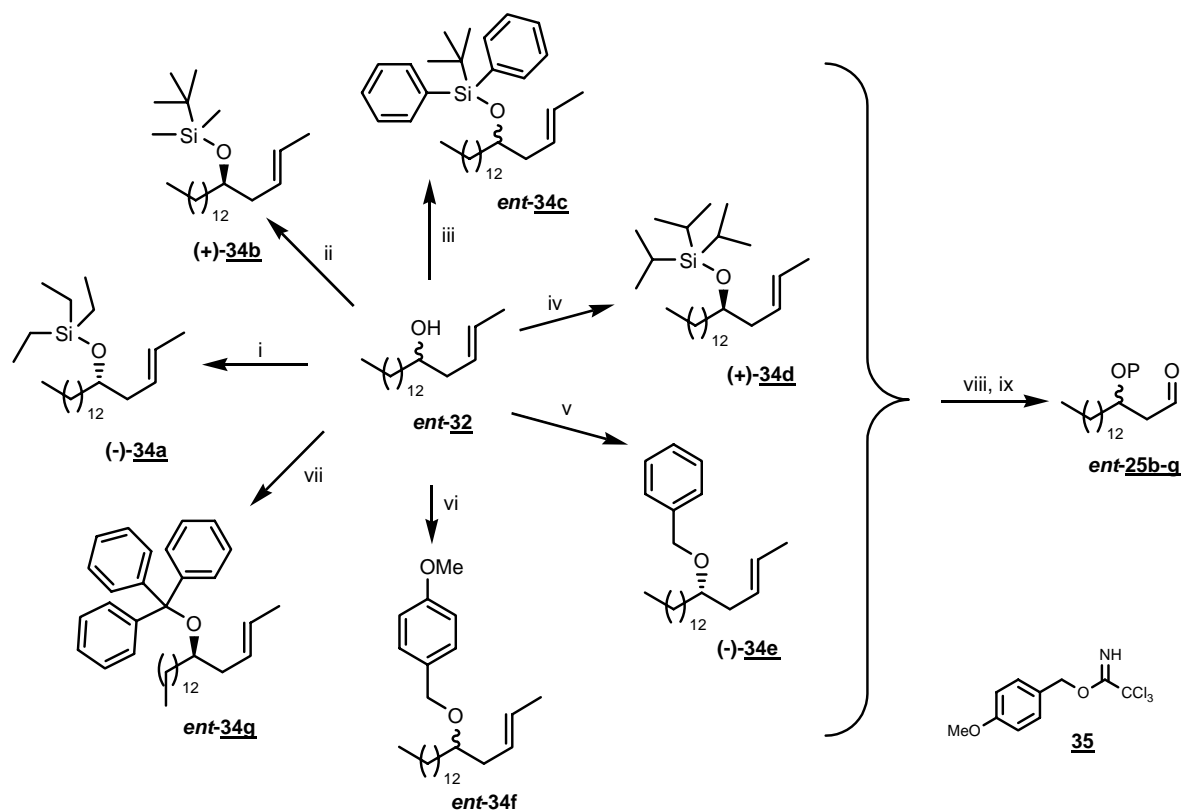


Schéma III.3 : Synthèse des différents aldéhydes β-hydroxylés

En ce qui concerne l'éther d'énolsilylé **27**, il est très facilement synthétisé, en une étape et avec un rendement de 80 %, à partir de la 4-hydroxyphénylbutan-2-one commerciale (schéma III.4). Le composé isolé après distillation contient 7 % de l'autre régioisomère possible.

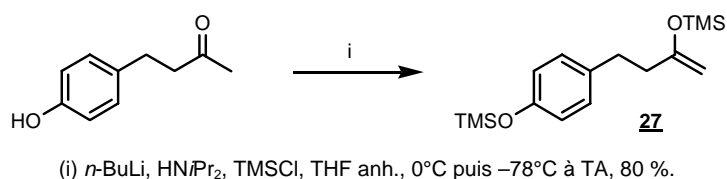
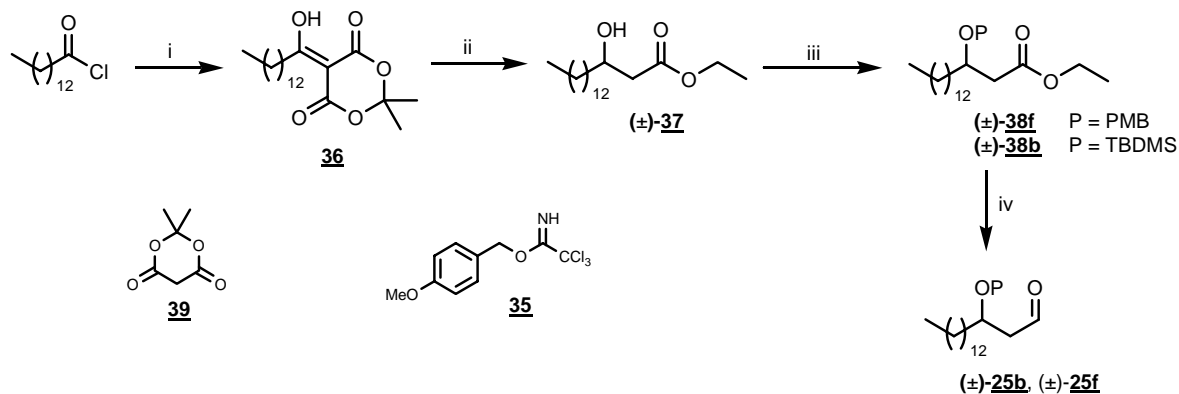


Schéma III.4 : Synthèse de l'éther d'énolsilylé

Parallèlement à ces synthèses et compte tenu des résultats intéressants obtenus au niveau des inductions 1,3 (cf. I.2.2.), nous avons développé une voie d'accès rapide à des quantités importantes d'aldéhyde β-alkoxy. Dans le cadre de l'étude des inductions 1,3, il n'est en fait aucunement nécessaire de travailler sur des composés énantiopurs, une synthèse racémique (schéma III.5) a donc été utilisée afin de pouvoir facilement étudier certains facteurs. Pour cela, nous avons, dans un premier temps, synthétisé

le composé **36** à partir du chlorure de tétradécanoyl commercial et de l'acide de Meldrum **39** synthétisé par nos soins avec un rendement de 58 %. Le composé **36** est alors mis en réaction avec l'éthanol puis réduit *in situ* en  $\beta$ -hydroxyester ( $\pm$ )-**37**. Après protection par le groupement souhaité, en l'occurrence ici TBDMS ou PMB, et réduction par le DIBAL-H, les aldéhydes ( $\pm$ )-**25b,f** sont isolés sous forme racémique. Cette approche rend finalement possible une synthèse facile des aldéhydes racémiques à l'échelle du gramme.

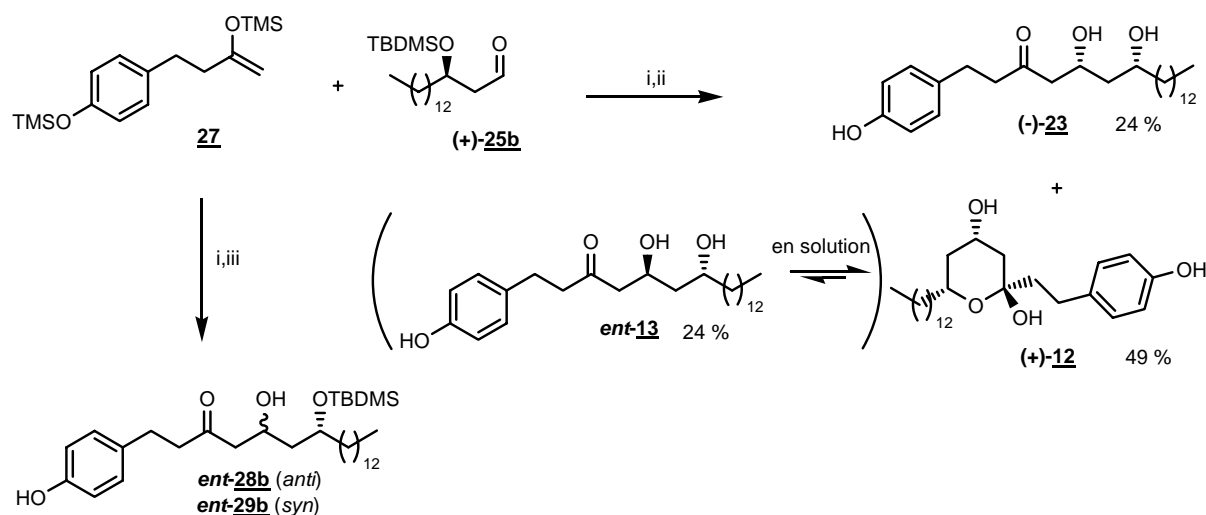


(i) Acide de Meldrum **39**, pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh.,  $0^\circ\text{C}$  puis TA, 81 % ; (ii) EtOH reflux puis  $\text{NaBH}_4$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 76 % ; (iii) pour  $P = \text{PMB}$  : **35**, acide (1S)-(+)-camphorsulfonique cat.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  à TA, 99 % ; pour  $P = \text{TBDMS}$  : TBDMSCl, imidazole, toluène,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh.,  $0^\circ\text{C}$ , 99 % ; (iv) DIBAL-H, toluène,  $-78^\circ\text{C}$ , ( $P = \text{PMB}$  : 80 %,  $P = \text{TBDMS}$  : 79 %).

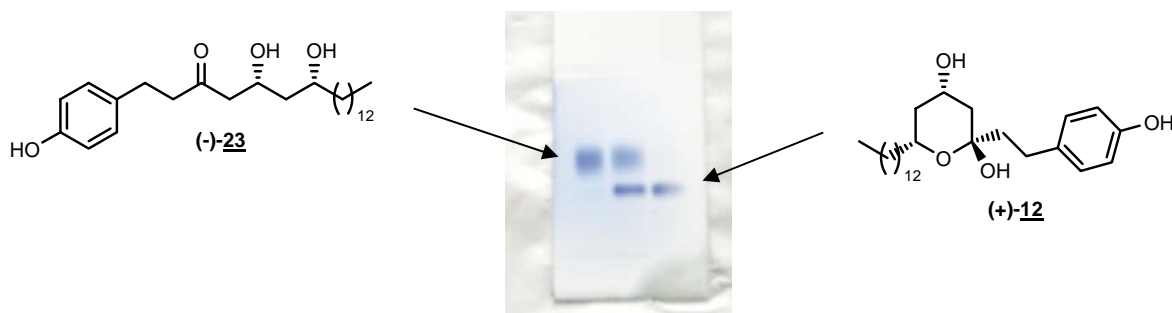
**Schéma III.5** : Synthèse racémique des différents aldéhydes  $\beta$ -hydroxylés

### I.2.2. Réaction de Mukaiyama : induction 1,3

A ce niveau, les différents substrats synthétisés ci-dessus ont été impliqués dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama. Afin d'optimiser les conditions de réactions, nous avons utilisé l'aldéhyde *tert*-butyldiméthylsilyloxy (+)-**25b** (schéma III.6). Les couplages ont été réalisés en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$ . Il est ici nécessaire, pour obtenir de bons rendements, d'utiliser un excès d'acide de Lewis (2 éq.) ; ceci s'explique aisément par la sensibilité des groupements TMS, notamment celui présent sur le phénol. La présence variable de ces groupements TMS sur le ou les produits finals a également impliqué une étape d'hydrolyse par le fluorure de tétrabutylammonium dans le THF, clivant simultanément toutes les liaisons O-Si. A l'issue de cette déprotection, deux produits distincts ont pu être isolés : le diol 1,3-*syn* linéaire (-)-**23** ainsi que le diol 1,3-*anti* cyclique (+)-**12**. C'est ce phénomène particulier de stabilité d'un des composés et de cyclisation de l'autre diastéréoisomère qui explique à la fois l'impossibilité de déterminer les ratios *anti:syn* par RMN et la possibilité de pouvoir séparer facilement les diastéréoisomères.

Schéma III.6 : Etape d'aldolisation de Mukaiyama pour  $P = \text{TBDMS}$ 

Nous avons en effet rapidement constaté que le diastéréoisomère *anti* pouvait se présenter sous deux conformations en équilibre en solution : une forme linéaire *ent-13* et une forme cyclique (+)-**12** majoritaire sous forme solide (équilibre décrit par Baldwin<sup>105</sup>). Finalement, par analyse RMN  $^1\text{H}$ , aucun pic bien défini et caractéristique ne pouvait nous permettre de définir les ratios recherchés. Il a donc été décidé de réaliser la purification du brut réactionnel afin d'évaluer l'induction par l'intermédiaire des rendements en chaque diastéréoisomère. Cette purification s'est en fait révélée fort simple puisque les deux diastéréoisomères possèdent des rapports frontaux bien différenciés :  $R_f = 0,45$  pour le composé 1,3-*syn* linéaire (-)-**23** et  $R_f = 0,30$  pour le dérivé cyclique 1,3-*anti* (+)-**12** (figure III.2).

Figure III.2 : Photo d'une plaque CCM après migration des produits *syn* et *anti* et révélation

Afin d'évaluer le ratio *anti:syn* par RMN sur le brut réactionnel, il est nécessaire de conserver le groupement protecteur  $P$  en fin de synthèse, pour empêcher toute cyclisation du composé *anti*. Un clivage partiel des liaisons  $\text{O}-\text{Si}$  a donc été réalisé par action du TBAF dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $0^\circ\text{C}$  : le mélange *ent-28b/ent-29b* (non purifiés), ne portant plus de groupement TMS mais dont le groupement TBDMS est intact, a pu être utilisé dans la détermination du ratio *anti:syn* (60:40) par RMN  $^1\text{H}$  sur des pics caractéristiques du brut réactionnel.

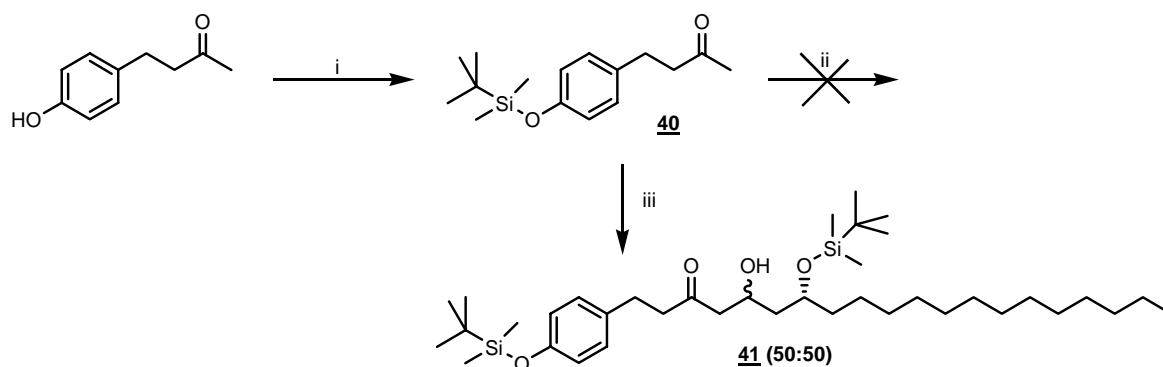
Suite à ces premiers résultats et aux méthodes mises en place, deux études ont été réalisées en parallèle. L'influence des acides de Lewis et des métaux intervenant dans les couplages a été évaluée sur l'aldéhyde (+)-**25b** ; l'étude de l'influence des groupements protecteurs a fait intervenir différents groupements silylés ou éthers aromatiques.

➤ Influence de l'acide de Lewis et du métal

Dans un premier temps, nous avons décidé de conserver le groupement protecteur TBDMS tout en modifiant l'acide de Lewis impliqué dans le couplage : l'emploi de  $\text{MeAlCl}_2$  n'a donné, après vérification par RMN  $^1\text{H}$ , aucune induction (tableau III.1., entrée 2).

Dans le cadre de cette même étude, le métal intervenant dans la formation de l'énolate a été remplacé : nous avons choisi ici le bore ainsi que le titane (schéma III.7). Avant de procéder à l'aldolisation, la fonction phénol de la 4-hydroxyphénylbutan-2-one commerciale a été protégée par un groupement TBDMS **40**. La formation de l'énolate de titane a été réalisée en suivant le protocole décrit par Evans.<sup>165</sup> Les deux diastéréoisomères attendus ont été détectés par RMN  $^1\text{H}$  sur le brut réactionnel : l'induction restant faible voire nulle, les produits n'ont pas été purifiés (tableau III.1, entrée 3).

En ce qui concerne les énolates de bore chiraux, le but est ici d'obtenir de bonnes inductions en trouvant les conditions idéales de réaction, c'est-à-dire les conditions pour lesquelles les facteurs influençant la stéréochimie du nouveau centre chiral formé agissent de façon coopérative (cf. schéma II.25) : l'utilisation de l'aldéhyde chiral (+)-**25b** est ici indispensable. Les différentes tentatives (utilisation du (+)- ou (-)-DIP-Cl synthétisé par nos soins<sup>188</sup> ou commercial) ne nous ont pas permis d'isoler les produits attendus en fin de réaction.



(i) TBDMSCl, imidazole, toluène,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh.,  $0^\circ\text{C}$ , 94 % ; (ii) (+)-**25b**,  $\text{Et}_3\text{N}$ , (+)- ou (-)-DIP-Cl, pentane,  $0^\circ\text{C}$  puis  $-78^\circ\text{C}$  ; (iii) (+)-**25b**,  $\text{HNiPr}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  (non isolé).

**Schéma III.7 :** Etude de l'induction 1,3 pour  $P = \text{TBDMS}$  en présence de différents énolates métalliques



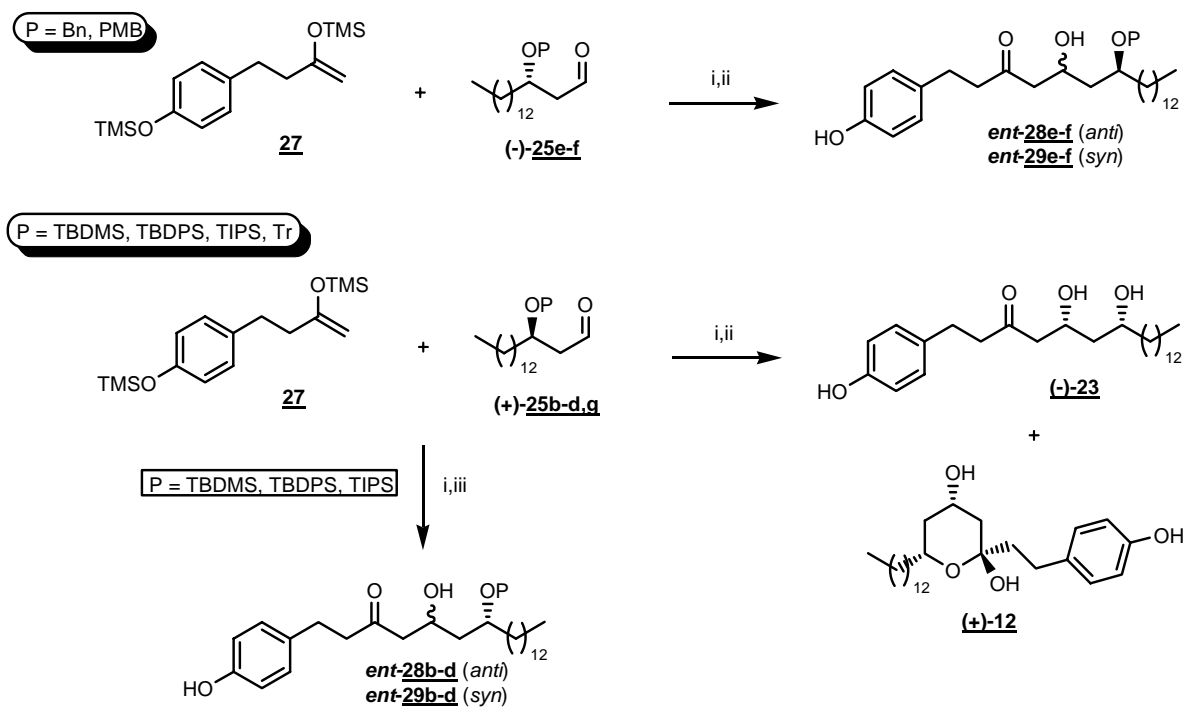
➤ Influence du groupement protecteur

En ce qui concerne les groupements protecteurs, une première étude a consisté à évaluer l'importance de l'encombrement des groupements silylés dans la sélectivité de la réaction (schéma III.8). Les inductions obtenues lors de la protection par les groupements TBDPS ou TIPS restent quasi nulles (tableau III.1, entrées 5 et 6). Comme dans le cas du TBDMS, des déprotections sélectives des groupements silylés nous ont permis de déterminer les ratios par RMN  $^1\text{H}$ . Après déprotection complète, les ratios ont pu également être calculés à partir des rendements en chacun des diastéréoisomères : de bonnes corrélations existent entre ces deux méthodes de détermination d'induction 1,3 (tableau III.1.).

D'après les publications d'Evans,<sup>164,165</sup> lorsque des groupements encombrants sont présents au niveau des fonctions aldéhydes et/ou énols, de bons résultats sont obtenus lors de l'utilisation du PMB comme groupement protecteur. Dans notre cas, l'association PMB et TMS/BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, nous a directement fourni de bonnes inductions (92:8, déterminé par RMN  $^1\text{H}$ , entrée 8). Le groupement Bn a également donné des résultats corrects en terme d'induction 1,3 (81:19, entrée 9), mais la comparaison PMB/Bn montre l'effet important des groupements électroattracteurs sur le cycle aromatique.

Finalement, au niveau des inductions *anti*, nos résultats sont en accord avec ceux présentés par Evans : même en l'absence de groupement encombrant, comme c'est le cas ici, l'induction la plus élevée est bien obtenue dans le cas de l'utilisation du groupement protecteur PMB. Au niveau des dérivés silylés, les inductions sont ici très faibles, voire inexistantes.

Dans le but d'améliorer ces résultats, nous avons ensuite envisager l'utilisation d'un groupement aromatique plus encombré : le trityle (triphénylméthyle). Ce groupement présente en outre l'avantage de se déprotéger en milieu acide, c'est-à-dire ici directement en présence de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>. Dans le cas de ce dérivé, une faible inversion de sélectivité a été notée (*anti:syn* 40:60, entrée 11). La déprotection du trityle par le BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> semble très rapide si l'on considère la vitesse d'apparition de la coloration jaune, caractéristique de la formation du cation trityle dans le milieu réactionnel. Nous avons donc tenté de modifier le protocole expérimental (protocole A) en vue d'améliorer ce résultat : le dérivé aldéhyde tritylé (-)-**25g** a d'abord été traité par le BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> puis, après quelques minutes d'agitation, le dérivé énolsilane **27** a été ajouté au milieu réactionnel (protocole B). Dans ces conditions, l'induction 1,3-*syn* a pu être augmentée (*anti:syn* 29:71, entrée 12). Afin d'obtenir plus de renseignements concernant cette induction, la même expérience (protocole B) a été menée en présence d'un piègeur de carbocation : l'anisole. La perte de sélectivité en faveur du composé *syn* (58:42, entrée 13) montre ici le rôle joué par le carbocation trityle lors de l'induction.



(i)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (2 éq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh.,  $-78^\circ\text{C}$  ; (ii) TBAF, THF,  $0^\circ\text{C}$  à TA ; (iii) TBAF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  (non isolés).

Schéma III.8 : Etape d'aldolisation de Mukaiyama

	P	M/AL	Rendement <i>anti</i> (%)	Rendement <i>syn</i> (%)	Ratio <i>anti:syn</i> (%)	
					Par rendement	Par RMN
1	TBDMS	TMS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	49	24	67:33 (73)	60:40
2	TBDMS	TMS/ $\text{MeAlCl}_2$	/	/	/	50:50 <sup>d</sup>
3	TBDMS	$\text{TiCl}_4$	/	/	/	50:50 <sup>d</sup>
4	TBDMS	DIP-Cl	/	/	/	/
5	TBDPS	TMS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	35	35	50:50 (70)	53:47
6	TIPS	TMS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	36	32	53:47 (68)	49:51
7	Bn	TMS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	/	/	/	81:19 <sup>d</sup>
8	PMB	TMS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	/	/	/	92:08 (65)
9	PMB	TMS/ $\text{TrBF}_4$	/	/	/	92:08 (47)
10	PMB	TMS/ $\text{TrClO}_4$	/	/	/	/
11	Tr <sup>a</sup>	TMS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	27	41	40:60 (68)	/
12	Tr <sup>b</sup>	TMS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	21	51	29:71 (72)	/
13	Tr <sup>c</sup>	TMS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	40	29	58:42 (69)	/
14	Tr	TMS/ $\text{TrClO}_4$	/	/	/	/
15	Tr	TMS/ $\text{TrBF}_4$	/	/	/	/

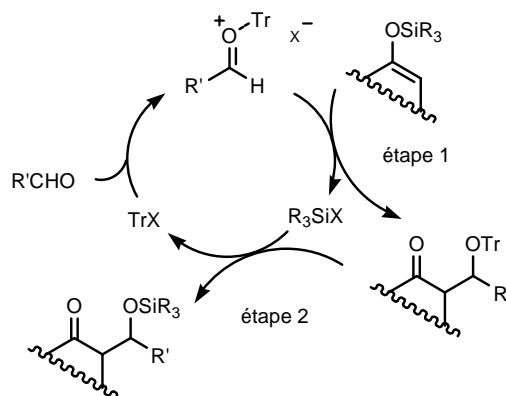
<sup>a</sup>Ajout de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  au mélange aldéhyde/énolsilane (protocole A) ; <sup>b</sup>Ajout de l'énolsilane au mélange aldéhyde/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (protocole B) ; <sup>c</sup>Utilisation du protocole B mais avec ajout d'anisole ; <sup>d</sup>produits non isolés.

Tableau III.1 : Différents ratio *anti:syn* obtenus lors de l'étude

Une étude de la littérature plus approfondie au sujet des trityles nous a apporté plusieurs informations.

Dès 1984, Mukaiyama<sup>115</sup> et son équipe mettent en évidence la possibilité de réaliser des réactions aldoliques en présence d'une quantité catalytique de perchlorate de trityle. L'avantage non négligeable de ce type de catalyseur est de permettre à la fois l'utilisation de conditions douces de réaction (à la différence des espèces acides précédemment utilisées :  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ou  $\text{TMSOTf} \dots$ ), l'emploi d'une quantité catalytique du promoteur de la réaction et la mise en oeuvre de procédures simples avec des temps de réaction courts.

Développé dans un premier temps sur des acétals, le mécanisme réactionnel est supposé faire intervenir un carbocation substitué par un groupement alkoxy et stabilisé par un anion perchlorate non nucléophile. Lorsque la réaction aldolique met en jeu non plus des acétals mais des espèces carbonylées, le rôle du trityle est alors, grâce à sa forte affinité pour les fonctions carbonyles, de favoriser la génération d'espèces cationiques réagissant avec de nombreux nucléophiles. D'un point de vue mécanistique, Denmark<sup>189</sup> et Chen<sup>190</sup> ont établi un cycle catalytique possible (schéma III.9). Plusieurs études impliquant ou non des dérivés trityles chiraux ont permis aux auteurs de proposer un mécanisme : après activation de la fonction carbonyle par le trityle, l'addition nucléophile (étape 1) a lieu pour fournir l'adduit correspondant. Un échange entre ce dernier et le dérivé  $\text{R}_3\text{SiX}$  (étape 2) est alors nécessaire pour régénérer le catalyseur trityle. Les auteurs précisent à ce niveau que la nature précise de l'espèce catalytique n'a cependant jamais été mise en évidence.

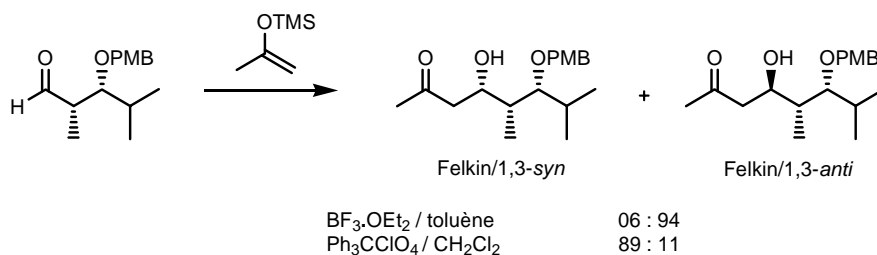


**Schéma III.9 :** Mécanisme proposé par Denmark et Chen pour la réaction de Mukaiyama catalysée par les sels de trityle

Un peu plus tard, Mukaiyama<sup>191</sup> et ses collaborateurs ont pu étendre le rôle de catalyseur à plusieurs sels de trityle, notamment  $\text{TrOTf}$ ,  $\text{TrSbCl}_6$ ,  $\text{TrPF}_6$ ,  $\text{TrSnCl}_5$ , et montrer l'influence du contre-ion dans la sélectivité<sup>192</sup> de la réaction. Les auteurs ont noté à cette occasion l'inefficacité du  $\text{TrBF}_4$  en quantité catalytique : l'intermédiaire de réaction,  $\text{SiBF}_4$ , a tendance à se décomposer en  $\text{SiF}_4$  et  $\text{BF}_3$  ce qui empêche la régénération du catalyseur  $\text{TrBF}_4$ . Un autre système catalytique<sup>193</sup> a été développé par la suite : l'utilisation combinée de  $\text{TrCl}$  et  $\text{SnCl}_2$  permet de générer *in situ* des espèces trityles actives et

efficaces. Ces catalyseurs de type trityle ont été utilisés par exemple pour la préparation<sup>194</sup> de cyclohexanones hautement substituées où encore pour la synthèse<sup>195</sup> de polymères.

L'activité catalytique des sels de trityle ayant également été mise en évidence dans la réaction de Michael, des réactions en tandem Michael-aldol<sup>196,197</sup> ont été décrites. Lors de ces réactions, de bonnes sélectivités ont pu être notées. En terme de sélectivité, un autre point particulièrement intéressant a été évoqué par Evans : au cours d'expériences de double stéréodifférenciation 1,2 et 1,3, une inversion de sélectivité<sup>165</sup> a été constatée lorsque les auteurs passaient de l'utilisation de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  à  $\text{TrClO}_4$  (schéma III.10).



**Schéma III.10** : Inversion de sélectivité par l'utilisation de  $\text{TrClO}_4$  comme acide de Lewis (Evans<sup>165</sup>)

La réaction de Mukaiyama entre le dérivé tritylé (–)-**25g** et l'énolsilane **27** a finalement été réalisée en présence de sels de trityle ( $\text{Tr}^+\text{ClO}_4^-$  synthétisé par nos soins) en remplacement de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Les produits attendus n'ayant pu être isolés (tableau III.1, entrée 14) et puisqu'il était difficile de vérifier la qualité du  $\text{TrClO}_4$  synthétisé, l'utilisation de  $\text{Tr}^+\text{BF}_4^-$  commercial a été privilégiée par la suite. Un mélange complexe de produits a alors été obtenu (entrée 15). Afin de vérifier l'efficacité de ces acides de Lewis, les mêmes expériences ont été réalisées sur l'aldéhyde protégé sous forme de PMB (entrées 9 et 10). Dans le cas du  $\text{TrClO}_4$ , la réaction n'a pas fonctionné alors que, pour  $\text{TrBF}_4$ , le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 47 % (non optimisé) et une sélectivité identique à celle précédemment exposée (*anti:syn* 92:08). Finalement, il semble que la génération *in situ* du carbocation trityle soit indispensable à l'obtention d'une induction en faveur du composé *syn*, cependant, le mécanisme n'a pas pu être élucidé.

### **I.3. Etendue et limitations des inductions 1,3 (P = Tr)**

#### ***I.3.1. Modifications de l'acide de Lewis et du métal***

Dans le cadre d'une optimisation des inductions obtenues, un grand nombre d'acides de Lewis a été testé (schéma III.11) :  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{MeAlCl}_2$ ,  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{I}_2$ ,<sup>121</sup>  $\text{TrClO}_4$ ,<sup>189</sup>  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{TMSOTf}$ ,<sup>198</sup>  $\text{SiCl}_4/\text{HMPA}$ ,<sup>199</sup>  $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ ,<sup>200</sup>  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$  synthétisé à partir de  $\text{TiCl}_4$  et  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  selon le procédé décrit par Mikami<sup>201</sup> en 1990. Malgré toutes ces tentatives, aucune n'a pu nous permettre d'obtenir le ou les produits attendus.

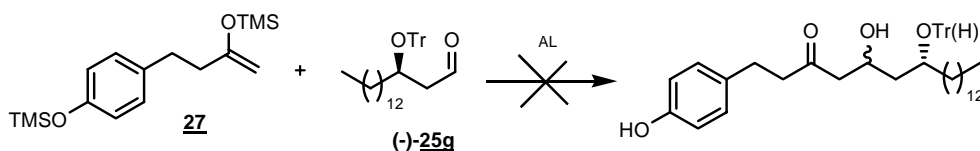


Schéma III.11 : Réaction d'aldolisation en présence de différents acides de Lewis

Finalement nous avons tenté de changer non plus l'acide de Lewis mais le métal impliqué dans la formation de l'énolate : nous avons choisi ici le lithium et utilisé les conditions décrites par Evans<sup>165</sup> (schéma III.12). La cétone **40** a donc été mise en réaction avec l'aldéhyde (-)-**25g** en présence de LDA. Plusieurs tests d'aldolisation ont été effectués à différentes températures ( $-78^{\circ}\text{C}$  à TA), sans succès.

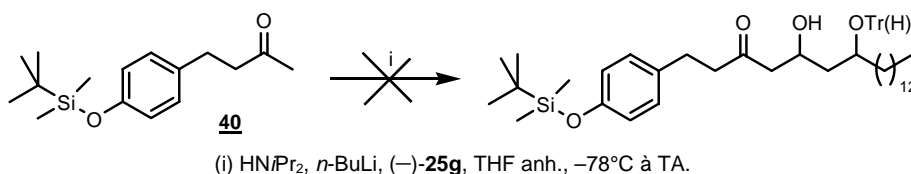


Schéma III.12 : Utilisation d'un énolate de lithium pour la réaction d'aldolisation

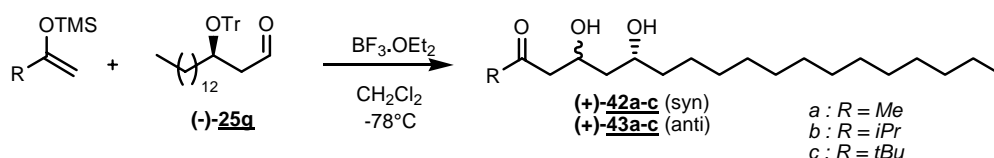
### 1.3.2. Modifications de l'encombrement de l'énolsilylé

Comme nous l'avons montré précédemment, la réaction nécessaire à l'obtention des produits souhaités en vue de la synthèse des aculéatines fait intervenir des substrats non encombrés. Nous nous sommes donc intéressés ici à l'extension possible, voire à l'amélioration, de notre induction *syn* obtenue pour  $\text{P} = \text{Tr}$ . Pour cela, il nous est apparu intéressant, dans un premier temps, d'étudier l'influence de l'énolsilylé (tableau III.2, protocole B) : 3 dérivés ont été employés parmi lesquels deux ont été synthétisés, le 2-triméthylsilyloxypropène lui est commercial.

Lors de l'utilisation du 2-triméthylsilyloxypropène (entrée 1), les rendements ont été faibles tout comme l'induction *syn:anti* (61:39 après isolement des produits). Cette expérience nous a permis de constater la reproduction du phénomène de cyclisation : les diastéréoisomères obtenus ici sont aisément séparables ( $R_f = 0,16$  et  $0,34$  dans les mêmes conditions de migration).

L'utilisation d'un énolsilylé un peu plus encombré, le 3-méthyl-2-triméthylsilyloxybut-1-ène<sup>202</sup> (entrée 2), n'apporte pas d'améliorations significatives, que ce soit en terme de rendement ou d'induction (68:32 après isolement des produits). Cependant, ici aucune cyclisation du composé *anti* n'est détectée, sûrement en raison de l'encombrement stérique apporté par le substituant *iPr* ( $R_f = 0,28$  et  $0,33$  dans les mêmes conditions).

Enfin, les résultats ci-dessus, à savoir une faible influence de l'encombrement stérique de l'énolsilylé sur l'induction asymétrique, ont été confirmés par l'emploi de 3,3-diméthyl-2-triméthylsilyloxybut-1-ène<sup>203</sup> (entrée 3).



	R	Syn:Anti (rendement %)
1	Me	61:39 (44)
2	<i>i</i> Pr	68:32 (44)
3	<i>t</i> Bu	57:43 (49)
4	4-hydroxyphényléthyl	71:29 (72)

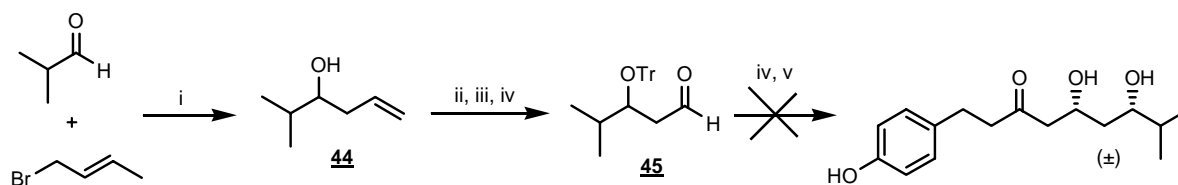
Tableau III.2 : Etude de l'influence de l'encombrement de l'énolsilylé

Finalement cette étude nous a permis de mettre en évidence une cyclisation du composé *anti* dépendante de l'encombrement. Il est à noter que cette cyclisation est très influente sur le Rf du composé *anti* : lorsque cette cyclisation est observée, la séparation des diastéréoisomères est très aisée. Lorsque les deux diastéréoisomères sont sous forme linéaire, les Rf sont très proches et les produits beaucoup plus difficiles à purifier. Cependant, en terme d'encombrement stérique, l'énolsilylé a peu d'influence sur la stéréosélectivité observée.

### I.3.3. Modifications de l'encombrement de l'aldéhyde

Afin d'évaluer l'influence de l'encombrement stérique de l'aldéhyde, un substrat substitué en  $\alpha$  de la fonction hydroxyle a été synthétisé : il s'agit de l'aldéhyde ( $\pm$ )-**45** (schéma III.13). L'addition du magnésien du 3-bromopropène sur le 2-méthylpropanal commercial fournit l'alcool homoallylique ( $\pm$ )-**44** qui est ensuite protégé sous forme de trityle avant d'être directement oxydé en milieu OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub> en aldéhyde ( $\pm$ )-**45**.

Le couplage aldolique, réalisé suivant les conditions opératoires du protocole B, entre cet aldéhyde ( $\pm$ )-**45** et l'éther d'énolsilylé **27** a été infructueux : les produits attendus n'ont pas pu être isolés.

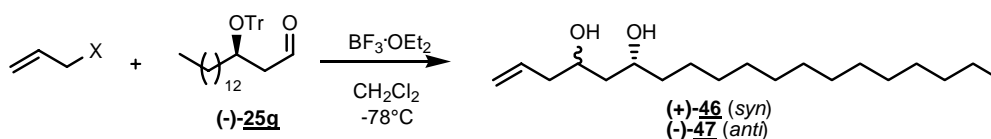


(i) Mg, Et<sub>2</sub>O anh., 0°C à -78°C, 72 % ; (ii) TrCl, DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh., reflux ; (iii) NMO, OsO<sub>4</sub> cat., THF/H<sub>2</sub>O, TA ; (iv) NaIO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, TA, 51 % (3 étapes) ; (v) BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (2 éq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh., -78°C ; (v) TBAF, THF, 0°C à TA.

Schéma III.13 : Synthèse et couplage de l'aldéhyde ( $\pm$ )-**45**

### 1.3.4. La réaction de Sakurai

La réaction de Sakurai est citée plusieurs fois dans des publications faisant référence à la réaction de Mukaiyama. Celle-ci a donc été étudiée dans le cas de l'utilisation du trityle comme groupement protecteur de l'hydroxyle en  $\beta$  de la fonction aldéhyde (tableau III.3). Le but ici a été de vérifier si les résultats obtenus dans le cadre de la réaction de Mukaiyama pouvaient s'étendre à la réaction de Sakurai. Cette dernière a donc été effectuée sur l'aldéhyde tritylé (-)-**25g** utilisé dans la synthèse des aculéatines, en présence soit d'allyltriméthylsilane,<sup>204</sup> soit d'allyltributylstannane.<sup>205</sup> Les deux protocoles (A et B) présentés précédemment ont été testés.



	Protocole	X	Syn [(+)-46]:Anti [(-)-47] (rendement)
1	A	SiMe <sub>3</sub>	33:67 (58)
2	B	SiMe <sub>3</sub>	48:52 (62)
3	A	SnBu <sub>3</sub>	46:54 (65)
4	B	SnBu <sub>3</sub>	49:51 (71)

Tableau III.3 : Réaction de Sakurai

La stéréochimie des diols 1,3 obtenus a été déterminée par analyses RMN (<sup>13</sup>C) des acétonides **48** et **49** correspondants (schéma III.14).

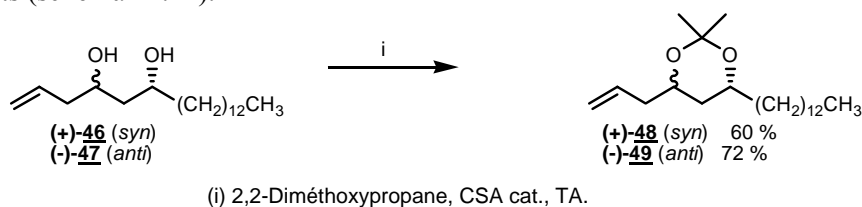


Schéma III.14 : Synthèse des acétonides (+)-**48** et (-)-**49**

Une détermination non ambiguë a pu être réalisée : les résultats obtenus, au niveau des déplacements chimiques en <sup>13</sup>C des groupements méthyles et du carbone quaternaire, sont en bonne corrélation avec ceux de la littérature<sup>206</sup> (tableau III.4).

	Valeurs théoriques <sup>206</sup> (ppm)				Valeurs expérimentales (ppm)			
	Me(1)	Me(2)	Différence Me	C(Me) <sub>2</sub>	Me(1)	Me(2)	Différence Me	C(Me) <sub>2</sub>
<b>Syn</b>	19,66±0,35	30,00±0,30	10,34±0,30	98,93±0,67	20,1	30,5	10,4	98,6
<b>Anti</b>	23,65±0,93	25,64±1,79	1,98±2,60	100,64±0,82	25,0	25,1	0,1	100,4

Tableau III.4 : Détermination stéréochimique par RMN <sup>13</sup>C

Finalement, les résultats obtenus ne permettent pas une généralisation importante des inductions obtenues dans le cas de la synthèse des aculéatines : en plus des rendements moyens observés pour la réaction de Sakurai, seule une très faible induction a pu être notée dans le cas de l'allyltriméthylsilane avec utilisation du protocole B.

## I.4. Obtention des aculéatines naturelles et des analogues non naturels

### *I.4.1. Etape d'oxydation phénolique sur les intermédiaires 12 et 23*

A ce niveau plusieurs études ont été réalisées. En effet, lors de cette étape finale, notre but vise à obtenir les produits attendus tout en favorisant la formation d'un diastéréoisomère par rapport à un autre. A l'identique des synthèses racémiques et énantiosélectives présentées dans le chapitre 2, nous avons ici utilisé le PIFA pour réaliser l'oxydation phénolique avec cyclisation concomitante. D'après les résultats obtenus par Baldwin<sup>105</sup> lors de cette dernière étape sur le composé (±)-**12** en équilibre avec (±)-**13**, les conditions permettant d'obtenir les meilleurs rendements en (±)-aculéatine 6-épi-D (43 %) et (±)-aculéatine D (19 %) sont celles pour lesquelles le solvant est constitué d'un mélange acétone/H<sub>2</sub>O (9:1) (schéma III.15). Dans ces conditions, les auteurs obtiennent également un composé (±)-**14** non complètement cyclique en quantité non négligeable (27 %).

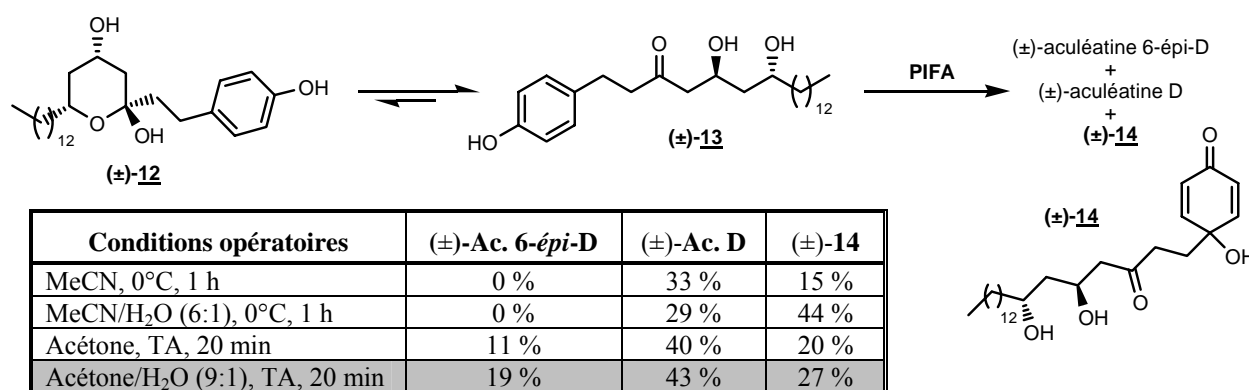
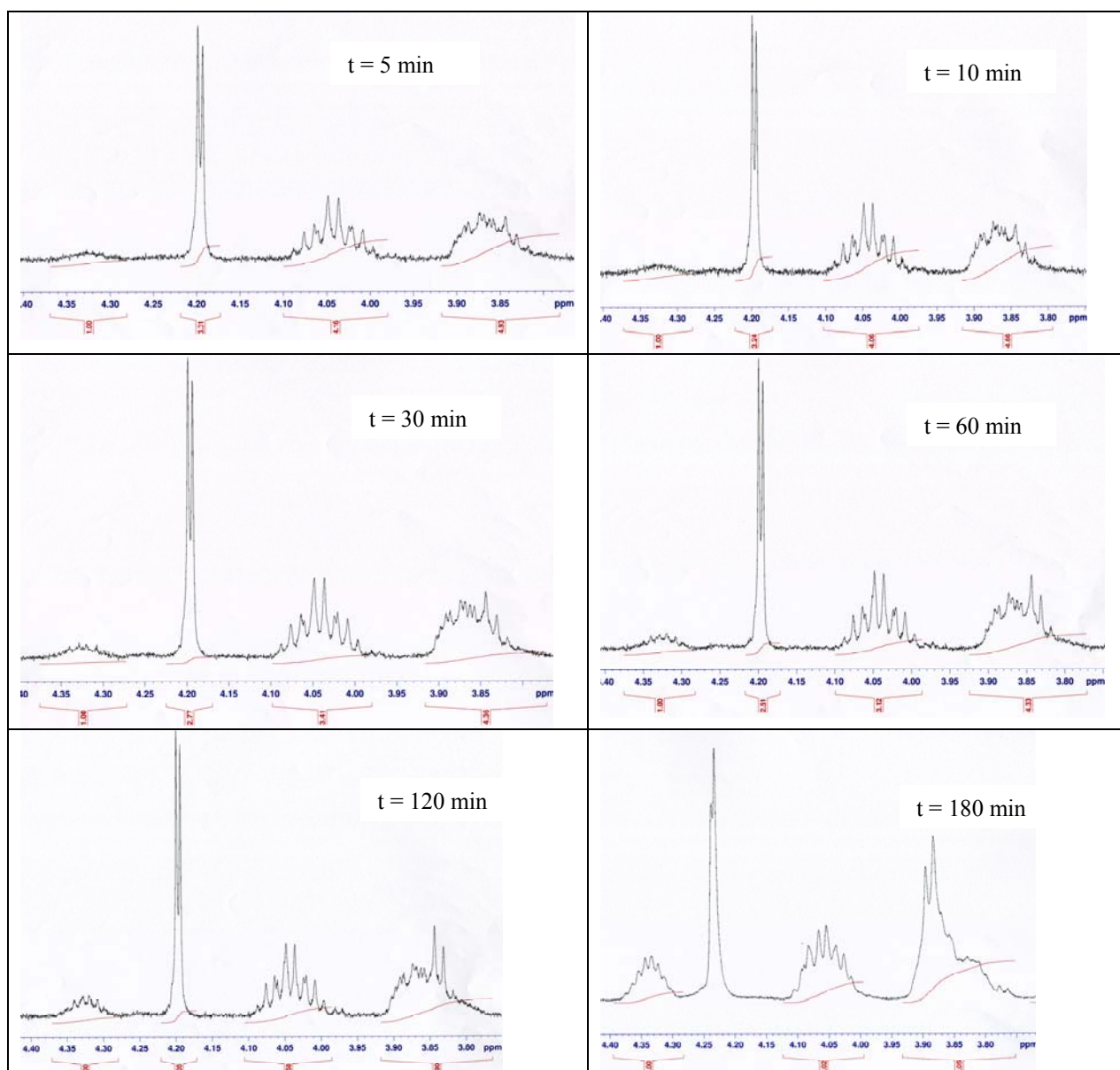


Schéma III.15 : Résultats de Baldwin<sup>105</sup>

Nous avons évoqué précédemment le fait que le composé *anti* **12** présente un équilibre en solution entre la forme cyclique et la forme linéaire. Baldwin a également mis ce phénomène en évidence : dans l'acétone deutérée l'équilibre est atteint au bout de 3 h (cyclique/linéaire 2:1). Cette cinétique a été vérifiée expérimentalement par RMN (figure III.3).





**Figure III.3 :** Evolution temporelle du ratio cyclique/linéaire du composé diol 1,3-*anti* en solution dans l'acétone deutérée

En faisant l'hypothèse que cette forme *anti* cyclique devrait nous permettre de favoriser la formation d'un diastéréoisomère par rapport à l'autre dans l'étape finale, d'autres solvants ont été utilisés afin de mettre ou non en évidence un tel phénomène d'équilibration. Notre but était ici de déterminer un solvant qui défavoriserait l'ouverture de l'hémiacétal (+)-**12** formé. Les solvants testés ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , pyridine- $d^5$ ) ne nous ont pas permis de trouver un solvant convenable, hormis le  $\text{CD}_3\text{OD}$  dans lequel l'hémiacétal (+)-**12** a une stabilité plus importante. Cependant, des tests préliminaires d'oxydation phénolique dans le méthanol n'ayant pas donné de bons résultats, nous avons donc repris (schéma III.16) les conditions 'optimales' présentées ci-dessus (schéma III.15). En effet, le temps de réaction étant petit devant le temps nécessaire à l'obtention de l'équilibre, l'oxydation est supposée avoir lieu

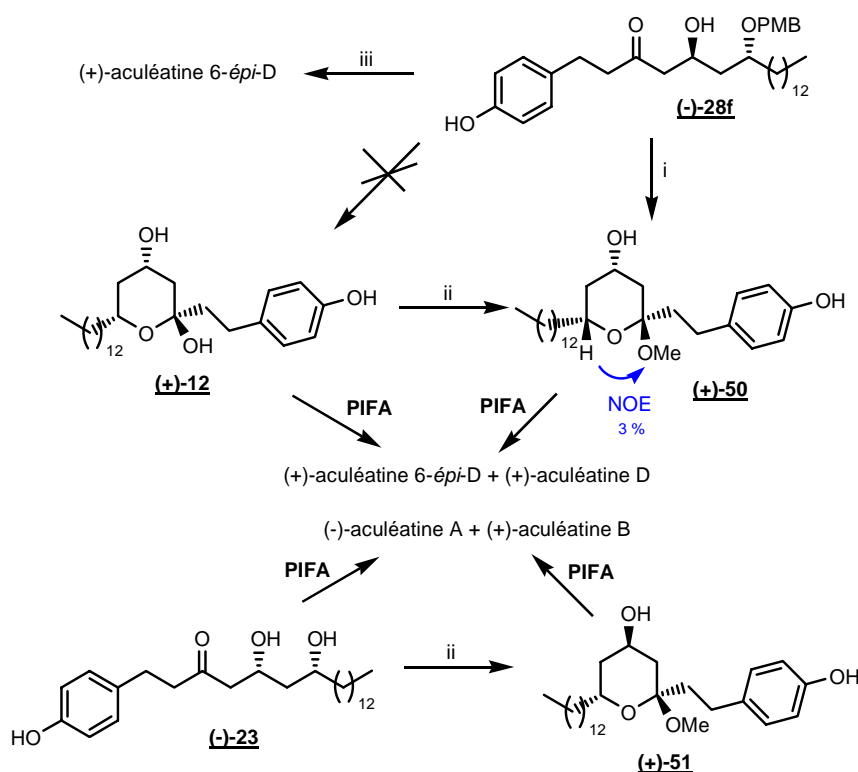
majoritairement sur le composé cyclique. L'étude cinétique en solution acétone deutérée a montré qu'après 10 min, nous étions en présence d'un mélange cyclique/linéaire 8:1 (2:1 après 3 h).

Contrairement aux résultats obtenus par Baldwin, nous n'avons jamais isolé à ce niveau de composé partiellement cyclique **14** : ceci pourrait s'expliquer par l'utilisation de concentration plus élevée dans notre cas (30 mM contre 13 mM).

Afin d'optimiser la sélectivité de l'étape finale, différentes conditions opératoires ont été utilisées (tableau III.5).

Dans un premier temps, du TFA (acide trifluoroacétique) a été ajouté au milieu réactionnel : en présence de 0,4 éq de TFA (entrées 6 et 11), les rendements sont légèrement améliorés tandis que les proportions aculéatine A/aculéatine B en partant du diol 1,3-*syn* (resp. aculéatine 6-*épi*-D/D en partant du diol 1,3-*anti* cyclique) ne sont pas modifiées.

Dans une deuxième étude, un agent chélatant, le ZnCl<sub>2</sub>, a été additionné aux diols initiaux (agitation 10 min) avant l'ajout du PIFA (entrées 9 et 12). Le but était ici d'influencer la diastéréosélectivité de la réaction : aucun phénomène significatif n'a été noté. En terme de rendements, les résultats sont variables.



(i) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20 %, MeOH, TA, 96 % ; (ii) MeOH reflux, 63 % (*syn*), 73 % (*anti*) ; (iii) PIFA, Mo<sub>20</sub>O<sub>65</sub>P<sub>2</sub>, MeCN/H<sub>2</sub>O (6:1), 0°C, 19 %.

Schéma III.16 : Etude de l'étape finale

	Produit de départ	Solvants	Additif (éq.)	Ac. A/Ac. B (%)	Ac. 6-épi-D/Ac. D (%)
1	(-)-28f	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (6:1)	Mo <sub>20</sub> O <sub>65</sub> P <sub>2</sub>	/	100:0 (19)
2	(-)-28f	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (6:1)	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	/	100:0 (15)
3	(-)-28f	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	/	/
4	(-)-28f	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (6:1)	/	/	/
5	(+)-12	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	/	/	59:41 (64)
6	(+)-12	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	TFA (0,4)	/	56:44 (71)
7	(+)-12	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	TFA (1)	/	59:41 (64)
8	(+)-12	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	TFA (2)	/	58:42 (62)
9	(+)-12	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	ZnCl <sub>2</sub> (1,1)	/	58:42 (69)
10	(-)-23	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	/	62:38 (71)	/
11	(-)-23	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	TFA (0,4)	58:42 (82)	/
12	(-)-23	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	ZnCl <sub>2</sub> (1,1)	57:43 (57)	/
13	(-)-23	TFA	/	/	/
14	(-)-23	TFE	TFA (0,4)	/	/
15	(+)-50	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	/	/	48:52 (65) 2 étapes <sup>a</sup>
16	(+)-50	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	/	/	49:51 (69)
17	(+)-50	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	ZnCl <sub>2</sub> (1,1)	/	51:49 (51) 2 étapes <sup>b</sup>
18	(+)-51	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	/	57:43 (38) 2 étapes <sup>c</sup>	/
19	(+)-51	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	/	53:47 (68)	/

<sup>a</sup>produit de départ : (-)-28f ; <sup>b</sup>produit de départ : (+)-12 ; <sup>c</sup>produit de départ : (-)-23.

**Tableau III.5 :** Etude de la diastéréosélectivité de l'étape d'oxydation phénolique

#### I.4.2. Etape d'oxydation phénolique sur les dérivés acétaliques (+)-50 et (+)-51

Aucun résultat réellement probant n'ayant été obtenu, nous avons décidé d'évaluer une nouvelle stratégie. Nous avons ici cherché à synthétiser un composé plus stable que l'hémiacétal (+)-12 : le méthoxyacétal (+)-50 (schéma III.16, la stéréochimie du composé a été vérifiée par expériences Noediff : un effet NOE a été noté entre le H en  $\alpha$  de la fonction acétal et le -OMe). Deux méthodes ont été utilisées pour synthétiser ce produit. Une première synthèse a impliqué le composé (-)-28f protégé par un groupement PMB. De nombreuses conditions opératoires ont été testées afin de déprotéger ce groupement (H<sub>2</sub>/Pd/C 10 % (TA, Patm ou 50°C, P = 20 bars), CAN, DDQ), mais aucune n'a été efficace. Finalement, deux solutions restaient à notre disposition : compte tenu des résultats publiés par Hata<sup>207</sup> et ses collaborateurs, il était envisageable de déprotéger le PMB directement lors de la dernière étape d'oxydation phénolique par le PIFA. Cette réaction a donc été mise en œuvre sur le composé (-)-28f : dans ces conditions, seule l'aculéatine 6-épi-D a pu être isolée, mais avec un rendement très faible (19 %). Plusieurs conditions opératoires ont été testées à ce niveau. La modification du catalyseur métallique (Mo<sub>20</sub>O<sub>65</sub>P<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>) n'a pas apporté d'amélioration au niveau du rendement ; l'utilisation comme solvant du mélange acétone/H<sub>2</sub>O (10:1) à la place du mélange MeCN/H<sub>2</sub>O (6:1) ne permet pas la formation du produit attendu ; l'utilisation du PIFA seul fournit un mélange complexe de produits.

La deuxième solution envisagée, a été une déprotection du groupement PMB en présence de Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20 % dans le MeOH. Grâce à ces conditions le composé acétalique (+)-**50** a été obtenu avec un rendement brut de 96 %, il a été utilisé directement dans l'étape finale sans purification supplémentaire. La même réaction a été mise en œuvre dans l'AcOEt afin d'isoler l'hémiacétal (+)-**12**, sans succès.

Un deuxième moyen d'accès à cet acétal (+)-**50** est un simple reflux de l'hémiacétal (+)-**12** correspondant dans le MeOH anhydre. Après 5 h de reflux, le produit attendu est isolé avec un rendement de 73 %. Nous avons ensuite tenté la même procédure à partir du dérivé diol 1,3-*syn* linéaire (-)-**23** pour voir s'il était possible d'aboutir au composé cyclique. Finalement, après 12 h de reflux le composé (+)-**51** souhaité a pu être isolé avec un rendement de 63 %. Il est important de noter à ce niveau que l'utilisation d'un éluant particulier (cyclohexane/éther) est indispensable lors de la purification sur colonne chromatographique de ces composés acétaliques : l'utilisation d'un éluant différent entraîne une décomposition non négligeable des produits.

Il ne restait alors plus qu'à réaliser l'étape finale sur ces composés acétaliques (tableau III.5). Ceci a été réalisé dans les conditions opératoires citées ci-dessus mais sans ajout supplémentaire de TFA : les composés (+)-**50** et (+)-**51** ne semblent effectivement pas très stables en milieu trop acide.

Finalement, un faible stéréocontrôle lors de l'étape finale a pu être développé en passant des structures diol 1,3-*syn* linéaire et 1,3-*anti* cyclique aux structures acétaliques correspondantes (passage d'un ratio aculéatine A/B (resp. 6-*épi*-D/D) 3:2 à un ratio 1:1).

#### 1.4.3. Hypothèses mécanistiques

Une hypothèse a alors été émise afin d'expliquer les résultats ci-dessus. Si on s'intéresse tout d'abord au diol 1,3-*syn*, nous avons préalablement noté sa stabilité, contrairement au composé 1,3-*anti*, qui peut s'expliquer par les liaisons hydrogènes favorables (schéma III.17). Lors de la formation du cation phénoxonium **52**, par action du PIFA, celui-ci devrait donc préférentiellement être piégé par le groupe carbonyle. La formation du cation spiro-carbénium **53** est en fait essentiel pour le processus de spiro-annélation aboutissant à la formation des aculéatines A et B. Il est important cependant de noter qu'un passage par un intermédiaire de type *para*-quinol n'est pas à exclure puisque de l'eau est présente dans le milieu réactionnel. Dans ce cas, la justification de la formation préférentielle de l'aculéatine A par rapport à l'aculéatine B (3:2) n'est pas évidente. Il est cependant nécessaire de préciser ici que l'aculéatine B n'est pas complètement stable en milieu acide, elle a tendance à s'épimériser pour donner l'aculéatine A. Ce phénomène peut donc également intervenir dans les ratios obtenus en fin de réaction ou après purification sur silice.

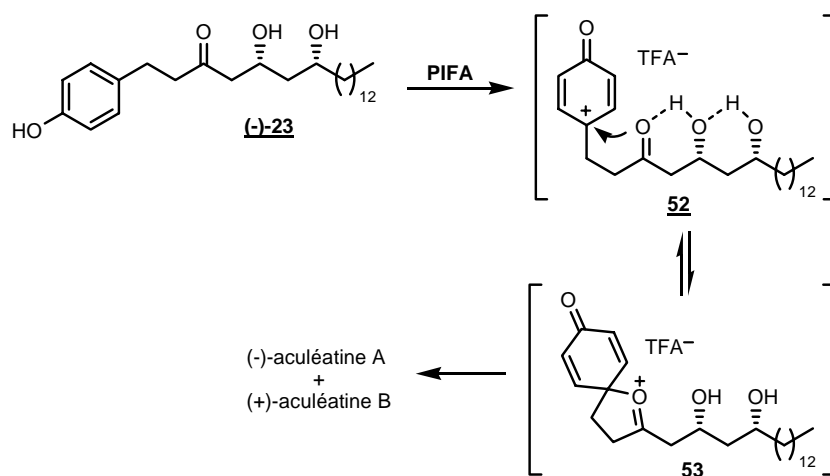


Schéma III.17 : Proposition de mécanisme pour l'étape finale à partir du diol 1,3-*syn* linéaire

En ce qui concerne les dérivés cycliques acétal ou hémiacétal (issus des diols 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*), il est nécessaire ici de prendre en compte le caractère nucléophile des espèces pouvant intervenir pour piéger le cation phénoxonium. Dans le cas de l'hémiacétal (+)-12, le groupement hydroxyle intramoléculaire est capable de piéger directement l'intermédiaire chargé : on forme préférentiellement l'aculéatine 6-*épi*-D (*voie a*, schéma III.18). Au contraire, dans le cas des acétals (+)-50 et (+)-51, une molécule d'eau du milieu intervient pour former les *para*-quinols 58 et 59 qui, après spiroannélation suivant un mécanisme de type  $S_N1$ , fournira majoritairement les aculéatines D ou B (*voie b*, schéma III.18).

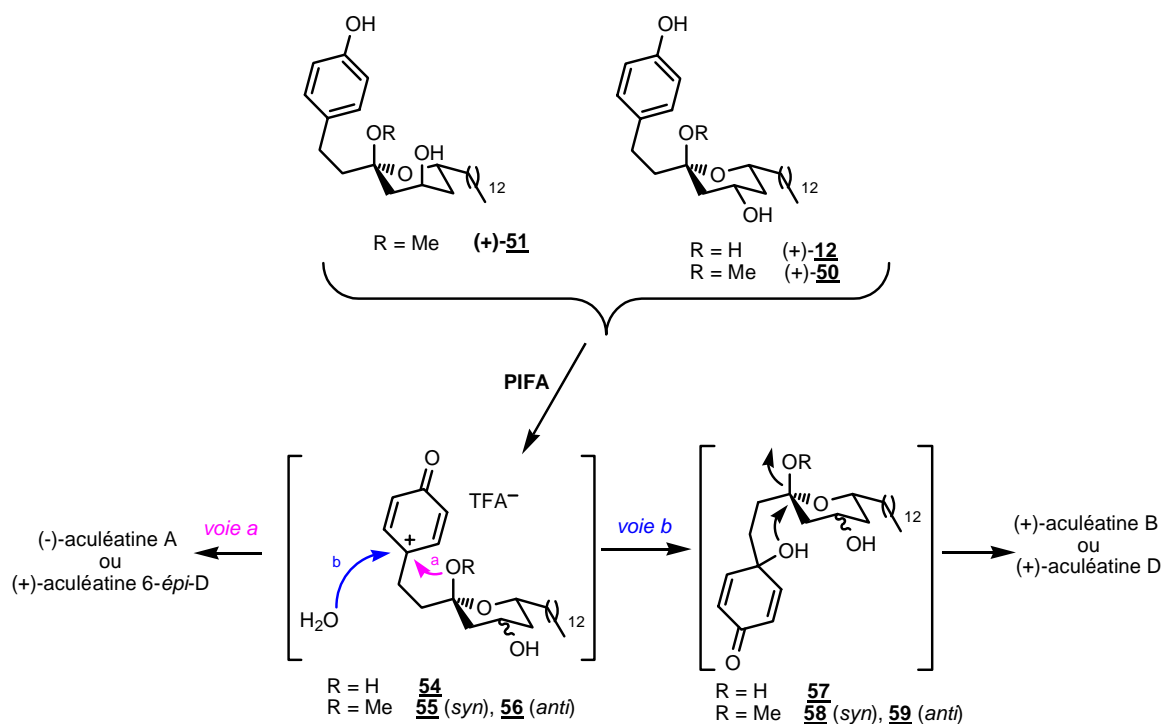


Schéma III.18 : Proposition de mécanisme pour l'étape finale à partir des acétals (+)-50 et (+)-51 et hémiacétal (+)-12

Concernant l'effet bénéfique sur le rendement de la réaction d'un ajout de TFA dans le milieu réactionnel, il est possible que celui-ci s'explique par le rôle du TFA en tant que contre-ion non nucléophile permettant une stabilisation des cations phénoxonium (**52**, **54**, **55** et **56**) ou spiro-carbénium **53** intermédiaires (schémas III.17 et III.18).

### **I.5. Bilan**

Les travaux effectués dans le cadre de la synthèse énantiosélective des aculéatines ont abouti à plusieurs conclusions. Dans un premier temps, nous avons pu élargir les résultats d'Evans en matière d'induction 1,3-*anti* aux substrats non encombrés. En effet, après étude de différents groupements protecteurs, le dérivé PMB nous a donné de bons résultats en terme d'induction.

Par la suite, nous avons pu mettre en évidence une induction 1,3-*syn*, moyenne mais intéressante devant le manque de méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse de diols 1,3-*syn*. Malheureusement, les études de généralisation de cette induction se sont révélées peu fructueuses, des travaux complémentaires seraient ici nécessaires pour déterminer de façon non ambiguë les limitations de cette méthode (étude au niveau des modifications d'encombrement de l'aldéhyde notamment) ainsi que le mécanisme expliquant ces résultats.

Dans le cas particulier de la synthèse des aculéatines, l'utilisation du trityle a cependant été efficace puisqu'une synthèse favorisant nettement la formation du diol 1,3-*syn*, et par voie de conséquence les aculéatines A et B, a pu être réalisée avec de bons rendements (tableau III.6).

Finalement, nos résultats nous permettent de définir la stratégie de choix pour la synthèse des aculéatines suivant que l'on souhaite privilégier la formation des aculéatines A et B ou 6-*épi*-D et D. Il est d'ailleurs à noter que, pour la première fois, il a été possible de favoriser la formation de l'aculéatine D par rapport à l'aculéatine non naturelle 6-*épi*-D, et ceci en passant par la formation d'un acétal.

Enfin, une stratégie intéressante consiste à utiliser comme groupement protecteur le TBDPS qui ne favorise aucune stéréochimie mais nous permet d'obtenir, en un nombre restreint d'étapes et avec de bons rendements, les 4 diastéréoisomères sous forme énantio pure. Cette synthèse est en effet rendue possible grâce à un phénomène particulier, à savoir la cyclisation du diol 1,3-*anti*, qui favorise une séparation aisée de diastéréoisomères généralement difficiles à purifier.

	Nombre d'étapes	Rendements globaux (%) des aculéatines			
		A	B	6-épi-D	D
Synthèse racémique – Wong	9	8,7	3,0	/	/
Synthèse racémique – Wong	9	/	/	3,0	2,1
Synthèse racémique – Baldwin et <i>al.</i>	10	/	/	8,0	3,5
Synthèse énantiosélective – Falomir et <i>al.</i>	10	6,5	1,2	/	/
Synthèse énantiosélective – Alvarez-Bercedo et <i>al.</i>	12	/	/	7,6	2,8
Synthèse énantiosélective – Chandrasekhar et <i>al.</i>	8	10,8	4,3	/	/
Synthèse énantiosélective induction 1,3- <i>anti</i> (PMB)	7	/	/	9,4	10,3
Synthèse énantiosélective induction 1,3- <i>syn</i> (Tr)	6	10,8	7,7	/	/
Synthèse énantiosélective sans induction 1,3 (TBDPS)	6	8,7	6,2	7,3	5,6

**Tableau III.6 :** Récapitulatif du nombre d'étapes et des rendements globaux obtenus pour chacune des aculéatines dans les différentes synthèses

## II. Synthèse racémique d'analogues des aculéatines

### II.1. Stratégie générale

Le but de cette partie est d'exposer la synthèse racémique d'analogues des aculéatines dont l'étude, d'un point de vue biologique, permettra de déterminer les caractéristiques importantes ou nécessaires à l'obtention d'une activité optimale, que ce soit dans le cadre des études concernant le paludisme, mais également celles portant sur la toxoplasmosse ou sur les herbicides.

Plusieurs types d'analogues ont donc été synthétisés. Différentes approches ont ici été développées suivant que les molécules présentent des modifications au niveau de la substitution du cycle cyclohexadiénone, au niveau du groupement hydroxyle ou au niveau de la chaîne grasse (figure III.4). Dans ce dernier cas, plusieurs molécules possédant des fonctions particulières, amide ou ester, sur cette chaîne ont été synthétisées.

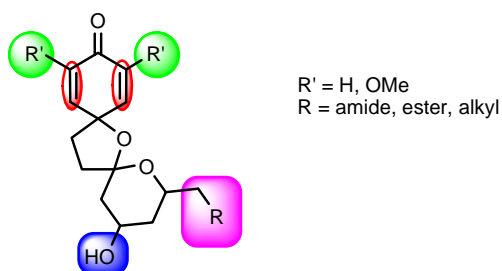


Figure III.4 : Modification structurale envisagée sur les aculéatines

### II.2. Analogues modifiés au niveau de la chaîne grasse

La stratégie développée a visé la synthèse, en un nombre minimal d'étapes, et ceci à partir d'intermédiaires communs avancés de synthèse, de nombreux analogues.

Les molécules tricycliques recherchées ( $\pm$ )-**60** et ( $\pm$ )-**61** pourraient être obtenues, en appliquant la même stratégie que celle exposée précédemment, à partir des composés linéaires ( $\pm$ )-**62** et ( $\pm$ )-**63** correspondants par action du PIFA. Une approche typique de synthèse des motifs  $\delta$ -hydroxy- $\beta$ -cétoster pourrait donc faire intervenir une addition nucléophile sur l'adduit aldolique ( $\pm$ )-**64**, obtenu par addition de l'équivalent synthétique **66** du dianion acétoacétate sur l'aldéhyde **65**.

L'intermédiaire commun ( $\pm$ )-**64** choisi pourrait finalement permettre une synthèse rapide des analogues souhaités (schéma III.19) :

- les analogues ( $\pm$ )-**60** portant une fonction ester seraient obtenus après addition nucléophile d'alcools primaires ou secondaires, saturés ou insaturés, sur ce dérivé ;



- les analogues amide (±)-**61** seraient synthétisés par addition nucléophile d'amine sur ce même dérivé.

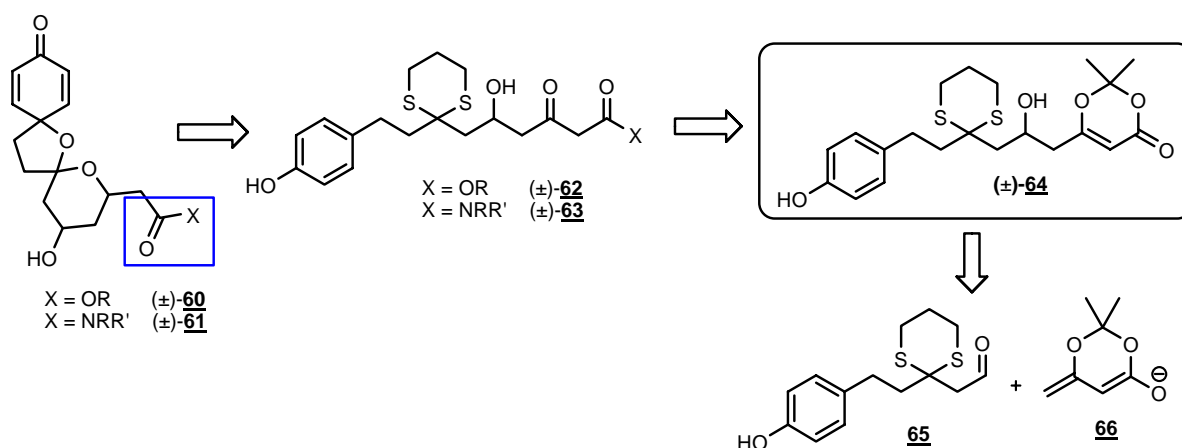
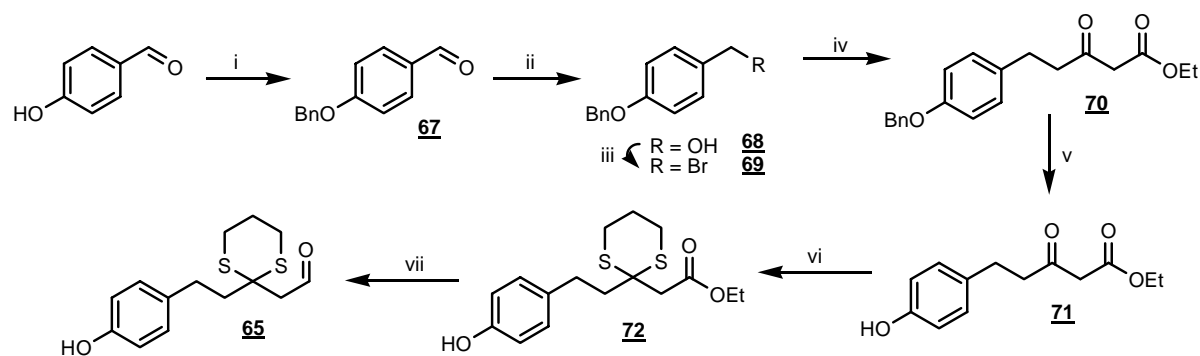


Schéma III.19 : Rétrosynthèse envisagée des différents analogues des aculéatines

### II.2.1. Synthèse de l'intermédiaire commun 60

Concernant tout d'abord la synthèse de l'aldéhyde **65**, plusieurs voies ont été étudiées afin de minimiser le nombre d'étapes et, simultanément, d'optimiser les conditions permettant de travailler sur des quantités relativement importantes (c'est-à-dire pour la synthèse d'environ 10 g d'aldéhyde **65**).

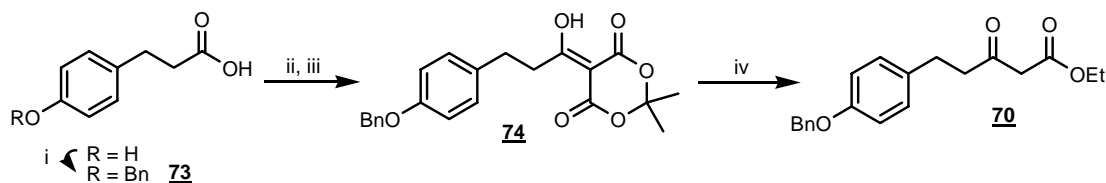
Une première stratégie de synthèse a été développée à partir du 4-hydroxybenzaldéhyde commercial (schéma III.20). La protection de la fonction phénol du composé commercial est effectuée en présence de bromure de benzyle, puis la fonction aldéhyde est réduite par le borohydrure de sodium pour fournir l'alcool **68** correspondant avec un rendement de 86 %. L'alcool ainsi obtenu est ensuite converti en dérivé bromé **69** par l'intermédiaire du tribromure de phosphore avec un rendement de 97 %. Ce dérivé bromé **69** subit alors une réaction de substitution nucléophile en présence d'acétoacétate d'éthyle pour former le produit attendu **70** avec un rendement de 55 % seulement. A ce niveau, des modifications de protocole ont été inefficaces. Il reste ensuite à déprotéger le phénol par hydrogénation catalytique avant de protéger la fonction cétone par l'intermédiaire du 1,3-propanedithiol. Ces deux étapes permettent la formation du produit **72** avec un rendement global de 78 %. Finalement, la fonction ester est réduite en présence d'hydrure de diisobutylaluminium, pour fournir l'aldéhyde attendu **65** avec un rendement de 73 %. Compte tenu des difficultés rencontrées lors de l'étape d'alkylation du dérivé bromé, à savoir l'obtention de faibles rendements et la difficile reproductibilité de la réaction, plusieurs stratégies ont été évaluées pour faire face à ce problème. En particulier, des réactions d'addition ont été réalisées à partir de l'acétoacétate d'éthyle sur le dérivé aldéhydique commercial non protégé ou protégé sous forme de benzyle **67**. Dans ces deux situations aucune transformation des produits de départ n'a été détectée par CCM.



(i) BnBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acétone, reflux, 92 % ; (ii) NaBH<sub>4</sub>, THF, TA, 86 % ; (iii) PBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh., 0°C à TA, 89 % ; (iv) acétoacétate d'éthyle, NaH, *n*-BuLi, THF anh., 0°C, 55 % ; (v) H<sub>2</sub>, Pd/C 10 %, AcOEt, TA, 99 % ; (vi) 1,3-propanedithiol, BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 79 % ; (vii) DIBAL-H, toluène, -78°C, 73 %.

**Schéma III.20** : Première voie de synthèse de l'aldéhyde **65**

D'autres stratégies peu concluantes ont été tentées et ne seront pas exposées ici. Finalement, nous avons choisi d'utiliser une synthèse proche de celle décrite par Doherty<sup>208</sup> (schéma III.21). La fonction phénol de l'acide 3-(4-hydroxyphényl)-propionique commercial est tout d'abord protégé en présence de bromure de benzyle avec un rendement de 88 %. L'acide **73** obtenu est alors converti en chlorure d'acide correspondant par action du chlorure d'oxalyle, puis, sans purification, celui-ci est mis en réaction avec l'acide de Meldrum **39**. Le composé **74** ainsi obtenu est chauffé au reflux de l'éthanol pour fournir le β-cétoester **70** avec un rendement global de 74 % sur les 3 étapes. Les dernières étapes permettant la formation de l'aldéhyde **65** sont identiques à celles décrites précédemment.

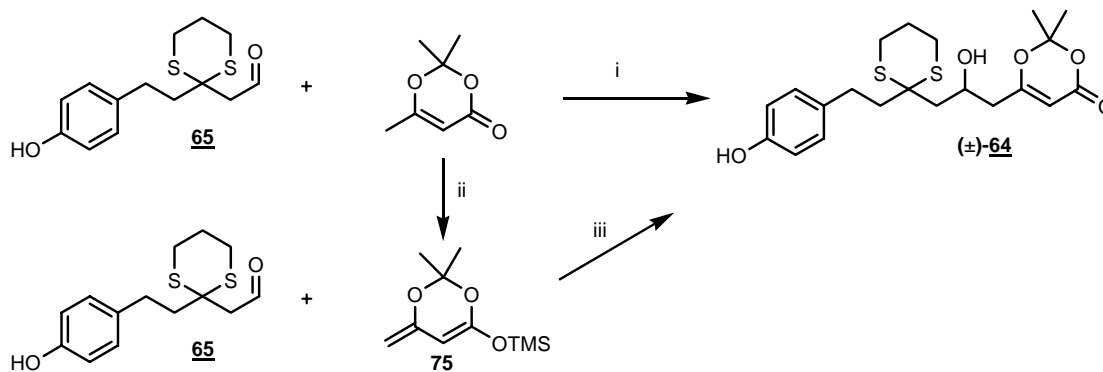


(i) BnBr, NaOH (1N), Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> cat., THF, TA puis 80°C, 99 % ; (ii) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; (iii) **39**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh., pyridine, 0°C ; (iv) EtOH, reflux, 72 % (sur 3 étapes).

**Schéma III.21** : Deuxième voie de synthèse de l'aldéhyde **65**

La deuxième voie de synthèse, qui permet d'obtenir très simplement et rapidement (4 étapes mais seulement 2 purifications par colonne chromatographique) le β-cétoester intermédiaire **70**, sera retenu par la suite. En effet, le rendement global de cette synthèse est de 71 % contre 39 % pour la première voie exposée. Finalement l'aldéhyde **65** recherché peut être synthétisé en seulement 7 étapes (4 purifications par colonne chromatographique) avec un rendement global de 41 % sur des échelles allant jusqu'à une dizaine de grammes. Grâce à cette méthode efficace à grande échelle, les travaux de synthèse des analogues ont pu être effectués dans de bonnes conditions.

Par la suite, l'intermédiaire commun ( $\pm$ )-**64** a été synthétisé par réaction d'alkylation en milieu basique de la 2,2,6-triméthyl-1,3-dioxin-4-one commerciale sur l'aldéhyde **65** avec un rendement de 80 % (schéma III.22). La formation préalable de l'éther d'énolsilylé **75** a été envisagée, mais l'utilisation de l'anion formé *in situ* par action du LDA a été privilégiée en raison du gain en terme de temps (une seule étape) et de rendement.



(i)  $\text{HNiPr}_2$ ,  $n\text{-BuLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 80 % ; (ii)  $\text{HNiPr}_2$ ,  $n\text{-BuLi}$ , TMSCl, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 0 à 54 % ; (iii)  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh.,  $-78^\circ\text{C}$ , 80 %.

Schéma III.22 : Synthèse de l'intermédiaire commun ( $\pm$ )-**64**

### II.2.2. Synthèse des analogues ester

Dans un premier temps, une phase exploratrice a été mise en œuvre afin d'évaluer certains paramètres inhérents à la stratégie, et notamment la nécessité de protéger les fonctions alcool et phénol de l'intermédiaire ( $\pm$ )-**64**. En effet, certains exemples publiés<sup>209,210</sup> semblent montrer que cette protection n'est pas forcément obligatoire (schéma III.23). Cependant, dans la majorité des cas présentés, l'agent nucléophile constitue également le solvant de la réaction.<sup>211</sup>

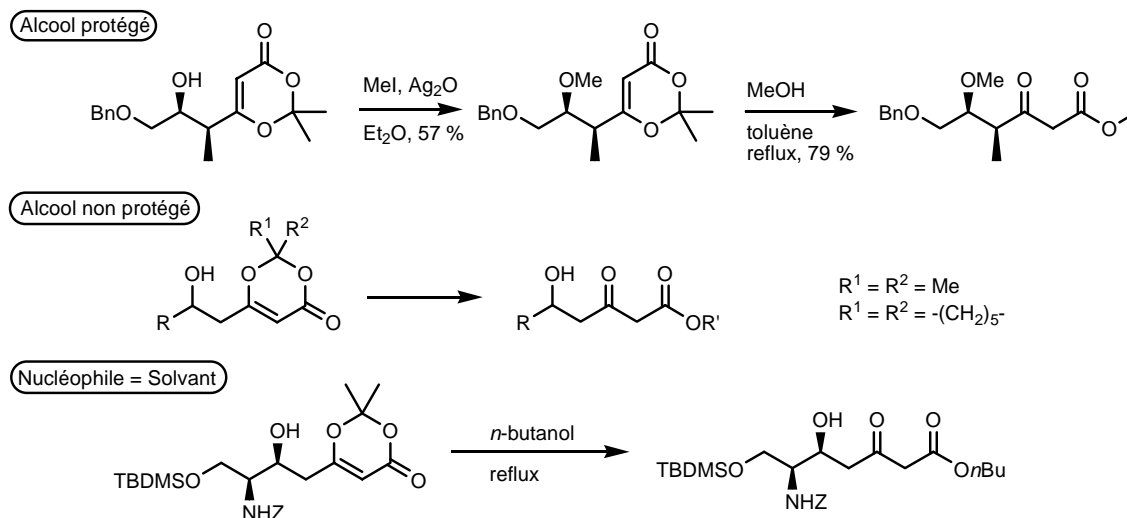


Schéma III.23 : Exemples bibliographiques d'addition nucléophile sur les dérivés dioxinone

D'un point de vue mécanistique<sup>212</sup> (schéma III.24), il semblerait que les composés de type dioxinone **76** se décomposent lors du chauffage pour libérer le cétène **77** et l'acétone. Le cétène ainsi formé peut être piégé par différents nucléophiles, intra ou intermoléculaires, pour aboutir aux composés de formule générale **78**.

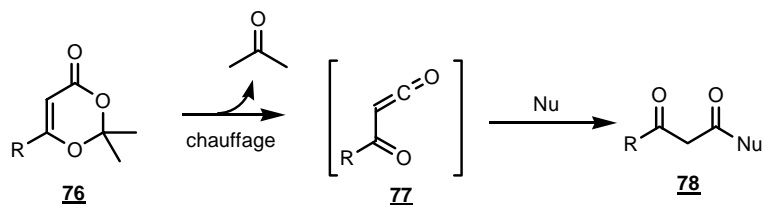


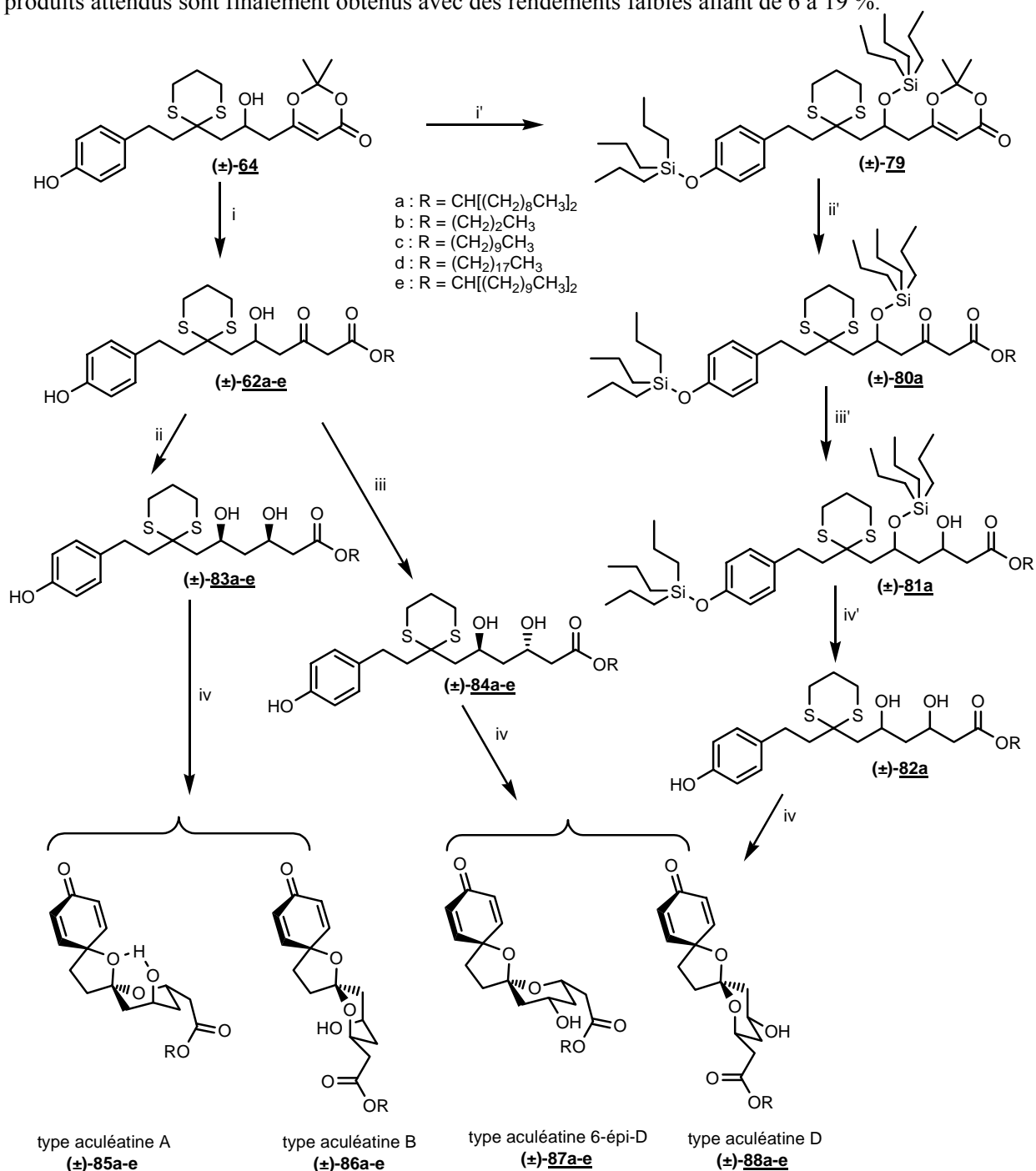
Schéma III.24 : Mécanisme possible de réaction

Clemens et Hyatt<sup>212</sup> ont montré lors de leur étude des dioxinones **76** que différents paramètres devaient être réunis pour que la réaction soit efficace : une température supérieure à 100°C est nécessaire pour que la dioxinone **76** stable à température ambiante se décompose, une dilution importante des réactifs n'est pas favorable, enfin, le milieu réactionnel doit être homogène à la température de réaction (généralement entre 110 et 150°C).

Notre étude préliminaire a été menée pour la synthèse d'un composé à double chaîne grasse dérivé du 10-nonadécanol. Dans un premier temps, l'addition nucléophile de l'alcool secondaire commercial a été réalisée après protection des fonctions phénol et alcool ( $\pm$ )-**79** de l'intermédiaire commun ( $\pm$ )-**64** en présence de chlorure de tripropylsilyle (schéma III.25) avec un rendement de 90 %. La fonction cétone est ensuite réduite de façon non sélective ( $\pm$ )-**81a**, en présence de borohydrure de sodium, avec un rendement de 80 %. L'agent silylant choisi comme groupement protecteur présente l'avantage de pouvoir être déprotégé par le TFA libéré par le PIFA lors de l'étape d'oxydation phénolique. Il a cependant été noté ici une cinétique assez lente et, par voie de conséquence, défavorable lors de cette étape : les groupements silylés ont donc été clivés préalablement à l'étape finale pour fournir un mélange diastéréoisomérique de diols 1,3 ( $\pm$ )-**82a**. Après action du PIFA, les 4 diastéréoisomères attendus sont obtenus sous forme racémique. A ce niveau, il a été constaté que 2 diastéréoisomères sont inséparables : il s'agit des composés possédant la stéréochimie relative des aculéatines B et 6-*épi*-D.

Cette voie de synthèse permet donc d'aboutir aux composés finals recherchés, cependant, par la suite, une nouvelle approche évitant les étapes de protection/déprotection a été privilégiée. L'addition nucléophile du 10-nonadécanol a donc été réalisée directement sur l'intermédiaire commun ( $\pm$ )-**64** avec un rendement de 53 %, ce qui confirme le fait qu'il n'est pas nécessaire de protéger la fonction alcool, même lorsque le nucléophile n'est pas utilisé comme solvant. Il est à noter que, bien que ce rendement reste moyen, cette voie demeure néanmoins plus avantageuse que la précédente, que ce soit en terme de temps, de coût et même de rendement global. De plus, lors de cette addition nucléophile, aucune

dégradation du composé ( $\pm$ )-**64** n'a été notée : celui-ci a pu être récupéré en fin de réaction. Des réductions sélectives *syn* et *anti* ont ensuite été réalisées afin d'obtenir d'une part les analogues des aculéatine A et B (issus des diols 1,3 de configuration *syn* ( $\pm$ )-**83a**) et d'autre part les analogues des aculéatines D et 6-épi-D (issus des diols 1,3-*anti* ( $\pm$ )-**84a**). Après mise en réaction avec le PIFA, les produits attendus sont finalement obtenus avec des rendements faibles allant de 6 à 19 %.



(i') Pr<sub>3</sub>SiCl, imidazole, DMF anh., 0°C, 90 % ; (ii') 10-nonadécanol, toluène, reflux, 69 % ; (iii') NaBH<sub>4</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 96 % ;

(iv') TBAF, THF anh., 0°C à TA, 70 %.

(i) ROH, toluène, 110°C ; (ii) Et<sub>3</sub>B, NaBH<sub>4</sub>, THF/MeOH (4:1), -78°C ; (iii) Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, MeCN/AcOH (4:1), 0°C ; (iv) PIFA, MeCN/H<sub>2</sub>O (6:1), 0°C ou acétone/H<sub>2</sub>O (10:1), TA, 5 min.

Schéma III.25 : Etude préliminaire et synthèse générale des analogues ester

La voie de synthèse exposée ci-dessus dans le cadre du dérivé nonyldécyle a donc été validée, bien que les rendements de la dernière étape soient faibles. Entre temps, des conditions plus favorables (acétone/H<sub>2</sub>O 10:1) ayant été définies dans le cadre des synthèses énantiosélectives, elles ont été employées pour la synthèse des différents analogues. Finalement, cette voie a été utilisée pour la synthèse de plusieurs analogues afin d'étudier certains facteurs influençant l'activité biologique, notamment, la longueur de la chaîne grasse et l'importance ou non de la présence d'une double chaîne. Afin d'évaluer l'importance du premier facteur, trois alcools primaires ont été choisis pour la synthèse d'analogues : le propanol, le décanol et l'octadécanol (schémas III.25, III.26 et tableau III.7). En ce qui concerne le deuxième paramètre, un alcool secondaire a été employé : le 10-nonadécanol présenté précédemment. Malheureusement, au cours de cette étude, la commercialisation de celui-ci a été stoppée : il a donc été remplacé par le 11-hénicosanol.

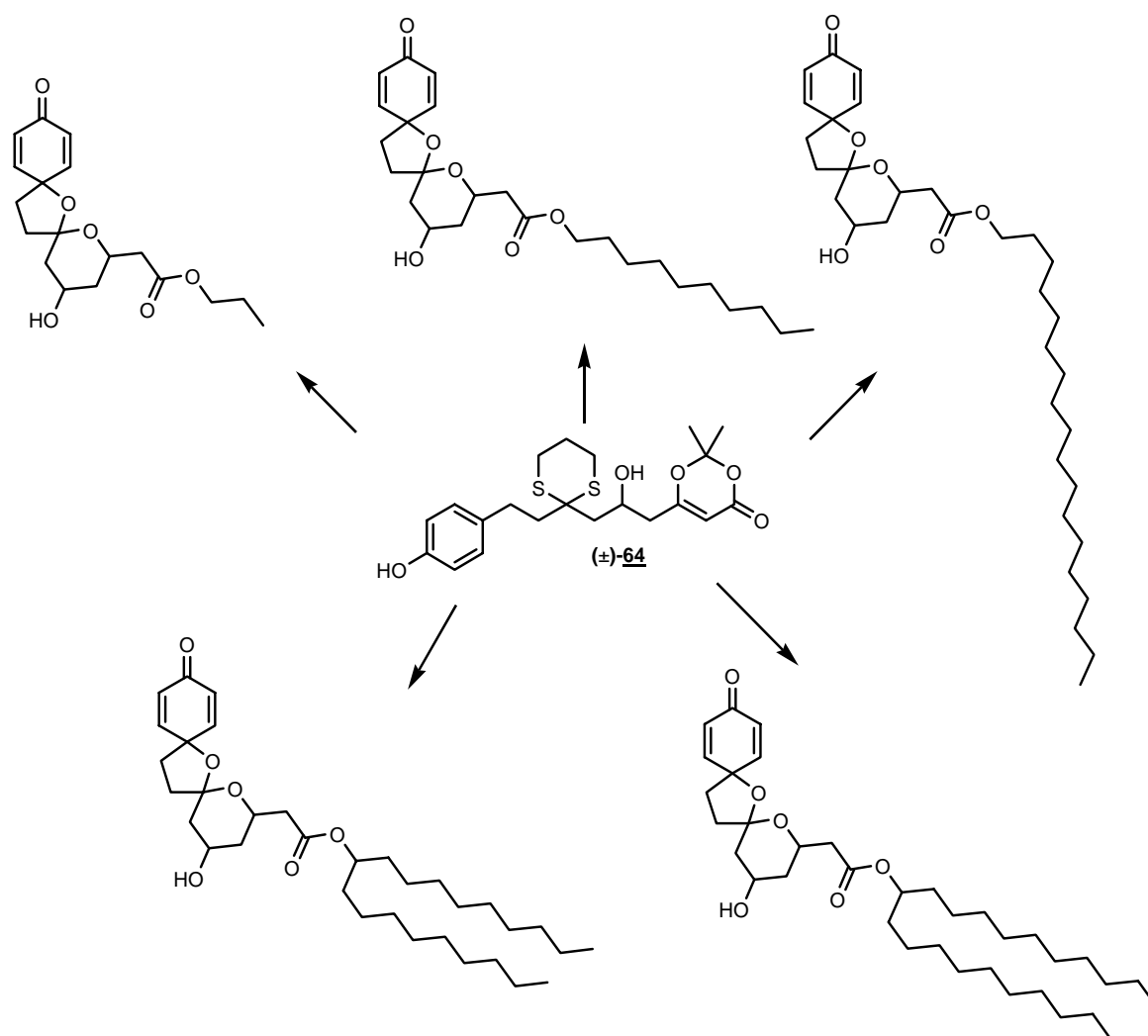


Schéma III.26 : Les analogues ester synthétisés

	R	Rendements addition nucléophile	Rendements réduction		Rendements oxydation phénolique			
			Syn	anti	'A'	'B'	'D'	'6-épi-D'
a	CH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	53 %	77 %	78 %	19 %	18 %	6 %	6 %
b	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	46 %	67 %		17 %	21 %		
c	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	63 %	86 %	79 %	17 %	15 %	17 %	16 %
d	(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> CH <sub>3</sub>	64 %	57 %	84 %	19 %	14 %	16 %	16 %
e	CH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	35 %	99 %		12 %	11 %		

**Tableau III.7 :** Récapitulatif des étapes et rendements de synthèse pour les différentes étapes

Dans tous les cas, la synthèse privilégiée a été celle menant aux analogues possédant la stéréochimie de l'aculéatine A (c'est-à-dire les synthèses faisant intervenir les réductions sélectives *syn*) puisqu'il s'agit du diastéréoisomère naturel décrit comme étant le plus actif. Dans un deuxième temps, la synthèse passant par les étapes de réduction *anti* a été réalisée pour les composés se révélant être, après test biologique, les plus actifs.

Des alcools allyliques ont également été greffés sur l'intermédiaire (±)-**64** : le 2-méthyl-3-butèn-2-ol puis l'oct-1-èn-3-ol. Dans le cas du 2-méthyl-3-butèn-2-ol (schéma III.28), l'addition nucléophile du composé directement sur l'intermédiaire (±)-**64** non protégé n'a abouti qu'à des rendements faibles (de l'ordre de 30 % pour (±)-**62f**) probablement liés à un encombrement plus important de l'alcool ; néanmoins, le produit de départ (±)-**64** a de nouveau pu être récupéré sans dégradation. L'addition nucléophile du même alcool allylique sur l'intermédiaire protégé (±)-**79** a pu fournir le composé attendu avec un rendement 58 %. Le β-cétoester (±)-**80f** obtenu présente en fait un équilibre avec sa forme énolique correspondante, dans un rapport 6:4.

Le composé (±)-**80f** a été utilisé par la suite pour tenter un réarrangement de type Carroll-Claisen afin d'obtenir un dérivé ne portant pas de fonction carbonyle sur la chaîne grasse. L'étape de réarrangement a été testée dans différentes conditions. Un premier essai a consisté en l'adsorption du composé (±)-**80f** protégé sur alumine.<sup>213</sup> Après une nuit d'agitation à 60°C (sans solvant), un mélange de nombreux produits est obtenu. Une nouvelle tentative utilisant du LDA en large excès<sup>214</sup> (14 éq.) a alors été menée : de nouveau, aucun composé majoritaire n'a pu être isolé. Or, il a été mentionné dans la littérature<sup>215,216,217</sup> que, dans certaines conditions, on peut se trouver en présence d'un mélange de produits issus de réarrangements sigmatropiques [3,3] ou [1,3] (schéma III.27). Miller précise que les réarrangements formels de type [1,3] correspondent en réalité à un réarrangement allylique du β-cétoester suivi d'un réarrangement [3,3] classique. D'après cet auteur, ce réarrangement allylique serait d'autant plus lent que les esters dériveraient d'alcool moins substitué.

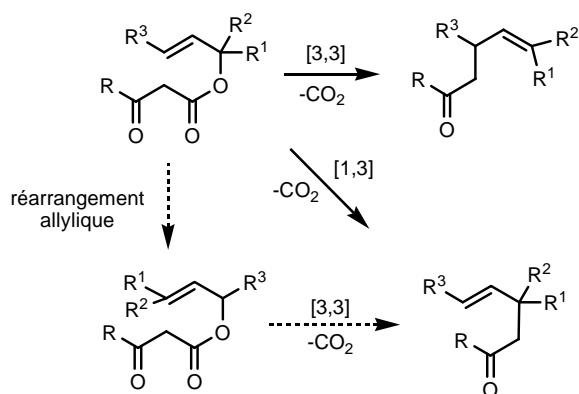
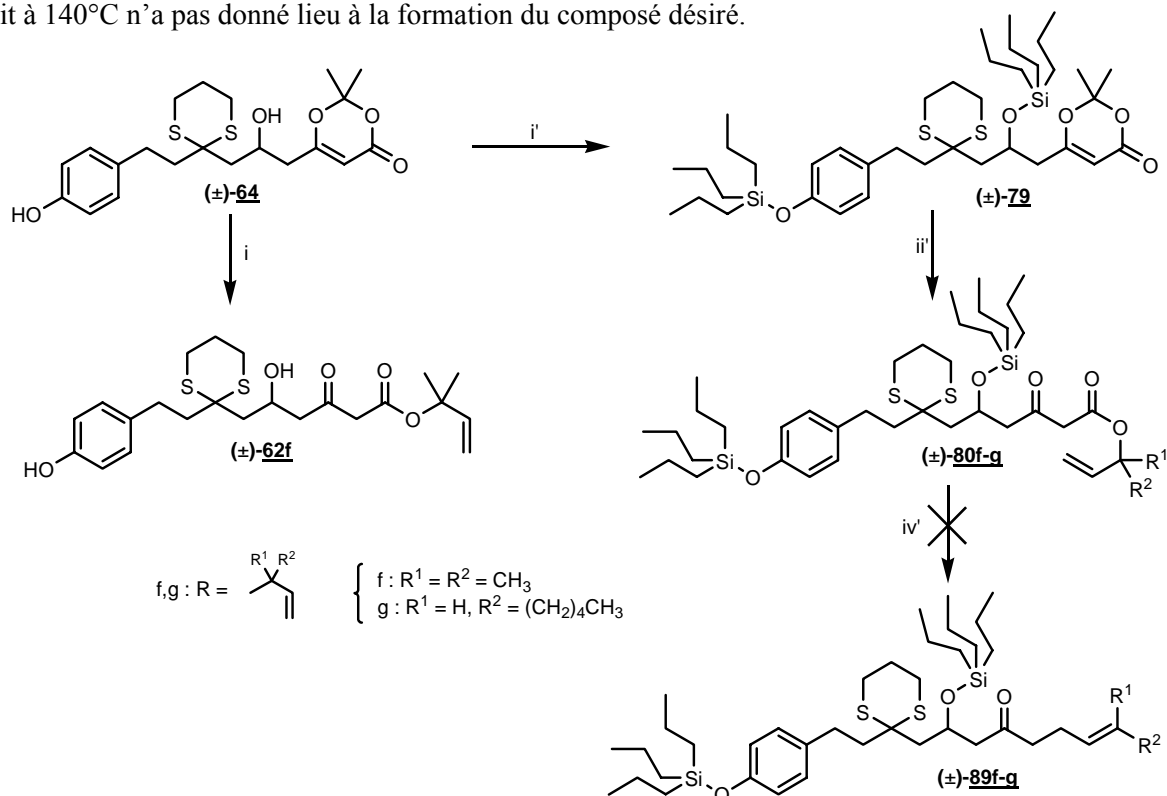


Schéma III.27 : Réarrangements sigmatropiques [1,3] et [3,3]

Afin de limiter les réactions secondaires pouvant intervenir dans le cas d'un alcool tertiaire, il a été envisagé d'utiliser dans la suite de cette étude un alcool allylique secondaire : l'oct-1-èn-3-ol. L'addition nucléophile de cet alcool a été réalisée sur l'intermédiaire protégé ( $\pm$ )-**79**, avec un rendement de 73 %, sans test préalable sur l'intermédiaire ( $\pm$ )-**64** non protégé. De nouveau, différentes conditions ont été testées pour le réarrangement de ( $\pm$ )-**80g** : les deux protocoles présentés précédemment n'ont pas abouti à l'isolement du composé ( $\pm$ )-**89f** attendu. De même l'utilisation de 4 éq. de NaH en chauffant une nuit à 140°C n'a pas donné lieu à la formation du composé désiré.



(i) 2-méthyl-3-butèn-2-ol, toluène anh., reflux, 28 % ; (i') Pr<sub>3</sub>SiCl, imidazole, DMF anh., 0°C, 90 % ; (ii') 2-méthyl-3-butèn-2-ol (resp. oct-1-èn-3-ol), toluène anh., reflux, 58 % (resp. 73 %) ; (iv') *a*-alumine, 60°C, *b*-HN/Pr<sub>2</sub> (14 éq.), *n*-BuLi (14 éq.), THF, -78°C à 60°C, *c*-NaH (4 éq.), xylène, 140°C.

Schéma III.28 : Alcools allyliques et réarrangement de Claisen



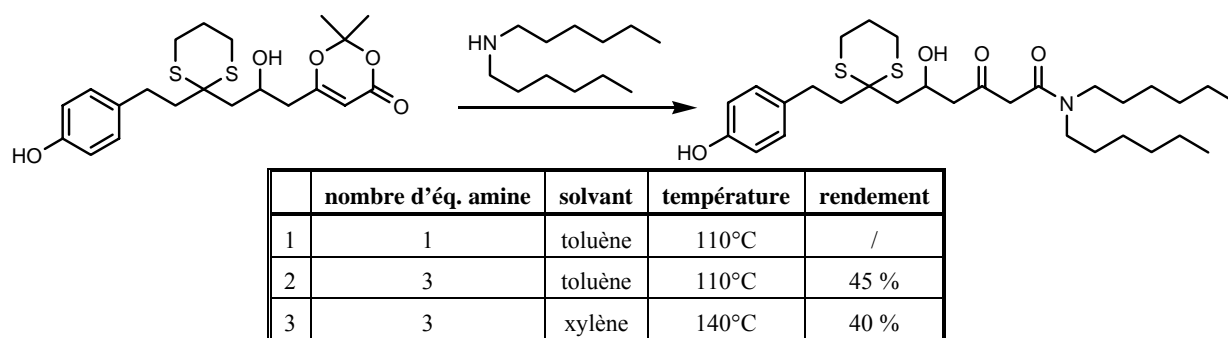
Finalement, après différentes tentatives et aucun produit attendu isolé, nous avons été contraints d'abandonner cette voie.

### II.2.3. Synthèse des analogues amide

Comme dans le cas précédent relatif aux esters, la phase exploratrice n'a concerné qu'un seul type d'analogue puisque l'amine utilisée dans cette étude était la di-*n*-octylamine (schéma III.29).

Les tests d'addition nucléophile sans protection préalable des fonctions phénol et alcool de l'intermédiaire (±)-**64** n'ont ici donné aucun résultat. La synthèse, lors de cette étude préliminaire, a donc fait intervenir des étapes supplémentaires : l'intermédiaire commun (±)-**64** a été protégé par le chlorure de tripropylsilyle. L'addition nucléophile de l'amine secondaire sur le composé (±)-**79** a fourni le composé (±)-**90a** souhaité (sous forme d'un mélange de  $\beta$ -cétoamide et de la forme énolique correspondante dans un rapport 3:7) avec un rendement de 70 %.

Ultérieurement, une étude complémentaire a été réalisée dans le but de trouver des conditions opératoires permettant une addition directe du nucléophile, la di-*n*-hexylamine, sur l'intermédiaire (±)-**64** (tableau III.8). Un excès d'amine a donc été utilisée (3 éq. contre 1,5 éq.), ce qui a eu un effet bénéfique sur la réaction : l'amide (±)-**63b** attendue a pu être isolée avec un rendement de 45 %. Le solvant de réaction a également été modifié pour permettre un reflux à plus haute température : le toluène (Tb = 110°C) a été remplacé par le xylène (Tb ~ 140°C pour tous les isomères). Finalement, quelques soient les conditions utilisées, les rendements restent faibles.



**Tableau III.8 :** Etape d'addition nucléophile de l'amine sur l'intermédiaire (±)-**64**

En ce qui concerne l'étape de réduction, deux stratégies sont, là aussi, envisageables.

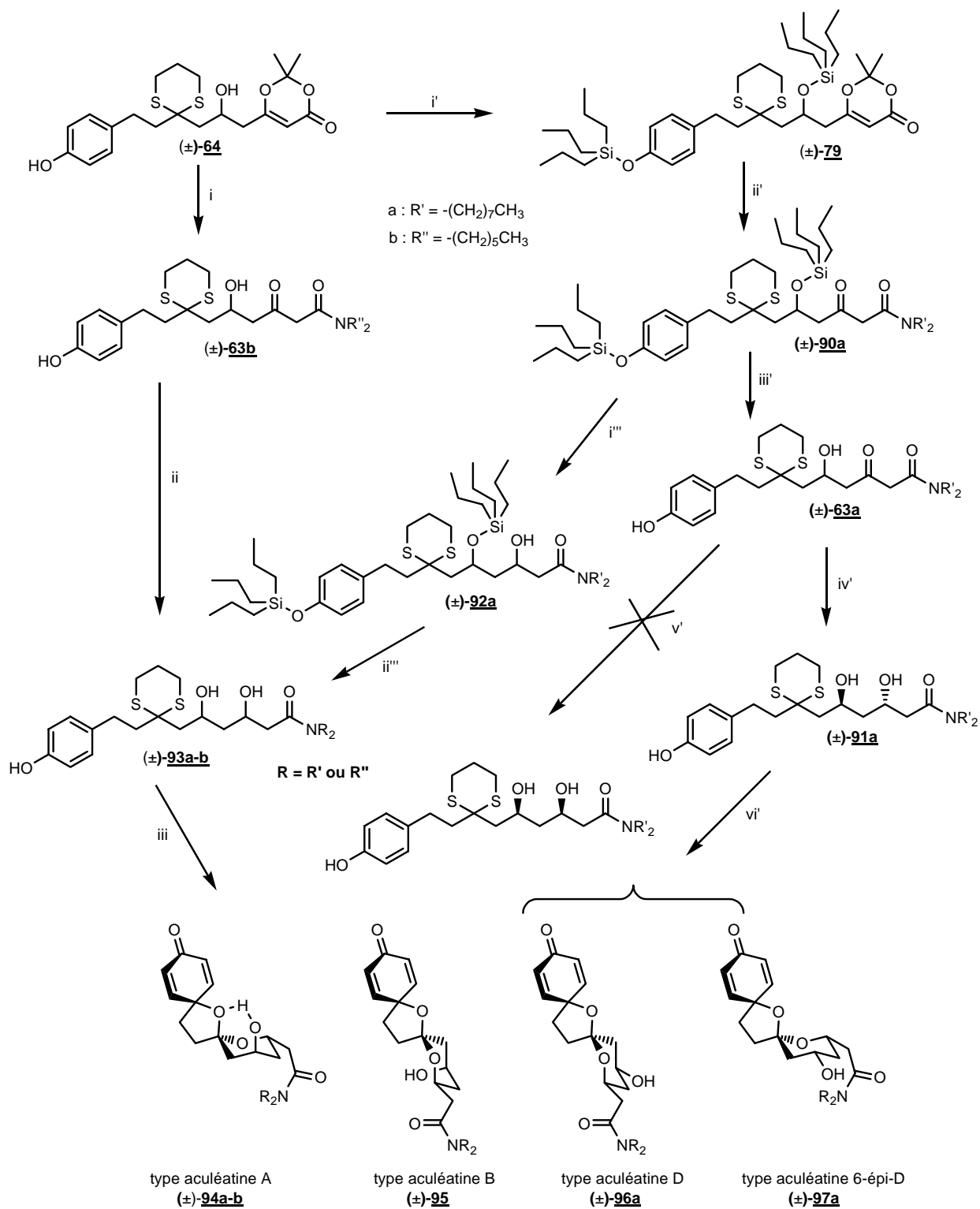
Dans un premier temps, la stratégie a consisté en la réduction sélective des cétones après déprotection des fonctions alcool et phénol. La déprotection a lieu en présence de fluorure de tétrabutylammonium avec un rendement de 75 %. Les étapes de réductions sélectives n'ont pas donné ici de très bons résultats : le suivi réactionnel des réductions est rendu difficile par les phénomènes de

complexation sur les dérivés borés, d'autant plus que les produits attendus possèdent un R<sub>f</sub> très proche de celui du produit de départ.

Dans le cas de la réduction sélective *anti*, la réaction semble être plus difficile que dans le cas des esters : après un temps équivalent de réaction, il reste encore une proportion importante de produit de départ non converti, même après ajout de réactifs (rendement de 32 % pour la formation de (±)-**95a**, avec 39 % de produit de départ récupéré).

Les réductions sélectives *syn* n'ont pas fonctionné dans les conditions opératoires utilisées : le produit de départ a été récupéré après l'étape de décomplexation.

Notre souhait étant d'obtenir rapidement le produit de même configuration que l'aculéatine A, la synthèse non sélective de tous les diastéréoisomères possibles a été entreprise. Pour cela, il convient de réduire la fonction cétone des composés (±)-**63b** et (±)-**90a**, réduction qui a lieu en présence de NaBH<sub>4</sub> avec un rendement de 65 à 76 %. Les fonctions alcool et phénol de (±)-**92a** sont déprotégées par action du fluorure de tétrabutylammonium pour fournir (±)-**93a** (74 %). Enfin, l'action du PIFA sur (±)-**93a-b** fournit les 4 diastéréoisomères attendus dont deux sont de nouveau inséparables : il s'agit des analogues possédant la stéréochimie des aculéatines B et 6-*épi*-D. Seul les composés (±)-**94a-b** de stéréochimie 'A' ont été isolés pour les tests biologiques.



(i')  $Pr_3SiCl$ , imidazole, DMF anh., 0°C, 90 % ; (ii') di-*n*-octylamine, toluène, reflux, 70 % ; (iii') TBAF, THF anh., 0°C à TA, 60 % ; (iv')  $Me_4NBH(OAc)_3$ , MeCN/AcOH (4:1), 0°C, 32 % ; (v')  $Et_3B$ ,  $NaBH_4$ , THF/MeOH (4:1), -78°C ; (vi') PIFA, acétone/ $H_2O$  (10:1), 0°C, 5 min.

(i''')  $NaBH_4$ , MeOH,  $CH_2Cl_2$ , 0°C, 65 % ; (ii''') TBAF, THF anh., 0°C à TA, 74 %.

(i) di-*n*-hexylamine, toluène, 110°C, 45 % ; (ii)  $NaBH_4$ , MeOH,  $CH_2Cl_2$ , 0°C, 76 % ; (iii) PIFA, acétone/ $H_2O$  (10:1), 0°C, 5 min, 8 % pour type 'A'.

Schéma III.29 : Etude préliminaire et synthèse générale des dérivés amide

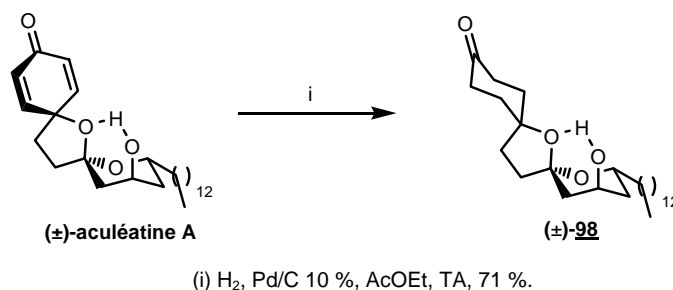
Finalement, cette synthèse nous aura permis, bien que les rendements soient faibles pour plusieurs étapes, d'obtenir les analogues amide de configuration de type 'A' afin d'étudier, par l'intermédiaire des tests biologiques, l'influence de cette fonction amide.

### II.3. Analogues modifiés au niveau du motif cyclohexa-2,5-diène

Dans le cadre de modifications apportées à la structure des aculéatines au niveau du motif cyclohexa-2,5-diène, deux types de molécules ont été réalisées en vue des études de relations structure-activité : un dérivé cyclohexanone ainsi que des composés portant des substituants  $R' = -OMe$ .

#### *II.3.1. Analogue de type cyclohexanone*

Le but étant ici de vérifier l'importance du motif cyclohexa-2,5-diène en terme d'activité, seul un composé a été synthétisé ici. L'aculéatine A étant décrite comme la molécule la plus active,<sup>4</sup> nous avons choisi d'hydrogéner cette molécule. Pour cela, après synthèse racémique de l'aculéatine A (cf. schémas III.5 et III.6 avec  $P = TBDMS$ ), une hydrogénation catalytique en présence de Pd/C 10 % fournit le composé ( $\pm$ )-**98** attendu avec un rendement de 71 % (schéma III.30).



*Schéma III.30 : Synthèse de l'analogue cyclohexanone*

#### *II.3.2. Analogues substitués sur le motif cyclohexa-2,5-diène*

Afin d'étudier le caractère accepteur de Michael de toutes les molécules synthétisées jusqu'alors, la substitution au niveau du motif cyclohexa-2,5-diène a été modifiée : des substituants  $-OMe$  ont été introduits en  $\alpha$  de la fonction cétone. Pour cela, il a fallu synthétiser un analogue de l'intermédiaire commun ( $\pm$ )-**64** possédant cette substitution sur le cycle phénol, le composé ( $\pm$ )-**105** (schéma III.31).

Deux stratégies de synthèse de ce dérivé ont été développées.

Dans un premier temps, la fonction phénol du 3,5-diméthoxy-4-hydroxybenzaldéhyde commercial est protégée par un groupement benzyle. Le composé **100** ainsi obtenu subit une réaction de Wittig en présence de l'ylure **99**, préalablement synthétisé à partir du 4-chloroacétoacétate d'éthyle et de la triphénylphosphine. Le composé **101** est en réalité d'un mélange d'alcènes *Z* et *E* (sous formes de  $\beta$ -cétoster en équilibre avec les énols correspondants). Ce mélange de diastéréoisomères est hydrogéné pour fournir le composé **102** dont la fonction ester est protégée sous forme de dithiane **103**. Après réduction de la fonction ester en aldéhyde **104** et réaction de Mukaiyama vinylogue sur le dérivé dioxinone commercial, l'intermédiaire diméthoxy ( $\pm$ )-**105** est isolé avec un rendement global de 21 % (6 étapes). Cette voie de synthèse a, en outre, été testée pour l'obtention du dérivé non substitué ( $\pm$ )-**64**, mais les rendements de la réaction de Wittig étaient très faibles.

La seconde stratégie de synthèse réutilise la même voie que celle présentée précédemment pour la synthèse de l'intermédiaire commun ( $\pm$ )-**64** non substitué. Il est donc nécessaire de synthétiser l'acide 3-(3,5-diméthoxy-4-hydroxyphenyl)propionique. Cette synthèse est réalisée en deux étapes : à partir du syringaldéhyde commercial, le composé **110** est synthétisé par ajout d'acide malonique en milieu basique. Ce dernier est ensuite hydrogéné pour fournir l'acide attendu avec 59 % de rendement sur deux étapes. Après protection de la fonction phénol par un groupement benzyle, formation du chlorure d'acide, ajout de l'acide de Meldrum **39** et addition de l'éthanol, on obtient le composé **112**. Celui-ci est alors hydrogéné pour donner **102** qui subira les mêmes transformations que celles exposées ci-dessus : le composé ( $\pm$ )-**105** est obtenu avec un rendement global de 8 % (8 étapes).

Finalement, à partir du dérivé ( $\pm$ )-**105**, il ne reste plus qu'à effectuer la série d'étapes suivante : une addition nucléophile du décan-1-ol, une réduction de sélectivité *syn* puis l'oxydation phénolique pour aboutir finalement aux composés racémiques ( $\pm$ )-**108** et ( $\pm$ )-**109** attendus.

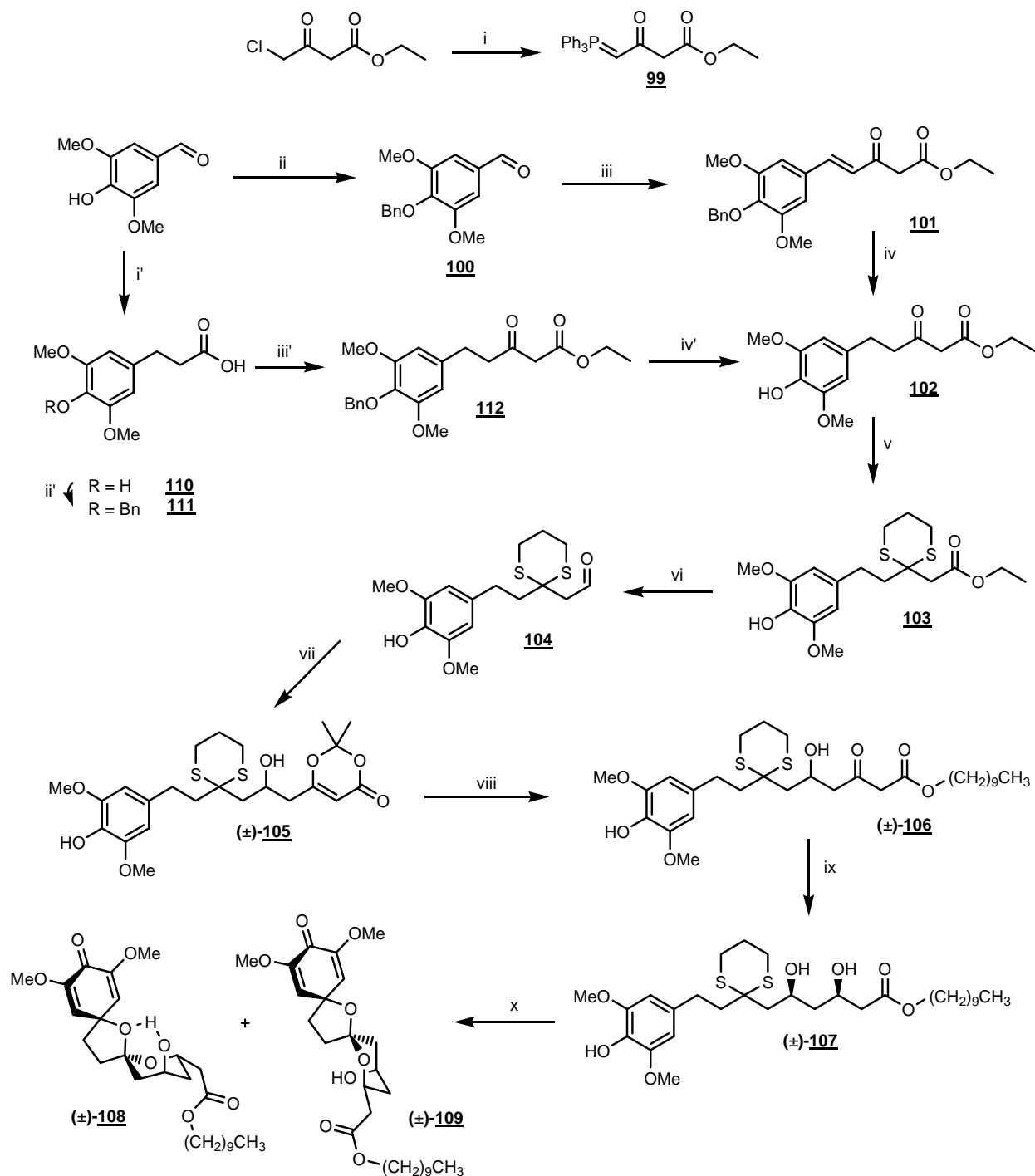
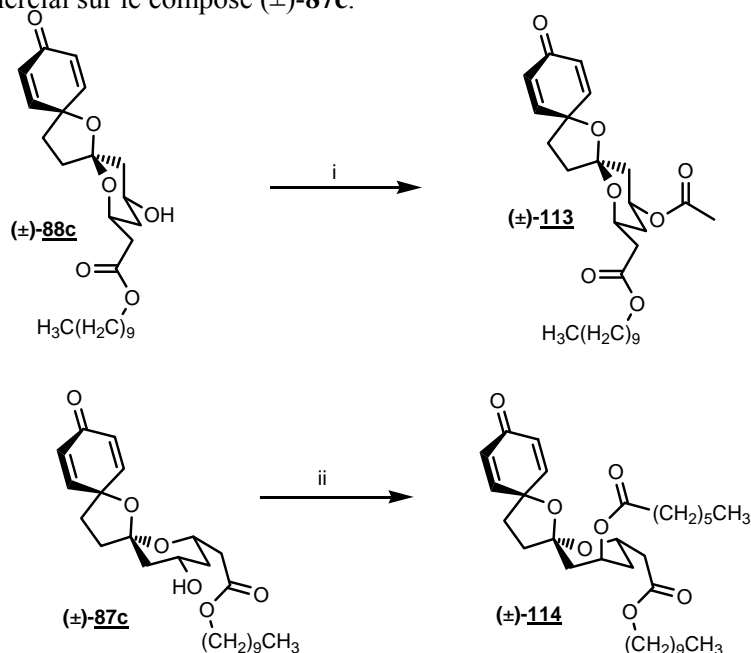


Schéma III.31 : Synthèse des analogues 2,5-diméthoxycyclohexa-2,5-diénone

## II.4. Analogues modifiés au niveau de la fonction hydroxyle

Afin de mettre en évidence l'influence de la fonction alcool libre présente sur les aculéatines naturelles et les différents analogues, des substitutions ont été effectuées. Nous avons choisi ici de bloquer cette fonction par fixation de substituants par l'intermédiaire de fonction acyle. Deux composés ont ainsi été synthétisés (schéma III.32) : l'un présentant un groupement acétate en position 4, le second un groupement heptanoate. En ce qui concerne le composé ( $\pm$ )-**113**, il est obtenu par acétylation du composé ( $\pm$ )-**88c** en présence d'anhydride acétique et de DMAP avec un rendement de 61 %. Le dérivé heptanoate ( $\pm$ )-**114** est, quant à lui, obtenu avec un rendement de 75 % par réaction du chlorure d'heptanoyle commercial sur le composé ( $\pm$ )-**87c**.



(i) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh., TA, 61 % ; (ii) chlorure d'heptanoyle, DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh., 0°C à TA, 75 %.

*Schéma III.32 : Synthèse des analogues substitués par un groupement acyle en position 4*

## II.5. Bilan et perspectives

Au niveau de la synthèse des analogues des aculéatines, différentes modifications ont été apportées à la structure initiale de base. Ces variations vont nous permettre, après tests biologiques *in vitro* voire *in vivo*, de déterminer les pharmacophores essentiels à l'obtention d'une activité optimale. A cette occasion, certaines optimisations pourront être apportées au niveau structural, soit par combinaisons des différentes synthèses précédemment exposées, soit en créant de nouvelles molécules proches de celles étudiées.

Dans le cas où certaines de ces molécules se révéleraient particulièrement intéressantes, il serait alors nécessaire de développer une synthèse énantiosélective de ces composés. La stratégie de synthèse présentée dans un contexte racémique serait en fait adaptable à une version énantiosélective : la mise en œuvre d'une réaction de Mukaiyama vinylogue énantiosélective entre l'aldéhyde **65** et la dioxinone triméthylsilylée **75** (schéma III.33) devrait nous permettre d'atteindre l'objectif fixé.

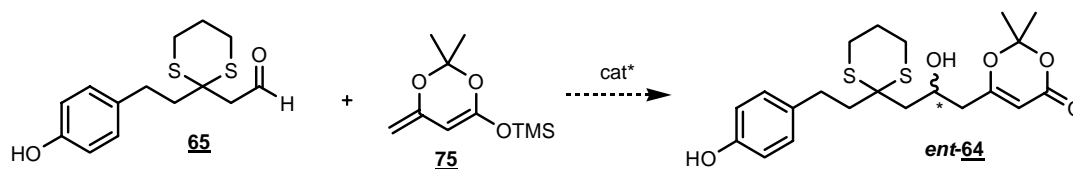


Schéma III.33 : Synthèse énantiosélective des analogues des aculéatines

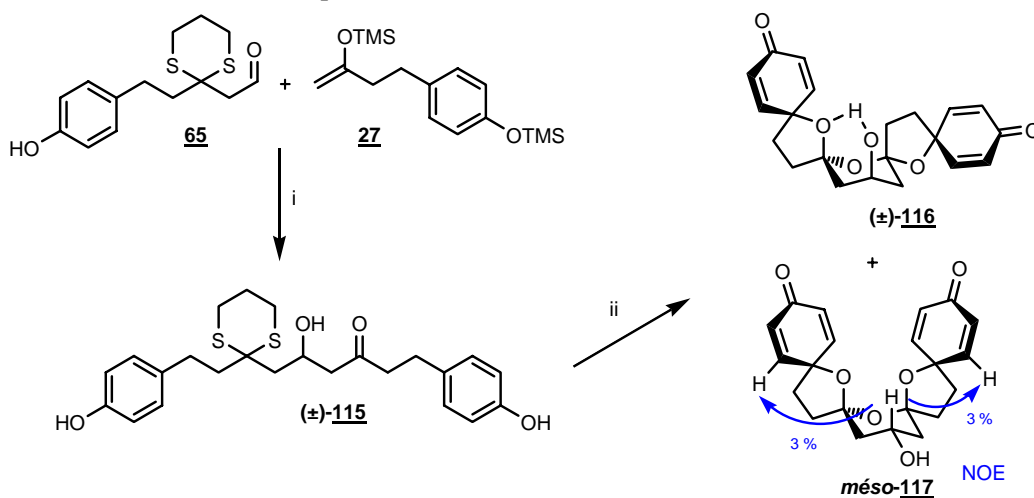
Pour cela, dans un premier temps, nous pourrions envisagé l'utilisation du BINOL (commerciallement disponible sous ses deux formes énantiomères), pouvant être utilisé directement avec du  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , afin de générer *in situ* la formation du complexe chiral.<sup>218</sup> D'autres conditions et catalyseurs<sup>219</sup> pourront également être testés dans le cadre de cette étude, suivant les excès énantiomériques obtenus.



### III. Synthèse d'analogues polypiranniques

Dans le cadre de la recherche d'analogues plus actifs que les composés naturels, nous avons également synthétisé des analogues polypiranniques ( $\pm$ )-**116** et *méso*-**117** comportant cinq unités cycliques en jonction spirannique (schéma III.34). En partant de l'aldéhyde **65** et de l'éther d'énolsilylé **27**, dont les synthèses ont été précédemment exposées, le composé ( $\pm$ )-**115** est obtenu par réaction de Mukaiyama avec un rendement de 84 % après déprotection des groupements TMS. Les dérivés ( $\pm$ )-**116** et *méso*-**117** sont ensuite obtenus par oxydation phénolique en présence de PIFA. Différentes conditions opératoires (tableau III.9) ont été utilisées lors de cette étape afin d'améliorer les rendements d'obtention de chacun des composés. Au niveau du solvant, le mélange TFE/H<sub>2</sub>O (entrée 2) ne permet pas d'isoler les produits attendus, deux composés majoritaires ont cependant été obtenus dans ces conditions : il s'agit vraisemblablement des composés issus de l'attaque nucléophile du TFE sur les espèces intermédiaires (l'analyse poussée de ces composés n'a pas été réalisée). Lors du passage du mélange MeCN/H<sub>2</sub>O au mélange Acétone/H<sub>2</sub>O, une faible amélioration a été notée lorsque la réaction est réalisée à l'abri de la lumière, et uniquement dans ce cas (entrées 3 et 4). Finalement un autre réactif à l'iode hypervalent a été testé (entrée 5) : il s'agit d'un réactif de synthèse<sup>220</sup> **118** utilisable directement dans l'eau. Malheureusement, dans ces conditions, aucune réaction n'a eu lieu, même après ajout d'acétonitrile pour rendre le milieu homogène. Finalement aucune amélioration majeure n'a été apportée au niveau des rendements.

Les dérivés polypiranniques synthétisés sont des épimères, un seul centre asymétrique varie ; en outre **117** est une forme *méso*. Les stéréochimies de ces deux molécules ont été déterminées par différentes expériences RMN (notamment NOEDIFF), la symétrie particulière du composé *méso*-**117** ayant été notée dès l'obtention du spectre RMN <sup>1</sup>H.



(i) *a*-BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh., -78°C, puis *b*-TBAF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh., 0°C, 84 % ; (ii) PIFA, acétone/H<sub>2</sub>O (10:1), TA, 19 % ( $\pm$ )-**116** et 11 % *méso*-**117**.

Schéma III.34 : Synthèse des analogues polypiranniques

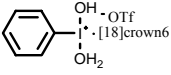
	Réactif d'oxydation	Solvants	Conditions	(±)- <b>116</b> (%)	méso- <b>117</b> (%)
1	PIFA	MeCN/H <sub>2</sub> O	0°C	15	8
2	PIFA	TFE/H <sub>2</sub> O	0°C	/	/
3	PIFA	Acétone/H <sub>2</sub> O	0°C	14	6
4	PIFA	Acétone/H <sub>2</sub> O	0°C / dans le noir	19	11
5	<b>118</b> : 	H <sub>2</sub> O	0°C à TA	/	/

Tableau III.9 : Optimisation des conditions de l'étape d'oxydation

Dans un deuxième temps et dans le but de nous rapprocher de la structure des molécules naturelles, à savoir une tête polaire et une longue chaîne hydrophobe, deux chaînes de longueur différente ont été fixées par acylation sur les hydroxyles libres des molécules (±)-**116** et méso-**117**. Finalement les dérivés heptanoyles, (±)-**119a** et méso-**120a**, et tétradécanoyles (ou myristoyles), (±)-**119b** et méso-**120b**, ont été synthétisés avec des rendements allant de 30 à 72 % (schéma III.35). Enfin, un composé en C16 avec une fonction cétone en C3 a également été synthétisé par addition nucléophile de (±)-**116** sur le dérivé **36** avec un rendement de 36 %.

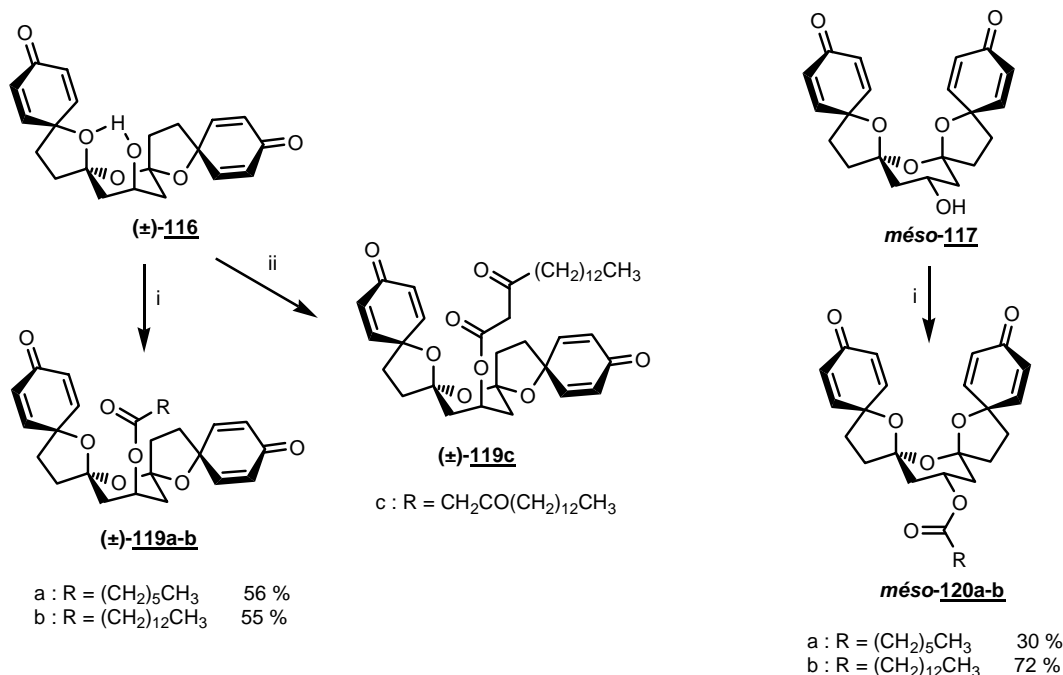


Schéma III.35 : Acylation des analogues polyspiranniques

## IV. Vers la synthèse de l'aculéatine C

### IV.1. Etude rétrosynthétique

L'aculéatine C, isolée simultanément aux aculéatines A et B, n'a fait, jusqu'à ce jour, l'objet d'aucune publication de synthèse. Sa stéréochimie absolue n'a donc pas été définie, sa stéréochimie relative serait identique à celle de l'aculéatine A (*rel*-2*R*,4*R*,6*R*). Cette molécule naturelle présente, contrairement aux aculéatines A, B, 6-*épi*-D et D, une chaîne latérale plus complexe et notamment, une fonction cétone sur cette chaîne (schéma III.36). Afin d'exploiter cette fonctionnalité particulière, nous avons envisagé la synthèse du composé linéaire ( $\pm$ )-**122**. En effet, lors de l'étape d'oxydation phénolique, la formation de l'intermédiaire *para*-quinol ( $\pm$ )-**121** devrait permettre la formation de l'hémiacétal engendrant une réaction hétéro-Michael intramoléculaire, fournissant à terme l'aculéatine C.

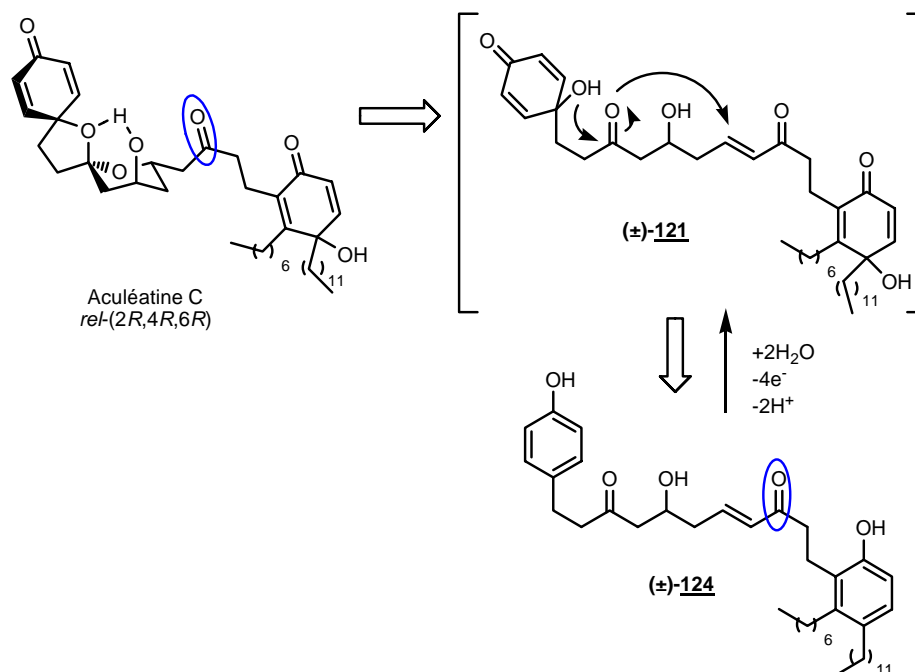


Schéma III.36 : Rétrosynthèse de l'aculéatine C

Afin d'étudier cette stratégie de synthèse, notre travail s'est focalisé sur un modèle simplifié le composé ( $\pm$ )-**123** ( $R = -CH_3$ ) qui serait lui-même obtenu à partir du dérivé linéaire ( $\pm$ )-**124** (schéma III.37). Ce dernier pourrait être obtenu par réaction de Wittig entre l'aldéhyde ( $\pm$ )-**125** protégé et l'ylure **126** ( $R = -CH_3$ ).

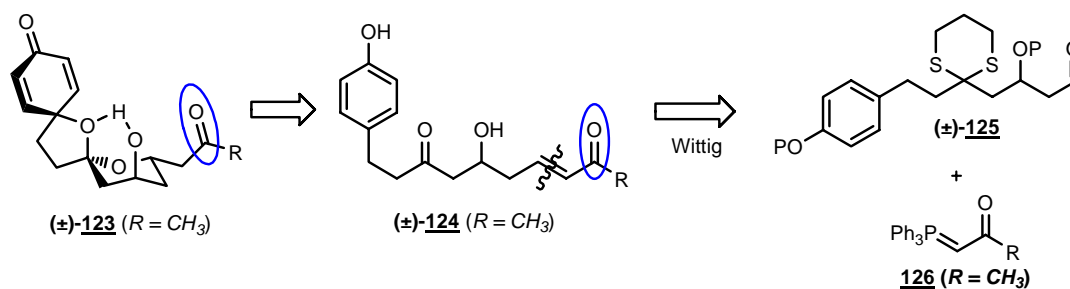


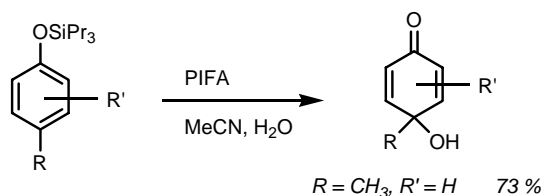
Schéma III.37 : Rétrosynthèse du modèle utilisé pour l'étude

Cette synthèse pourra éventuellement être adaptée à la synthèse de composés possédant une structure plus proche de celle de l'aculéatine C, en faisant varier le groupement R. La synthèse des ylures adaptés étant le seul facteur limitant.

#### IV.2. Vérification de l'hypothèse de travail sur le composé modèle

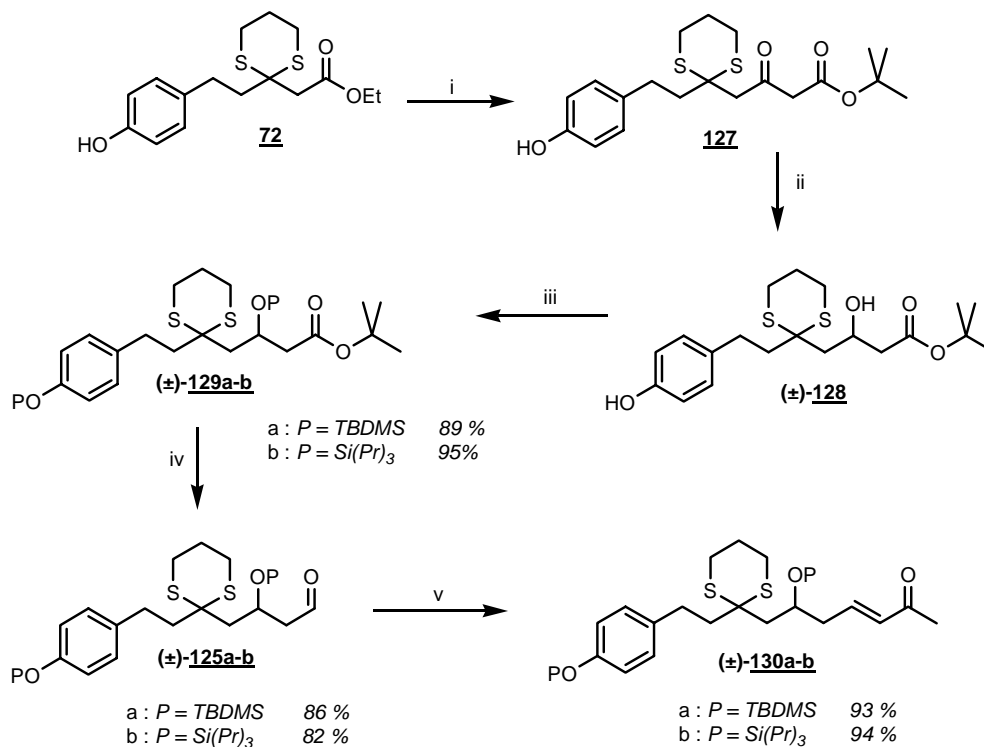
Compte tenu de la structure du composé ( $\pm$ )-**124**, il est probable que certains problèmes d'élimination de la fonction hydroxyle interfèrent avec notre synthèse. La difficulté de cette synthèse va donc se révéler au niveau du choix des groupements protecteurs P. A priori, et afin de faciliter la synthèse, notamment lors des déprotections, le groupement phénol et la fonction alcool secondaire présenteront la même protection. Toujours dans le but de développer une synthèse courte, les groupements silylés pouvant être déprotégés par le TFA (acide libéré lors de l'oxydation phénolique par le PIFA) seront privilégiés.

McKillop<sup>221</sup> et son équipe ont présenté, en 1994, une procédure efficace d'oxydation phénolique des phénols protégés par un groupement tripropylsilyle et substitués en position *para* : dans un mélange MeCN/H<sub>2</sub>O, l'obtention de *para*-quinol est plus efficace sur ces systèmes que sur les phénols non protégés (schéma III.38). Nous avons, par la suite, choisi de travailler avec deux types de groupements protecteurs : TBDMS et Si(Pr)<sub>3</sub> afin de réaliser les étapes d'oxydation et de déprotections du phénol et de l'alcool secondaire de façon concomitante.

Schéma III.38 : Formation du *para*-quinol à partir du phénol silylé

Différentes étapes ont été mises en œuvre pour la synthèse du dérivé de type ( $\pm$ )-**130** (schéma III.39). Dans un premier temps, une addition nucléophile de l'acétate de *tert*-butyle en présence de LDA

sur l'ester **72** fournit le  $\beta$ -cétoester **127** correspondant. Après réduction de la fonction cétone par NaBH<sub>4</sub> et protection par un groupement silylé (TBDMS ou SiPr<sub>3</sub>), les composés ( $\pm$ )-**129a-b** sont isolés. La fonction ester de chacun des composés est ensuite réduite en présence de DIBAL-H puis une réaction de Wittig aboutit à la formation des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (configuration *E* pour l'alcène) ( $\pm$ )-**130a-b**.

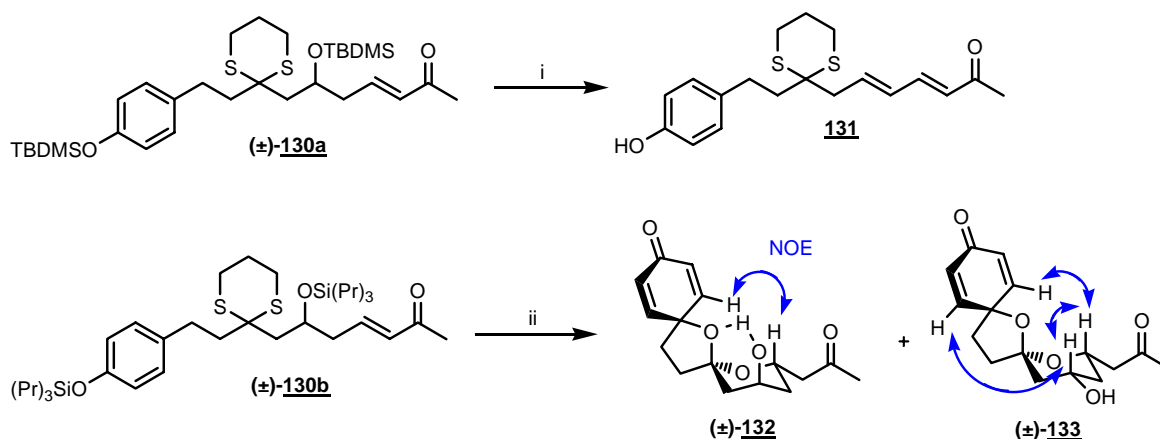


(i) HN*i*Pr<sub>2</sub>, *n*-BuLi, acétate de *tert*-butyle, THF anh., -78°C à 0°C, 80 % ; (ii) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C, 86 % ; (iii) TBDMSCl ou Pr<sub>3</sub>SiCl, Imidazole, DMF, 0°C à TA ; (iv) DIBAL-H, toluène anh., -78°C ; (v) 1-(triphénylphosphoranylidène)propan-2-one, toluène anh., TA.

Schéma III.39 : Synthèse des intermédiaires clefs ( $\pm$ )-**130a-b**

A ce niveau, nous avons pu vérifier notre hypothèse de travail concernant le choix du groupement protecteur : une déprotection du groupement TBDMS ( $\pm$ )-**130a** par le TBAF a induit une élimination du groupement hydroxyle pour conduire au composé conjugué **131** (schéma III.40). Finalement, l'étape finale a consisté à faire réagir le PIFA directement sur le composé ( $\pm$ )-**130b** protégé par des groupements SiPr<sub>3</sub>. Un excès important de PIFA (6 éq.) est ici nécessaire puisque le rôle de ce réactif est multiple : il doit permettre à la fois l'oxydation du groupement phénol, l'oxydation du dithiane en vue de sa déprotection, et la déprotection des groupements silylés par libération du TFA. Cette étape réactionnelle est partiellement sélective puisque seuls deux des quatre diastéréoisomères attendus ont été isolés. La stéréochimie de ces diastéréoisomères a été définie par des expériences NOESY : le composé ( $\pm$ )-**132** possède une stéréochimie semblable à celle de l'aculéatine A et donc de l'aculéatine C, la stéréochimie du composé ( $\pm$ )-**133** est comparable à celle de l'aculéatine 6-*épi*-D.

Au niveau de l'étape clef, différentes conditions opératoires ont été utilisées (tableau III.10). Comme dans les exemples précédents, l'emploi comme solvant de réaction d'un mélange acétone/H<sub>2</sub>O (9:1) en remplacement du mélange MeCN/H<sub>2</sub>O (6:1) améliore nettement le rendement global (36 à 56 %) sans modifier le ratio (±)-**132**:(±)-**133**. Enfin, certains effets bénéfiques ayant été notés lors de la synthèse des aculéatines par ajout préalable dans le milieu réactionnel de TFA, de nouveaux tests ont été réalisés ici : les rendements optimum ont été obtenus pour 1 éq. de TFA ajouté au milieu réactionnel. De plus, les ratios ont été modifiés en faveur du composé (±)-**132** recherché ((±)-**132**/(±)-**133** 1:4 à 2:3). L'ajout de l'agent chélatant ZnCl<sub>2</sub> n'a pas fourni de composés attendus.



(i) TBAF, THF anh., TA, 47 % ; (ii) PIFA (cf. tableau III.10).

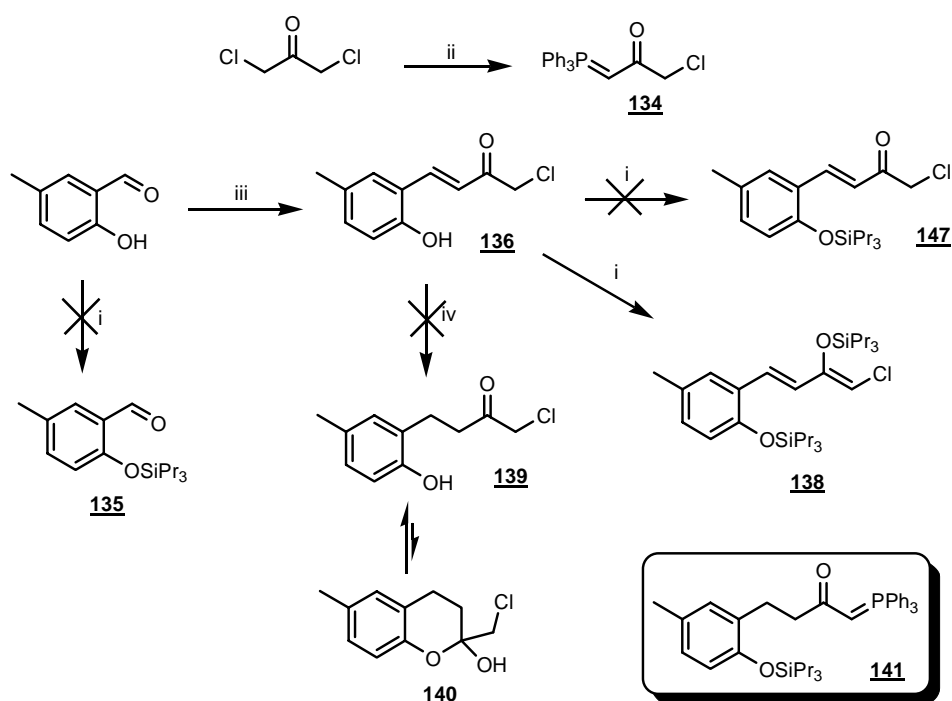
Schéma III.40 : Etape d'oxydation phénolique et obtention des produits finals

	Solvant	Additif (éq.)	(±)- <b>132</b> (%)	(±)- <b>133</b> (%)	Ratio (±)- <b>132</b> :(±)- <b>133</b> (%)
1	MeCN/H <sub>2</sub> O (6:1)	/	8	28	22:78 (36)
2	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	/	10	46	18:82 (56)
3	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	TFA (0,4)	9	38	19:81 (47)
4	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	TFA (1)	24	41	37:63 (65)
5	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	TFA (2)	20	31	39:61 (51)
6	Acétone/H <sub>2</sub> O (10:1)	ZnCl <sub>2</sub>	/	/	/

Tableau III.10 : Optimisation de l'étape finale

Toujours dans le but de se rapprocher de la structure de l'aculéatine C, un autre modèle simplifié a été envisagé, celui-ci faisant intervenir l'aldéhyde (±)-**125a** ainsi que le nouvel ylure **141**. Quelques essais de synthèse de l'ylure **141** ont donc été réalisés mais sans pouvoir aboutir aux structures souhaitées (schéma III.41). Lors de ces travaux, nous avons tenté une protection de la fonction phénol du 5-méthylsalicylaldéhyde par un groupement SiPr<sub>3</sub> sans succès : le produit attendu **135** semble se former, mais tout traitement du milieu réactionnel entraîne une dégradation du produit. Finalement, une réaction de Wittig du dérivé phosphoranylidène **134**, synthétisé<sup>222</sup> à partir du dichloroacétone commercial et de la

triphénylphosphine avec un rendement de 62 %, sur le 5-méthylsalicylaldéhyde commercial fournit la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **136**. De nouveau, la protection de la fonction phénol du dérivé **136** n'a pas donné le produit **137** souhaité. Le composé isolé porte deux groupements SiPr<sub>3</sub>, il s'agit de l'éther d'énolsilylé **138**. A ce niveau, il serait intéressant de tester des déprotections sélectives, mais ceci n'a pas encore été réalisé. L'hydrogénation du composé **136** n'a pas non plus fourni le composé attendu, sous forme linéaire **139** ou sous forme hémiacétal cyclique **140**. En effet, d'autres travaux non exposés ici, ainsi que certaines publications,<sup>223</sup> ont montré l'existence d'un équilibre entre ces deux formes. Finalement, des travaux sont encore nécessaires à ce niveau pour s'approcher de la structure de l'aculéatine C.



(i) Pr<sub>3</sub>SiCl, imidazole, DMF anh., 0°C à TA ; (ii) *a*-PPh<sub>3</sub>, THF, reflux, *b*-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O, TA, 62 % (2étapes) ; (iii) **134**, THF, reflux, 90 % ; (iv) H<sub>2</sub>, Pd/C 10 %, AcOEt, TA.

*Schéma III.41 : Vers la synthèse du nouvel ylure 141*

### IV.3. Bilan

La synthèse présentée ici semble particulièrement intéressante en terme de temps (nombre d'étapes relativement faible notamment grâce à la dernière étape permettant plusieurs activations et déprotections concomitantes), mais également en terme de stratégie : la synthèse d'analogues peut être aisément réalisée par simple modification du groupement R de l'ylure impliqué dans la réaction de Wittig (étape qui intervient tardivement dans la synthèse).

## Conclusion et perspectives

Au niveau de la synthèse des aculéatines naturelles et d'analogues, différents objectifs ont été atteints. En premier lieu, nous avons développé une stratégie énantiosélective de synthèse des aculéatines A-D courte et donnant de bons rendements. De plus, les synthèses diastéréosélectives avec induction asymétrique 1,3 décrites permettent d'orienter facilement la synthèse vers les aculéatines A et B d'une part et 6-*épi*-D et D d'autre part. En effet, alors que les inductions 1,3-*anti* sont largement décrites, il n'existe à ce jour aucune méthode efficace d'induction asymétrique 1,3-*syn*. Par l'intermédiaire de nos synthèses, nous avons pu, à la fois, élargir l'utilisation des inductions 1,3-*anti* en présence du groupement protecteur PMB aux substrats non encombrés, mais également mettre en évidence une induction 1,3-*syn* intéressante en présence du groupement protecteur Tr.

D'un point de vue plus mécanistique, la synthèse développée nous a permis de confirmer la validité de notre approche : la spiro-annélation est ici rendue possible par piégeage du cation phénoxonium par la fonction carbonyle d'une cétone. Les recherches menées par la suite, et décrites dans le chapitre V, se sont orientées vers l'étude de ce phénomène, à savoir, la possibilité de piégeage du cation phénoxonium par des hétéroatomes (O d'une fonction amide ou N d'une oxazoline) de type  $sp^2$ .

En ce qui concerne les études biologiques des aculéatines naturelles et de leurs analogues (chapitre IV), les différentes molécules synthétisées (35 composés finals) vont nous permettre de réaliser les études de relation structure-activité et d'envisager par la suite les modifications structurales à apporter aux composés afin d'optimiser les différentes activités biologiques étudiées. Dans une dernière étape, et lorsque l'optimisation sera effectuée, des synthèses énantiosélectives seront nécessairement développées : certaines approches ont été abordées précédemment (cf. II.5).

Enfin, une première approche de synthèse de l'aculéatine C a été développée : le synthèse d'un composé modèle a permis la validation de notre approche synthétique. Il reste maintenant à étendre le procédé aux substrats permettant d'aboutir à la structure exacte de l'aculéatine C, puis à développer une approche énantiosélective.





## **CHAPITRE IV :**

### **LES ACULEATINES : TESTS BIOLOGIQUES**



## Introduction

Un certain nombre de molécules synthétisées dans le cadre du projet concernant les aculéatines naturelles et leurs analogues a été évalué d'un point de vue biologique. Trois activités ont été étudiées à ce niveau : les activités antipaludiques, antitoxoplasmiques et herbicides.

L'évaluation des propriétés biologiques a été effectuée en collaboration avec l'équipe d'Eric Maréchal, de l'Institut de Recherche en Technologies et Sciences pour le Vivant (iRTSV-Physiologie Cellulaire Végétale) du CEA de Grenoble, et l'équipe de Henri Vial, du laboratoire de Dynamique des Interactions Membranaires Normales et Pathologiques de l'Université de Montpellier II.

Le premier groupe a notamment été impliqué dans les tests *in vitro* concernant les activités antitoxoplasmiques et herbicides. Le second groupe a évalué les activités antipaludiques.

## **I. Evaluation des propriétés biologiques : protocoles**

### **I.1. Cytotoxicité**

Les évaluations de cytotoxicité des molécules sont réalisées sur des suspensions cellulaires d'érythroblastes humains de souche K-562. Celles-ci sont mises en contact avec des concentrations variables ( $8,3 \cdot 10^{-4}$  à  $3,8 \cdot 10^{-7}$  M) de molécules pendant 24 h (durée approximative du cycle cellulaire). Certains puits, sans drogue, serviront de contrôle. L'échantillon initial est préparé avec une concentration en composé de 10 mM dans le DMSO.

Après 24 h d'incubation, un précurseur radiomarqué du métabolisme des acides nucléiques ( $[H^3]$ -thymidine) est ajouté dans chaque puits de la plaque de microtitrage. Après une nouvelle incubation de 6 h, les réactions d'incorporation de thymidine sont stoppées et les cellules lysées par congélation à  $-20^{\circ}C$ . Après décongélation, les macromolécules du parasite, y compris les acides nucléiques radiomarqués, sont alors collectées du lysat des cellules par filtration sur fibres de verre. La quantité de dérivé radiomarqué incorporé est alors mesurée au compteur à scintillation après ajout de cocktail de scintillant au filtre. Le bruit de fond radioactif, mesuré sur des cellules dans leur milieu initial, est soustrait à chaque puits.

La viabilité des cellules est exprimée comme étant la capacité, pour les érythroblastes traités par les différentes molécules, à synthétiser les acides nucléiques à partir de la thymidine radiomarquée et ceci, en comparaison avec les cellules de contrôle non traitées. La viabilité est donc un pourcentage dont le contrôle est la référence.

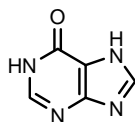
Les  $CI_{50}$ , c'est-à-dire les concentrations en drogue conduisant à l'inhibition de 50 % de la croissance des cellules, ont ensuite été déterminées graphiquement : elles sont le résultat de deux expériences réalisées indépendamment (différentes cultures cellulaires, différentes dilutions) en duplicat.

### **I.2. Propriétés antipaludiques**

Les activités antipaludiques ont été déterminées sur des globules rouges infectés par une souche de *Plasmodium falciparum* sensible à la chloroquine, la souche 3D7. Il s'agit ici de cultures asynchrones : l'activité biologique est mesurée par l'inhibition à 50 % de la croissance du parasite quelque soit la forme prise par le parasite. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, au niveau du stade sanguin de développement, le parasite peut prendre trois formes : en anneaux, trophozoïte ou schizonte. L'évaluation des effets biologiques a donc dû être effectuée sur un cycle complet de 48 h. Pour cela, les globules rouges infectés sont maintenus dans un environnement idéal (test de Desjardins,<sup>224</sup>

1979), en absence de molécules (contrôle) ou en présence des molécules synthétisées à des concentrations variables ( $1,5 \cdot 10^{-5}$  à  $4,6 \cdot 10^{-9}$  M). L'échantillon initial est préparé avec une concentration de 10 mM dans le DMSO.

Le même principe que celui exposé dans le paragraphe précédent est alors repris. Après 48 h d'incubation, un précurseur radiomarqué du métabolisme des acides nucléiques ( $[^3\text{H}]$ -hypoxanthine, figure IV.1) est ajouté dans chaque puits de la plaque de microtitrage. Après une nouvelle incubation de 18 h, les réactions d'incorporation de l'hypoxanthine sont stoppées par congélation à  $-20^\circ\text{C}$ . Les macromolécules du parasite, y compris les acides nucléiques radiomarqués, sont alors collectées du lysat des cellules par filtration sur fibres de verre. La quantité de dérivé radiomarqué incorporé est alors mesurée au compteur à scintillation. Le bruit de fond radioactif est mesuré à partir de globules rouges non infectés et soustrait de chaque mesure du filtre.



*Figure IV.1 : L'hypoxanthine*

La viabilité du parasite est exprimée comme étant la capacité, pour les parasites traités par les différentes molécules, à synthétiser les acides nucléiques à partir de l'hypoxanthine radiomarquée et ceci, en comparaison avec les parasites de contrôle cultivés en l'absence du composé.

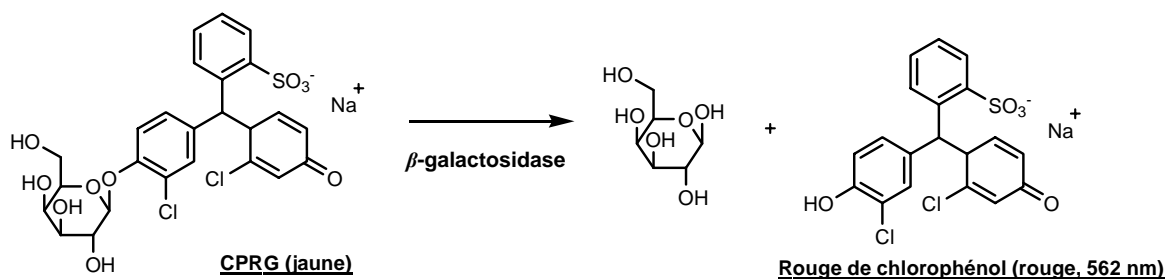
Les  $\text{CI}_{50}$ , c'est-à-dire les concentrations en drogue conduisant à l'inhibition de 50 % de la croissance du parasite, sont ensuite déterminées graphiquement à partir de deux expériences indépendantes (cultures cellulaires différentes, stocks différents de dilution des molécules à tester) mais dupliquées.

### **I.3. Propriétés antitoxoplasmiques**

Le test mis en œuvre ici est un test de microtitrage colorimétrique.

Dans un premier temps, une monocouche de cellules HFF (Human Foreskin Fibroblast), cultivée sur une plaque 96-puits, est infectée, de manière synchrone, par le parasite ( $10^4$  parasites par puits, souche RH- $\beta$ 1). Pour cela, après sédimentation du parasite 15 min dans la glace, l'invasion est réalisée pendant 15 min à  $37^\circ\text{C}$  (5 % de  $\text{CO}_2$ ). Après avoir éliminé les parasites extracellulaires par lavage, des doses croissantes de molécules sont ajoutées, excepté dans le puits de contrôle (ajout ou non de DMSO). Chaque expérience est réalisée en triplicat. Après 48 h d'incubation à  $37^\circ\text{C}$  permettant la formation des vacuoles parasitophores, l'activité  $\beta$ -galactosidase est mesurée : après lavage et lyse des cellules, les

plaques sont incubées 30 min à 50°C (activation des enzymes). Après ajout d'un substrat de l'enzyme, le rouge de chlorophénol  $\beta$ -D-galactopyranoside (CPRG, schéma IV.1), les plaques sont de nouveau incubées (de 30 min à 16 h à 37°C) avant d'être lue à 570 et 630 nm.



*Schéma IV.1 : Activité de la  $\beta$ -galactosidase sur le CPRG*

#### **I.4. Propriétés herbicides : activité MGDG synthase**

Après avoir isolé les chloroplastes des enveloppes d'épinards selon les méthodes décrites dans la littérature,<sup>88</sup> les extraits d'enveloppe sont mis en contact avec les molécules à tester (préalablement mises en solution dans le DMSO à des concentrations de 0,3, 0,5 et 1,0 mM). Après 1 h d'incubation à température ambiante, un mélange contenant des substrats lipidiques (DAG et phosphatidylglycérol) est ajouté au milieu précédent. Après une nouvelle incubation de 1 h à température ambiante, de l'UDP-Gal radioactif est ajouté dans chaque tube. La réaction de synthèse de MGDG radioactif est stoppée après 1 h par ajout d'un mélange  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (1:2). Après dilution par du  $\text{CHCl}_3$  et de l'eau, centrifugation et séparation des phases, la phase organique est évaporée à sec sous argon. Le milieu scintillant est ensuite ajouté à chaque tube. La quantité de MGDG radiomarqué est alors mesurée au compteur à scintillation. Les tubes de contrôle (ne contenant que du DMSO) servent de référence pour la détermination de l'activité de la MGDG synthase en l'absence d'inhibiteur.

## II. Résultats

### II.1. Propriétés antipaludiques et antitoxoplasmiques

#### II.1.1. Evaluation des activités *in vitro*

Trois séries de tests ont été effectuées au niveau de ces activités. Dans un premier temps, les aculéatines naturelles et l'épimère 6-*épi*-D de l'aculéatine D ont été testés, en série racémique, contre les souches 3D7, HB3 et Dd2 de *P. falciparum* (exceptionnellement, ces tests ont été réalisés par l'équipe de Stan Tomavo de l'Université de Lille). Les résultats (tableau IV.1) ont confirmé l'activité anti-paludique, décrite sur *P. falciparum* K1 par les auteurs ayant isolé les produits naturels,<sup>4,5</sup> sur différentes souches de *P. falciparum*.

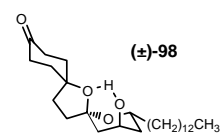
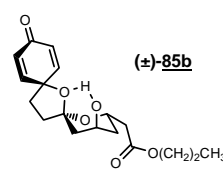
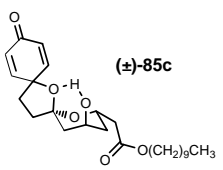
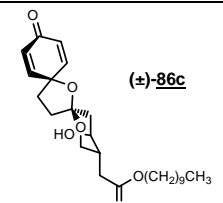
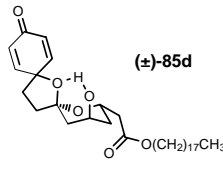
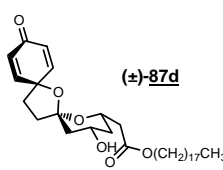
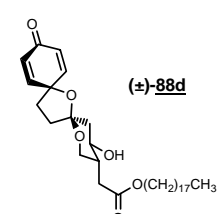
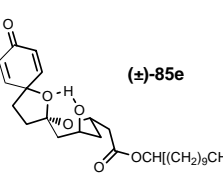
Aculéatine	CI <sub>50</sub> (μM)			
	K1 <sup>4,5</sup>	3D7	HB3	Dd2
(±)-A	0,18	0,8	1,0	1,0
(±)-B	0,43			
(±)-D	1,00	0,9	1,2	1,3
(±)-6- <i>épi</i> -D		1,5	1,8	1,9

Tableau IV.1 : Confirmation des activités antipaludiques des aculéatines (série racémique)

Une nouvelle série de molécules a alors été testée contre la souche *P. falciparum* 3D7 et *T. gondii* RH-β1. Cette série utilise les aculéatines énantiopures naturelles et non naturelles ainsi que différents analogues racémiques dont les structures sont précisées dans le tableau IV.2 (la dernière colonne du tableau, concernant l'inhibition de la MGDG synthase, sera commentée dans le paragraphe II.2). La référence utilisée dans le cas des expériences antipaludiques est la chloroquine avec une CI<sub>50</sub> de 8-9 nM dans les conditions mises en œuvre (entrée 1). La cytotoxicité CC<sub>50</sub> des différentes molécules a été déterminée sur des érythroblastes K-562 humains.

	Structure/Nom	CC <sub>50</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)		
			<i>P.f.</i> 3D7	<i>T.g.</i> RH-β1	MGDG synthase
1	chloroquine	/	0,008	/	/
2	(-)-aculéatine A	25,5	0,288	0,309	> 100
3	(+)-aculéatine B	27,5	0,454	0,365	> 100
4	(+)-aculéatine 6- <i>épi</i> -D	30,3	0,451	0,377	> 100
5	(+)-aculéatine D	28,0	0,478	0,640	> 100



6	(+)-aculéatine A	25,9	0,335	0,436	> 100
7	(-)-aculéatine B	22,2	0,329	0,627	> 100
8	(-)-aculéatine 6-épi-D	30,9	0,366	0,400	> 100
9	(-)-aculéatine D	26,7	0,220	0,436	> 100
10	 (±)-98	25,6	> 5	11	> 100
11	 (±)-85b	109,0	1,842	0,500	> 100
12	 (±)-85c	28,2	0,654	0,341	> 45
13	 (±)-86c	41,2	1,364	1,636	> 100
14	 (±)-85d	14,0	0,770	2,400	> 100
15	 (±)-87d	17,6	1,031	3,540	> 100
16	 (±)-88d	15,6	1,133	3,525	> 100
17	 (±)-85e	22,2	1,151	4,45	> 100

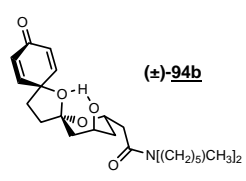
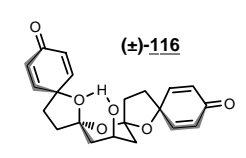
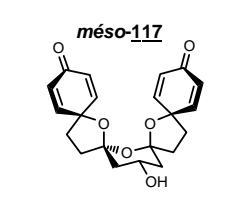
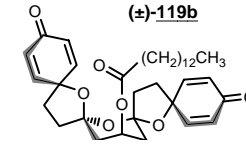
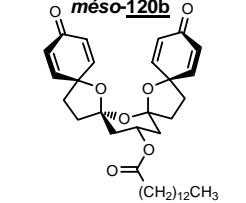
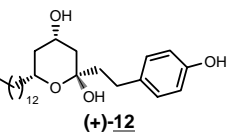
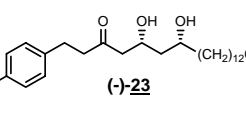
18	 <b>(±)-94b</b>	0,4	0,899	/	/
19	 <b>(±)-116</b>	0,4	0,414	0,173	10
20	 <b>méso-117</b>	Effet cytotoxique généralisé	0,584	1,500	12
21	 <b>(±)-119b</b>	8,8	0,081	0,346	> 100
22	 <b>méso-120b</b>	11,3	0,092	0,636	> 100
23	 <b>(+)-12</b>	17,6	4,8	/	/
24	 <b>(-)-23</b>	34,5	> 10	/	/

Tableau IV.2 : Deuxième série de tests

Globalement, les molécules exposées dans le tableau ci-dessus présentent des activités antipaludiques et antitoxoplasmiques du même ordre de grandeur (ou, tout au moins, des évolutions semblables dans le tableau) : par la suite, nous citerons donc essentiellement les activités antipaludiques, les mêmes conclusions découlant des comparaisons au niveau des activités antitoxoplasmiques.

Si l'on considère plus particulièrement les activités antipaludiques des aculéatines naturelles et non naturelles, ces molécules présentent des activités proches (0,22 à 0,48  $\mu\text{M}$  pour *P. falciparum*).

L'activité antipaludique de l'aculéatine A, décrite comme étant la plus élevée parmi les composés naturels,<sup>4</sup> est ici supplantée par celle de l'aculéatine D non naturelle, possédant une activité légèrement supérieure à celle des autres molécules de la famille.

Il est à noter ici que les précurseurs (+)-**12** et (-)-**23** des aculéatines A-D (entrées 23 et 24) ne présentent pas d'activité antipaludique (4,8 et > 10  $\mu\text{M}$ ).

Au niveau des différents analogues synthétisés, nous avons vu dans le chapitre précédent que plusieurs facteurs structuraux nécessitaient une étude. La comparaison des entrées 2 et 10 montre l'importance du motif cyclohexa-2,5-diène dans l'activité biologique des molécules étudiées (0,29 contre > 5  $\mu\text{M}$ ). La comparaison des résultats aculéatine A/entrée 12 (0,29/0,65  $\mu\text{M}$ ), c'est-à-dire de deux molécules possédant des chaînes latérales de longueur équivalente [ $-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$  et  $-\text{CH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ ], met en évidence le caractère non favorable de la fonction ester, la molécule conservant cependant une certaine activité. La molécule ( $\pm$ )-**94b** portant une fonction amide (entrée 18) sur la chaîne latérale présente une activité biologique faible (0,90  $\mu\text{M}$ ) et une cytotoxicité élevée (0,38  $\mu\text{M}$ ) : cette fonction sera donc à éviter par la suite.

Concernant les différentes configurations possibles des analogues (type aculéatines A, B, D ou 6-*épi*-D), la configuration de type A semble plus active parmi la série ester (entrées 12, 13 et 14, 15, 16, différence de 0,3 à 1,3  $\mu\text{M}$  au niveau des  $\text{CI}_{50}$ ).

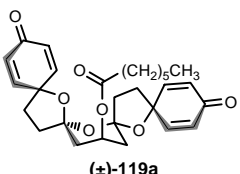
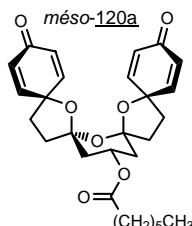
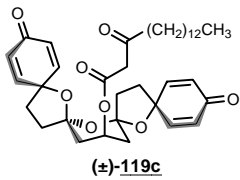
L'étude de la longueur de la chaîne grasse en série ester (entrées 11, 12 et 14) met ici en évidence un effet non généralisable chez *T. gondii* et *P. falciparum* : les chaînes courtes sont favorables à l'activité antitoxoplasmique (0,50  $\mu\text{M}$  pour la chaîne propyle, 2,40  $\mu\text{M}$  pour la chaîne octadécyle) alors que l'activité antipaludique nécessite des chaînes plus longues (1,84  $\mu\text{M}$  pour la chaîne propyle, 0,77  $\mu\text{M}$  pour la chaîne octadécyle). Le nombre d'unités  $-\text{CH}_2-$  semble un critère clef pour optimiser les activités biologiques. Il est à noter cependant que la cytotoxicité des molécules a tendance à augmenter avec la longueur de la chaîne (de 109  $\mu\text{M}$  pour le propyle à 14  $\mu\text{M}$  pour l'octadécyle) : un compromis sera nécessaire à ce niveau. Les résultats les plus intéressants seront donc obtenus pour des chaînes grasses possédant environ 10 atomes de C.

La double chaîne grasse utilisée (entrée 17) n'apporte pas d'amélioration au système : l'activité biologique est ici très faible (1,15  $\mu\text{M}$  pour *P.f.*, 4,45  $\mu\text{M}$  pour *T.g.*).

Les composés polyspiranniques ( $\pm$ )-**116** et *méso*-**117** (entrées 19 et 20) portant une fonction hydroxyle libre sont très fortement cytotoxiques. Leurs analogues ( $\pm$ )-**119b** et *méso*-**120b** substitués par une chaîne grasse (entrées 21 et 22), par l'intermédiaire d'une fonction ester, présentent des activités

biologiques notablement plus élevées, notamment en ce qui concerne *P. falciparum* (81 et 92 nM). La cytotoxicité observée pour ces molécules reste élevée (8-11  $\mu\text{M}$ ), mais un facteur 100 raisonnable demeure entre cytotoxicité et activité antipaludique.

Par la suite, seuls trois nouveaux composés de cette famille polyspirannique à cinq cycles ont été synthétisés pour voir l'influence de la longueur de la chaîne sur l'activité (tableau IV.3). Les molécules synthétisées pour cette étude (( $\pm$ )-**119a**, *méso*-**120a** et ( $\pm$ )-**119c**) semblent à la fois plus cytotoxiques (0,4  $\mu\text{M}$ ) et moins actives (100-300 nM) ; d'autres travaux plus approfondis seraient nécessaires à ce niveau, notamment par modification du caractère accepteur de Michael des fonctions diènones (substitutions par des groupements –OR ou halogènes par exemple).

	Structure/Nom	CC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	CI <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) <i>P.f. 3D7</i>
1	 ( $\pm$ )- <b>119a</b>	0,4	0,34
2	 <i>méso</i> - <b>120a</b>	< 0,4	0,31
3	 ( $\pm$ )- <b>119c</b>	< 0,4	0,12

**Tableau IV.3 : Troisième série de tests**

Une étude complémentaire a été réalisée par l'équipe de Henri Vial concernant les molécules ( $\pm$ )-**119b** et *méso*-**120b** les plus actives contre *P. falciparum*. Le but a été ici de déterminer le temps de contact minimal nécessaire à la cytotoxicité en fonction du stade parasitaire (figure IV.2) et, par conséquent, de tester la réversibilité au cours du temps des effets des molécules sur des cultures

synchronisées (contrairement aux tests précédents, le parasite n'est ici présent que sous une seule forme : en anneaux, trophozoïte ou schizonte).

En pratique, après synchronisation d'une culture de parasites *P. falciparum*, les parasites sont mis en contact lors de chaque stade (anneaux, puis trophozoïte puis schizonte) avec une concentration fixe de composé ( $20 \times CI_{50}$  préalablement définie par le protocole du paragraphe I.2) et pendant des temps variables (30 min, 1 h 30, 3 h, 5 h, 7 h et 9 h pour les parasites traités en stade anneau ; 30 min, 1 h 30, 3 h, 5 h et 7 h pour les parasites traités en stade trophozoïte et schizonte). En effet, lors d'un cycle complet (48 h environ), la forme en anneaux est présente pendant environ 24 h puis les formes trophozoïte et schizonte se succèdent (environ 12 h chacune). A l'issue du temps de contact défini, le tapis globulaire est lavé à deux reprises. A  $t_{0+44h}$ , (c'est-à-dire au début du cycle parasitaire suivant), les tapis globulaires sont resuspendus et redistribués en plaque 96-puits (en sextuplats) ;  $0,5 \mu Ci$  d' $[^3H]$ -hypoxanthine tritiée sont ajoutés au milieu de culture. Le traitement est alors le même que celui de l'expérience décrite dans le paragraphe I.2, cependant, les résultats obtenus apparaissent ici sous forme d'un graphique (figure IV.2) qui représente la viabilité des parasites exprimée en pourcentage de contrôle en fonction du temps de contact de la culture avec le composé à tester.

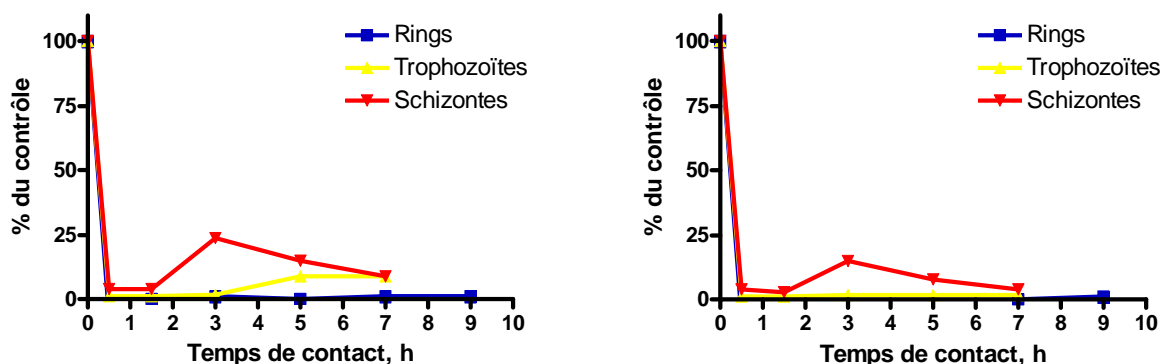


Figure IV.2 : Expériences Time course

Les graphes de la figure IV.2 mettent en évidence plusieurs paramètres :

- les molécules testées sont actives sur les différentes formes du stade sanguin, il ne semble pas exister de sélectivité ;
- les molécules sont extrêmement efficaces : après 30 min de contact seulement, la quasi-totalité des parasites a été éliminée ;
- seule une très faible réversibilité est notée sur la forme schizonte après 3 h de contact.

### II.1.2. Evaluation des activités antipaludiques in vivo

Au niveau du protocole, les tests sont ici réalisés en duplicat : chaque molécule est testée en parallèle sur deux souris infectées (femelles OF1). Un lot témoin de deux souris est, quant à lui, traité par du DMSO. Chaque injection est réalisée par voie intrapéritonéale.

Au jour J0, les souris sont pesées et infectées par  $10^7$  parasites (*P. vinckei*) en intraveineuse au niveau de la veine caudale. Les cinq jours suivants, les souris sont traitées par une dose quotidienne de composé en solution dans le DMSO (DMSO pur pour le lot témoin) à une concentration donnée.

Les premiers tests ont été réalisés à des doses de  $50 \text{ mg.kg}^{-1}$ , doses qui se sont révélées trop importantes par rapport à la cytotoxicité des composés : en effet, sur les quatre souris traitées (deux par le composé ( $\pm$ )-119b et deux par le composé *méso*-120b), une seule a survécu jusqu'au jour J2, pour mourir au jour J3 (tableau IV.4). Le frottis réalisé au jour J2 sur cette souris semble mettre en évidence un effet antipaludique. L'observation microscopique des différents frottis a également montré une différence de stade entre les parasites des souris traitées (anneaux majoritaires) par les molécules et celles traitées par le DMSO (trophozoïtes et schizontes) : les molécules ( $\pm$ )-119b et *méso*-120b semblent donc avoir une influence sur la vitesse de développement du parasite.

	DMSO (témoin)		( $\pm$ )-119b		<i>méso</i> -120b	
<b>Souris (poids)</b>	1 (28,0 g)	2 (29,0 g)	1 (27,1 g)	2 (28,3 g)	1 (25,0 g)	2 (28,3 g)
<b>Parasitémie (J2)</b>	8,7 %	9,1 %	/	4,6 %	/	/

Tableau IV.4 : Tests in vivo (première série)

Les mêmes expériences ont été renouvelées par la suite à doses moins élevées, les dernières analyses sont en cours, mais les premiers résultats sembleraient confirmer une cytotoxicité relativement élevée des molécules.

## II.2. Propriétés herbicides

Les molécules synthétisées pour la deuxième série de tests antipaludiques et antitoxoplasmiques (tableau IV.2) ont également été évaluées, pour la majorité d'entre elles, pour leur propriété herbicide et,

plus précisément, pour leur activité en tant qu'inhibiteur de la MGDG synthase. Ces premières expériences ont été menées sur les enveloppes de chloroplastes d'épinards selon le protocole du paragraphe I.4. Parmi toutes les molécules testées, seuls trois composés ( $\pm$ )-**85c**, ( $\pm$ )-**116** et *méso*-**117** se sont révélés plus actifs (entrées 12, 19 et 20) ; tous les autres composés présentent des  $CI_{50}$  supérieures à 100  $\mu$ M. Cependant, en ce qui concerne les composés ( $\pm$ )-**116** et *méso*-**117** (entrées 19 et 20), il semblerait qu'une cytotoxicité générale caractérise ces produits.

Afin d'évaluer les concentrations inhibitrices  $CI_{50}$  *in vivo*, ces molécules ont été appliquées sur des cultures d'*Arabidopsis thaliana*. Après avoir préparé des plaques 48-puits avec différentes concentrations en molécules à tester (0, 100 et 200  $\mu$ M ou 0, 1, 10, 25, 50, 100 et 200  $\mu$ M, expériences réalisées en quadruplette), les graines d'*Arabidopsis* sont semées en conditions stériles (stérilisation des graines par lavage à l'éthanol). La croissance des graines est suivie après différents temps de croissance (J0 à J30) : les photos des cultures ont été insérées dans le tableau IV.5.

	Molécules	Résultats	$CI_{50}$ ( $\mu$ M)
1	( $\pm$ )- <b>116</b>	<p>Concentration <math>\mu</math>M</p> <p>J10 J15 J19 J22</p>	200
2	<i>méso</i> - <b>117</b>	<p>Concentration <math>\mu</math>M</p> <p>J10 J15 J19 J25</p>	100
3	( $\pm$ )- <b>85c</b>	<p>Concentration <math>\mu</math>M</p> <p>J10 J17 J29</p> <p>J15</p>	25

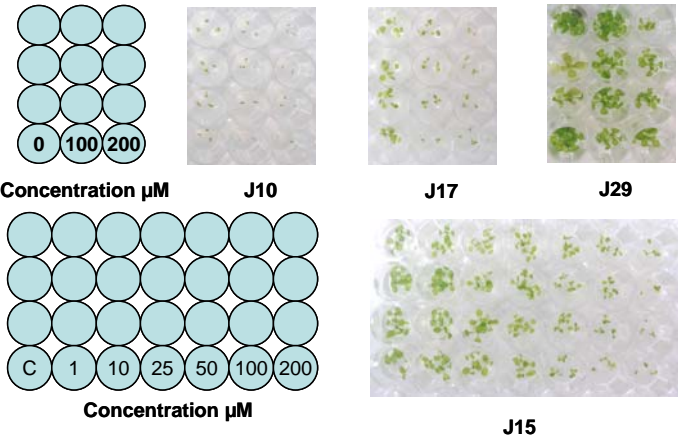
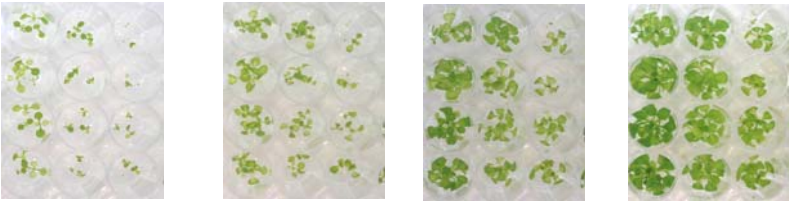
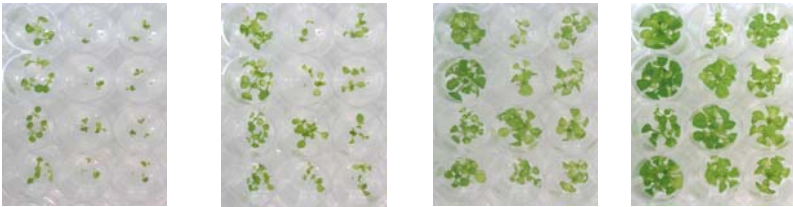
4	<p>(±)-86c</p>		50
---	----------------	--	----

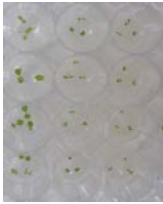
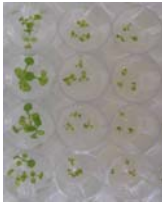

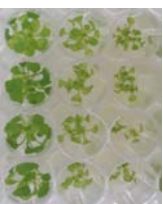
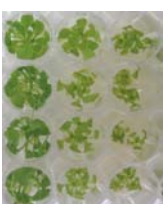
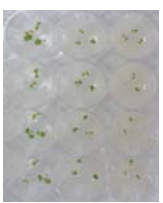
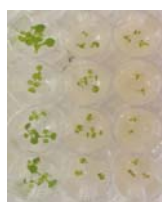



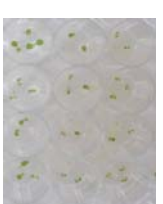



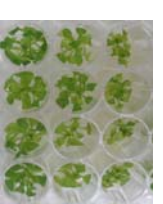
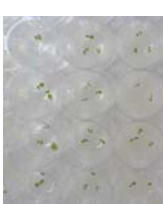
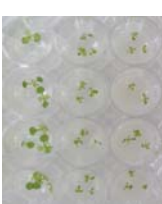

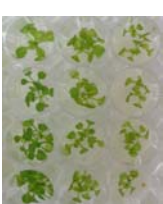

Tableau IV.5 : Résultats des évaluations de l'activité herbicide (première série)

Cette première étude nous a finalement permis d'identifier une molécule possédant une activité plus élevée que les autres en tant qu'herbicide : le composé (±)-85c (entrée 3). Il est tout à fait intéressant de voir que son épimère (±)-86c (entrée 4) ne possède pas une activité aussi importante : la structure tridimensionnelle asymétrique des molécules semble ici importante.

Afin de confirmer ce premier résultat, les deux autres diastéréoisomères (±)-87c et (±)-88c (entrées 1 et 2, tableau IV.6) de ce composé ont également été synthétisés et testés : le composé (±)-85c reste le diastéréoisomère le plus actif. Dans la même série, des variations de structure ont été apportées aux molécules testées afin d'étudier l'influence de différents facteurs (tableau IV.6).

	Molécules	Résultats (0, 100 et 200 µM)
1	(±)-87c	
2	(±)-88c	



3	(±)-113					
4	(±)-114					
5	(±)-108					
6	(±)-109					

*Tableau IV.6 : Résultats des évaluations de l'activité herbicide (deuxième série)*

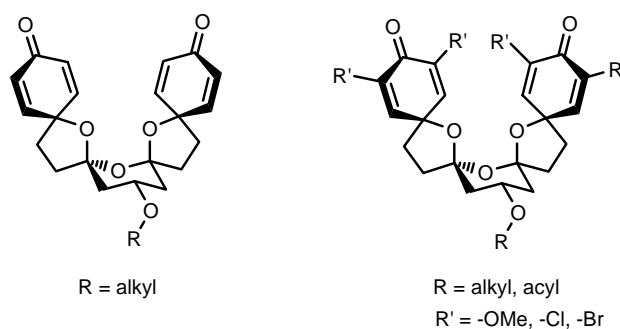
Dans un premier temps, nous pouvons conclure de ces résultats que la fonction hydroxyle libre semble nécessaire à l'activité biologique : les composés (±)-113 et (±)-114 (entrées 3 et 4, tableau IV.6), dont ces fonctions ont été bloquées respectivement par un groupement acétyle ou heptanoyle, ont perdu toute efficacité.

Enfin, toujours dans le but de noter l'influence des accepteurs de Michael, les analogues 2,5-diméthoxycyclohexa-2,5-diène (±)-108 et (±)-109 ont été synthétisés et testés (entrées 5 et 6) : leur activité est très inférieure à celle du composé (±)-85c non substitué.

## Conclusion et perspectives

Au niveau antiparasitaire, différents résultats ont pu être obtenus à l'issue de ces travaux, notamment, dans un premier temps, la confirmation d'une activité antipaludique pour les aculéatines naturelles. Ces molécules, ainsi que les analogues synthétisés, présentent également des propriétés antitoxoplasmiques. Cependant, au cours de nos études de relations structure-activité, seules des activités antipaludiques de l'ordre de la dizaine de nM ont pu être déterminées.

Les structures à privilégier au niveau de cette activité antipaludique sont les composés polycycliques présentant cinq cycles en jonction spirannique. Les deux diastéréoisomères ((±)-**119b** et *méso*-**120b**) présentent des activités proches (81 et 92 nM respectivement). Au niveau de la substitution sur la fonction alcool, les chaînes grasses en C15 semblent être les plus favorables. Les cytotoxicités de ces composés restent élevées (8,8 et 11,3  $\mu$ M), même si un facteur 100 entre activité et cytotoxicité semble raisonnable. Les tests *in vivo* ont cependant souligné ce problème de cytotoxicité. Celui-ci pourrait être dû à l'hydrolyse *in vivo* de la fonction ester mise en jeu dans le lien polycycle oxygéné/chaîne grasse : en effet, après hydrolyse éventuelle, les composés (±)-**116** et *méso*-**117** fortement cytotoxiques seraient libérés *in vivo*. Par conséquent, les prochaines études à mener devraient concerner prioritairement la synthèse d'analogues possédant une liaison plus difficilement hydrolysable : une liaison de type éther pourrait se révéler intéressante (figure IV.3). Pour poursuivre les études de pharmacomodulation, il serait également nécessaire d'apporter de plus amples modifications structurales, notamment par substitutions du motif cyclohexa-2,5-diène.



**Figure IV.3** : Modifications ultérieures à prévoir sur les structures polyspiranniques

La cible étudiée dans le cadre de ces travaux, la MGDG synthase, ne semble pas réellement impliquée dans le mode d'action de nos molécules : en effet, seuls trois composés présentent des  $CI_{50}$  inférieures à 100  $\mu$ M.

Ces trois composés ont été, par la suite, soumis à des tests *in vivo* d'activité herbicide sur *Arabidopsis thaliana*. Une des molécules testées, ( $\pm$ )-**85c**, s'est révélée plus active et nous a permis de poursuivre l'étude par la synthèse de nouveaux analogues. La stéréochimie des molécules semblent ici particulièrement importantes pour l'optimisation des activités : dans le cas étudié, seul un des quatre diastéréoisomères testés possède une activité supérieure. Dans le cas des propriétés herbicides, quelques modifications structurales ont été étudiées à partir du composé ( $\pm$ )-**85c** (substitutions du motif cyclohexa-2,5-diène, substitutions des fonctions hydroxyles), mais aucun composé synthétisé n'a abouti à une optimisation de l'activité biologique. D'autres modifications structurales seront donc là aussi nécessaires à une étude plus approfondie de cette activité.

## **CHAPITRE V :**

# **LA SPIROLEUCETTADINE ET LE TAN**

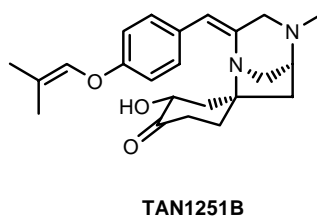
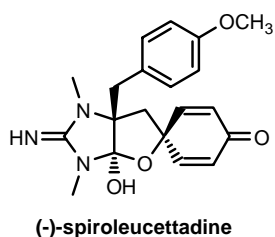


## Introduction

Après avoir présenté les différentes synthèses des aculéatines, dont l'étape clef de formation de l'unité tricyclique en jonction spirannique fait intervenir, comme nous l'avons vu dans le chapitre III, le piégeage d'un cation phénoxonium par le carbonyle d'une fonction cétone, deux études complémentaires vont être exposées dans ce chapitre. En effet, nous nous sommes par la suite intéressés aux possibilités de piégeage du cation phénoxonium par des hétéroatomes de type  $sp^2$  (oxygène d'une fonction amide ou azote d'une fonction oxazoline). Cette étude a donc été menée au travers de deux types de produits naturels pour lesquels nous souhaiterions reprendre la stratégie de l'oxydation phénolique pour conduire aux structures polycycliques attendues.

L'étude de la synthèse de la spiroleucettadine devrait nous conduire à déterminer si, lors de l'oxydation phénolique, le cation phénoxonium formé peut être piégé intramoléculairement par l'oxygène (hybridé  $sp^2$ ) du groupement carbonyle d'une fonction lactame secondaire.

Dans une deuxième partie, nous exposerons notre stratégie de synthèse concernant la formation d'analogues du TAN. La méthode envisagée devrait nous permettre de confirmer une hypothèse de travail concernant le piégeage du cation phénoxonium par un azote  $sp^2$ .



# I. La spiroleucettadine

## I.1. Introduction

### I.1.1. Les composés naturels de la famille de la spiroleucettadine

Au cours de nos travaux, nous nous sommes orientés vers une autre molécule, possédant un motif cyclohexa-2,5-diènone, récemment décrite dans la littérature : la (–)-spiroleucettadine (figure V.1). Il s'agit d'un alcaloïde naturel présenté pour la première fois en 2004 par Crews<sup>6</sup> et son équipe. Ce composé a été isolé d'une éponge calcaire, *Leucetta sp.*, présente de manière abondante dans les récifs de corail des îles Fidji. Cette éponge est une source intéressante de composés comportant un noyau 2-aminoimidazole : la naamine D, la (+)-calcaridine A, les (–)-spirocalcaridines A et B ont été précédemment extraites par les auteurs. La (–)-spiroleucettadine est la première molécule naturelle de cette famille contenant un cycle oxalane en jonction avec ce noyau 2-aminoimidazole. Ce composé possède une autre particularité : les deux bicycles se trouvent en jonction *trans* ce qui semble extrêmement rare.

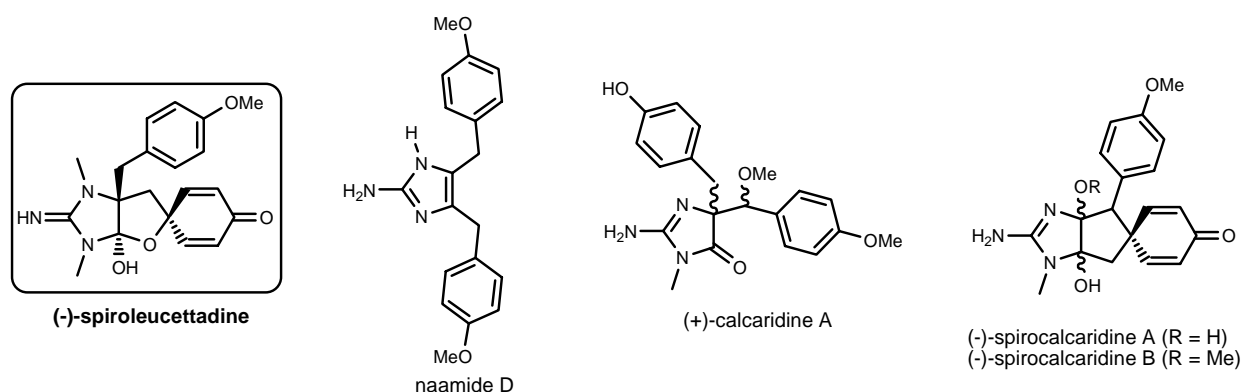


Figure V.1 : Quelques composés de la famille de la (–)-spiroleucettadine

D'un point de vue biologique, la (–)-spiroleucettadine, bien que présentant une activité antibactérienne modérée contre *Escherichia coli* et *Staphylococcus epidermitis* (avec des concentrations minimales inhibitrices CMI de l'ordre de 200 µg/mL), possède une bonne activité antibactérienne contre *Enterococcus durans*, avec une CMI inférieure à 6,25 µg/mL. En effet, à titre de comparaison, les CMI de la vancomycine et de la pénicilline sont, respectivement, inférieure à 0,625 µg/mL et de 12,5 µg/mL. Cette activité est donc d'autant plus importante qu'il apparaît de plus en plus d'entérocoques multi-résistants, et notamment résistants à la vancomycine.

### I.1.2. Stratégie de synthèse de la spiroleucettadine

De part sa structure, la synthèse de la spiroleucettadine présente un défi important. En effet, celle-ci possède une structure tricyclique complexe avec une stéréochimie particulière *trans* au niveau de la jonction du bicycle.

Notre stratégie de synthèse s'appuie sur les résultats obtenus par Kita<sup>225</sup> et son équipe en 1987. Lors d'une étape d'oxydation phénolique en présence d'une fonction amide intramoléculaire, le composé obtenu après hydrolyse, n'est pas le spirolactame correspondant, mais la spirolactone (schéma V.1) : les observations expérimentales ont montré que l'oxygène était plus nucléophile que l'azote.

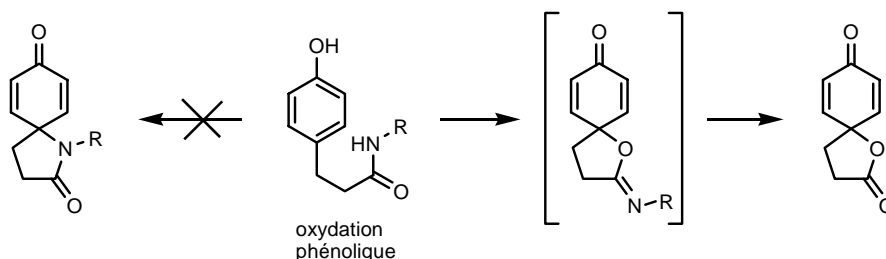


Schéma V.1 : Oxydation phénolique en présence d'un amide

D'après ces résultats, il est donc possible de prévoir la formation de la spiroleucettadine à partir de l'intermédiaire **142** (schéma V.2) par oxydation phénolique en présence d'eau. De manière rétrosynthétique, l'obtention de cet intermédiaire **142** consisterait à substituer la créatinine par deux groupements aromatiques distincts en position benzylique.

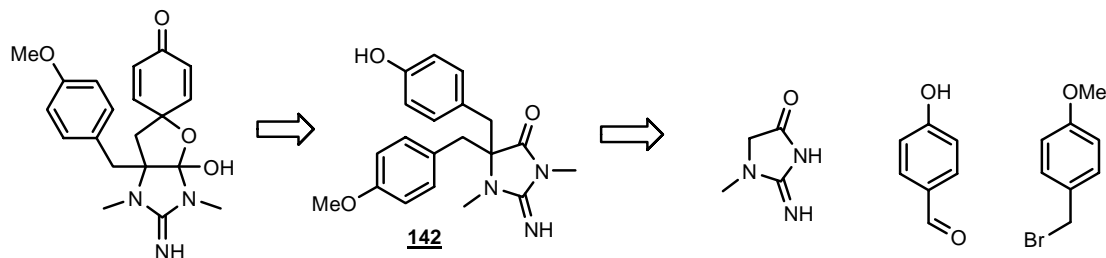


Schéma V.2 : Schéma rétrosynthétique

L'avantage d'une telle synthèse, en plus de sa simplicité, serait d'être facilement modulable. En effet, de simples modifications au niveau des substituants des composés de départ devraient permettre l'obtention rapide de nombreux analogues, tout en conservant le schéma global de la synthèse.

## I.2. Travaux réalisés : vers la synthèse de la spiroleucettadine

Nos travaux, démarrés en 2005, se sont orientés vers une synthèse rapide, en série racémique, de la spiroleucettadine afin de vérifier notre hypothèse. Au cours de nos recherches, différentes tentatives de



synthèse de cette molécule ont été publiées : celles-ci seront décrites après notre synthèse afin de replacer nos résultats dans le contexte. La remise en cause de la structure de la spiroleucettadine par ces différents auteurs ne nous a pas encouragés dans nos recherches qui ont été prématurément arrêtées. En outre, une partie des résultats présentés n'a pas été optimisée.

Lors de nos recherches, nous nous sommes attachés à synthétiser le composé **142**, qui devrait nous permettre, après oxydation phénolique, d'obtenir la spiroleucettadine.

### 1.2.1. Premiers essais

Dans un premier temps, la créatinine commerciale a été soumise à une réaction de Knoevenagel en présence de 4-hydroxybenzaldéhyde (schéma V.3). Du fait de l'utilisation de l'acétate de sodium comme base lors de cette étape, le composé **143** formé est doublement protégé par des groupements acétates (sur la fonction imine ainsi que sur le phénol). Afin d'optimiser cette étape, différentes conditions opératoires ont été utilisées (tableau V.1). L'étape suivante, une *N*-méthylation, s'est révélée délicate : différentes conditions opératoires ont été là encore étudiées, les résultats obtenus sont présentés dans le tableau V.1. La formation non attendue du composé **144** a pu être notée lors de l'évaporation à température élevée (environ 100°C) du DMF, il faut donc veiller à la stabilité du composé **145** dans certaines conditions extrêmes.

Après hydrogénation, le composé **146** obtenu doit être alkylé par le bromure de *para*-méthoxybenzyle en présence d'une base. Les premiers essais en présence de LDA n'ayant donné aucun résultat, nous avons envisagé d'effectuer directement cette alkylation en présence d'un catalyseur de transfert de phase chiral, conditions que nous avons planifiées en vue d'une approche énantiosélective.

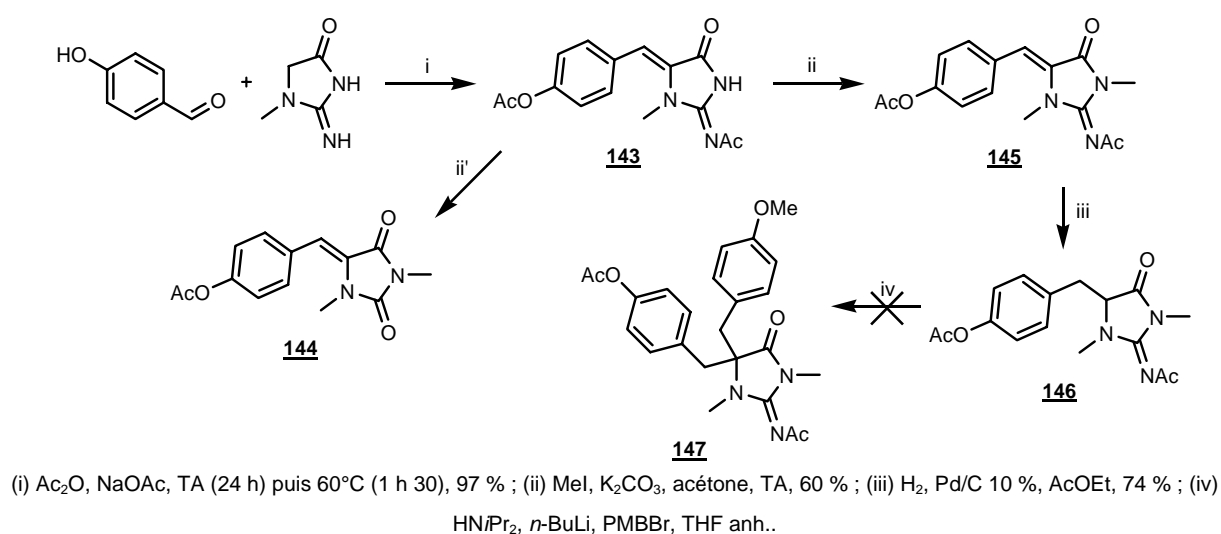


Schéma V.3 : Vers la synthèse de la spiroleucettadine

Première étape : réaction de Knoevenagel					
Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	Remarques		
160	5	64	présence de 4-acétoxybenzaldéhyde		
160	12	39			
TA	12	70			
TA puis 60	24 puis 1,5	97			
Deuxième étape : méthylation					
Agent méthylation (éq.)	Base (éq.)	Solvant	t (h)	Rdt (%)	Remarques
MeI (2,5)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3,5)	Acétone	24		rendement de 25 % après réduction
MeI (3)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)	Acétone	24	60	ajout MeI en plusieurs portions
MeI (3)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,2)	Acétone	8,5	55	ajout MeI en plusieurs portions
MeI (6)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,4)	Acétone	4,5	26	ajout MeI en une portion
Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3,5)	Acétone	12	12	
MeI (2)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3,5)	MeCN	24	10	
MeI (3)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,2)	MeCN	72	42	produit de départ toujours présent
MeI (3)	EtN( <i>i</i> Pr) <sub>2</sub> (2)	THF	48	/	
MeI (3)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,2)	THF	24	/	
MeI (3)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,2)	DMF	6	38	ajout MeI en plusieurs portions

Tableau V.1 : Optimisation des premières étapes

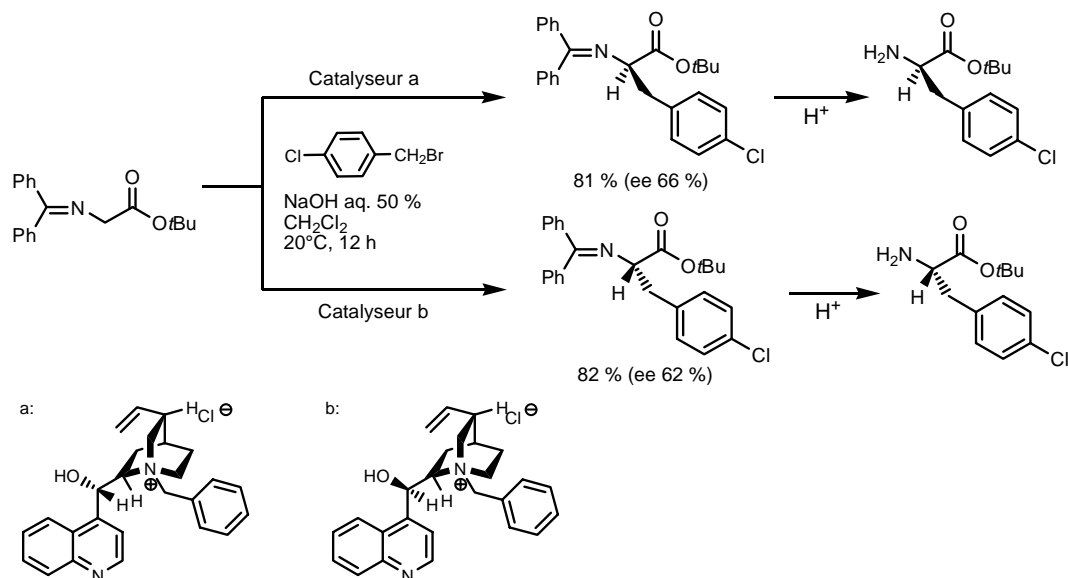
### I.2.2. Rappels bibliographiques : la catalyse par transfert de phase

La catalyse par transfert de phase permet de mettre en contact, via le catalyseur, des espèces qui n'ont pas la même affinité avec les solvants mis en jeu. En outre, cette méthode est d'autant plus intéressante qu'elle rend possible un éventuel transfert de chiralité par le catalyseur. Principalement utilisée pour la synthèse énantiosélective d'acides aminés, la catalyse par transfert de phase est une approche simple d'un point de vue des conditions opératoires : il s'agit de conditions douces, permettant de réaliser des synthèses à grande échelle, et n'impliquant pas de réactifs ou solvants chers ou dangereux (l'eau fait généralement partie du système de solvant utilisé).

La synthèse asymétrique d'acides aminés par transfert de phase consiste à réaliser une alkylation sur un réactif prochiral en présence d'un catalyseur chiral. Les premières études orientées vers l'alkylation de composés carbonyles n'ont pas fourni de résultats probants. Il a fallu attendre 1984 pour voir apparaître le premier agent chiral de transfert de phase efficace : le bromure de *N*-(*p*-trifluorométhyl)-benzyl)cinchonidium, développé par le groupe Merck qui a ainsi pu obtenir un excès énantiomérique de 92 %. Cette synthèse fonctionnant sur des dérivés carbonyles cycliques a ensuite été transposée aux dérivés de glycine prochiraux.

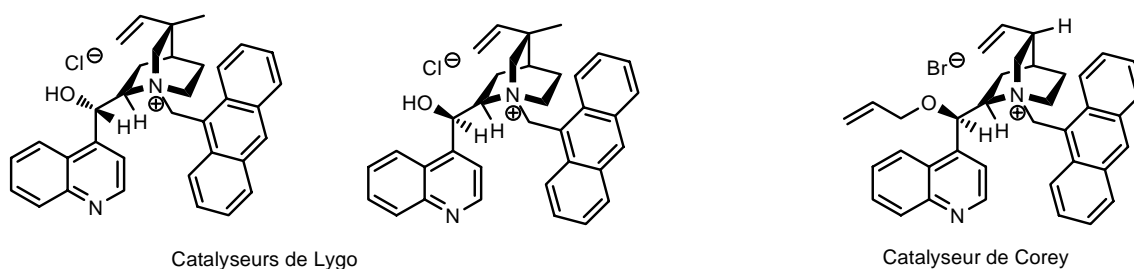
La première synthèse asymétrique d'acide aminé (schéma V.4) a été réalisée en 1989 par O'Donnell<sup>226</sup> et son équipe : les auteurs ont ainsi montré que l'utilisation comme catalyseur chiral du chlorure de *N*-benzylcinchonidium permettait d'obtenir l'énantiomère de configuration *R*, par contre, le

passage de la série cinchonine à la série cinchonidine permettait d'obtenir la configuration opposée *S*. Cette synthèse présente l'avantage d'utiliser un catalyseur relativement peu onéreux et disponible commercialement, cependant, les excès énantiomériques restent faibles même si, après recristallisation, les produits obtenus sont quasiment purs.



**Schéma V.4 :** Première synthèse asymétrique d'acide aminé par transfert de phase (O'Donnell, 1989)

A partir de ces premiers résultats, les chercheurs se sont attachés à développer des catalyseurs plus efficaces rendant la méthode plus attractive (schéma V.5). En 1997, Lygo<sup>227</sup> a pu obtenir des excès énantiomériques de l'ordre de 90 % en utilisant un réactif dérivé de la cinchonine et possédant un ammonium quaternaire portant un substituant anthracényle. Parallèlement, Corey<sup>228</sup> a préparé le sel de *O*-allyl-*N*-anthracénylméthylcinchonidium qui lui a permis, dans des conditions différentes de température ( $-78^{\circ}\text{C}$  au lieu de  $20^{\circ}\text{C}$ ), conditions rendues possibles par le remplacement de la solution aqueuse de potasse par de l'hydroxyde de césium monohydraté solide comme base, d'obtenir un excès énantiomérique légèrement supérieur.



**Schéma V.5 :** Les différents catalyseurs dérivés de la cinchonine et de la cinchonidine

Afin d'améliorer la sélectivité et d'élargir cette méthode de synthèse à de nombreux substrats, différents catalyseurs ont ensuite été mis au point, mais, en ce qui nous concerne, nous avons utilisé pour notre étude le catalyseur de Corey : celui-ci est en effet facilement accessible (deux étapes de synthèse à

partir des différents stéréoisomères commerciaux) et peut être utilisé à très basse température comme nous l'avons vu précédemment.

### 1.2.3. Etape d'alkylation

La formation de centres chiraux quaternaires par catalyse par transfert de phase est très peu illustrée dans la littérature.<sup>229</sup> Dans notre cas, et pour les arguments cités ci-dessus, nous avons choisi de débiter notre étude par l'emploi du catalyseur de Corey. En outre, nous envisageons l'utilisation ultérieure de ce catalyseur pour la synthèse énantiosélective d'acides aminés (*cf.* paragraphe II suivant).

Afin de mettre en œuvre les réactions d'alkylation asymétrique par transfert de phase, il a donc été nécessaire de synthétiser le catalyseur de Corey. La synthèse de ce catalyseur chiral a été réalisée en deux étapes à partir de la cinchonidine, dans les mêmes conditions que celles décrites par Corey puis Zhang<sup>230</sup> (schéma V.6). La cinchonidine commerciale est *N*-alkylée en présence de méthylantracène pour former l'ammonium quaternaire correspondant avec un rendement de 94 %. L'étape suivante consiste à réaliser la réaction de *O*-allylation en présence de bromure d'allyle ce qui permet de former le catalyseur attendu avec un rendement de 63 %.

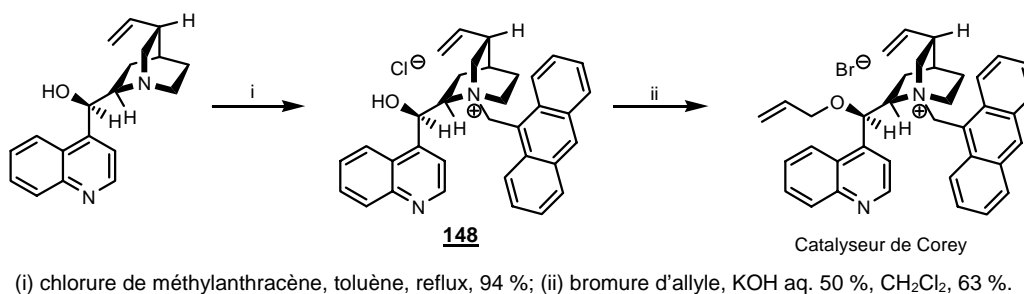
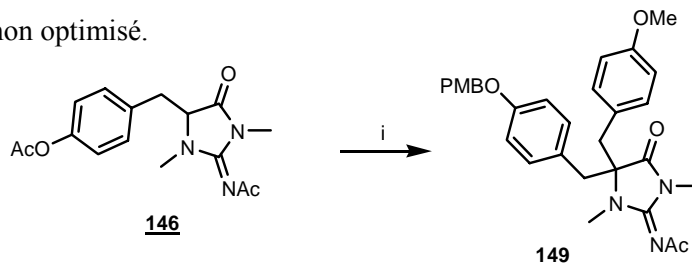


Schéma V.6 : Synthèse du catalyseur de Corey

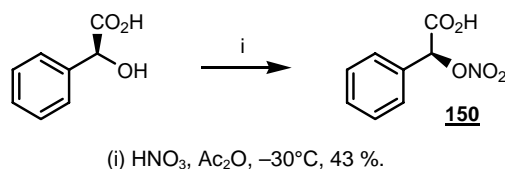
L'étape d'alkylation du composé **146** a donc été réalisée en présence du catalyseur de Corey dans des conditions de catalyse par transfert de phase (schéma V.7). Le composé **149**, dont l'acétate protégeant la fonction phénol a été remplacé par un groupement PMB, a ainsi pu être isolé avec un rendement de 43 % non optimisé.



(i) PMBBr, catalyseur de Corey, KOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, TA, 43 %.

Schéma V.7 : Etape d'alkylation en présence du catalyseur de Corey

A ce niveau, la détermination de l'excès énantiomérique du composé **149** a été réalisée en présence d'un agent chiral de solvation. Les agents de solvation chiraux constituent une des méthodes les plus simples de détermination de pureté énantiomérique. En effet, aucune dérivation du composé n'est nécessaire puisque la détermination se fait directement par ajout de l'agent chiral de solvation en tube RMN : ce dernier induit, au niveau des énantiomères étudiés, des différenciations de spectres  $^1\text{H}$  en rendant les protons des deux énantiomères non équivalents. Les acides carboxyliques dérivés de l'acide phénylacétique ont souvent été utilisés pour déterminer l'excès énantiomérique des amines chirales. Dans notre cas, nous avons utilisé l'acide *O*-nitromandélique<sup>231</sup> **150**, synthétisé directement à partir de l'acide mandélique suivant le protocole décrit par Snyder (schéma V.8). Ce dernier a en effet montré l'importance des interactions de type  $\pi$  avec les groupements aryl mandélate, et l'efficacité particulière du dérivé **150** dans la détermination des puretés énantiomériques de divers composés.



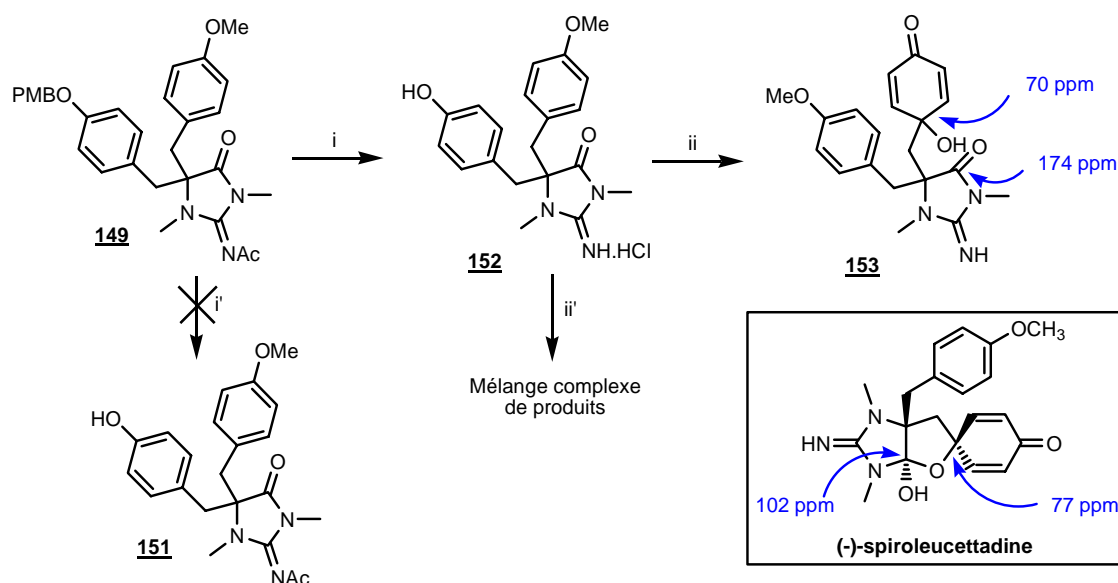
*Schéma V.8 : Synthèse de l'acide *O*-nitromandélique*

Après ajout du dérivé **150** dans le tube RMN contenant le composé **149**, l'analyse RMN  $^1\text{H}$  a fait apparaître, par interactions de type  $\pi$  ( $\pi$ -stacking), un dédoublement des signaux correspondants au groupement PMB protégeant la fonction phénol : un excès énantiomérique très faible a été obtenu au niveau de l'alkylation, environ 5 %.

Face à ce résultat, l'étape suivante a consisté à vérifier si la présence du catalyseur était nécessaire pour que la réaction ait lieu : la réaction d'alkylation a été effectuée dans des conditions identiques à celles décrites dans le schéma V.7 mais, cette fois-ci, sans catalyseur. Après un temps identique de réaction, la formation du composé **149** est observée : le catalyseur de Corey est donc ici en compétition avec la base présente dans le milieu réactionnel. Afin de défavoriser les conditions cinétiques et ainsi de permettre au catalyseur de jouer son rôle, la réaction a été effectuée, en présence du catalyseur et de KOH, à  $-40^\circ\text{C}$ . Dans ces conditions, la réaction n'a pas eu lieu. Par la suite, nous avons cherché à limiter les quantités d'eau dans le milieu réactionnel pour pouvoir travailler à très basse température. Pour cela, des catalyses en milieu biphasique liquide/solide ont été mises en œuvre : la potasse a été remplacée par l'hydroxyde de césium monohydraté ( $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ), ce qui nous a permis de travailler à  $-78^\circ\text{C}$ . De nouveau, les essais menés n'ont pas été concluants : le produit **149** attendu n'a pas pu être isolé (ni à  $-78^\circ\text{C}$ , ni à  $0^\circ\text{C}$ ).

### 1.2.4. Etape d'oxydation phénolique

Le but de cette synthèse étant dans un premier temps de vérifier l'hypothèse émise concernant l'oxydation phénolique et le piégeage du cation phénoxonium par le carbonyle de la fonction lactame, l'étude a été poursuivie sur le composé **149** racémique obtenu (schéma V.11). Dans un premier temps, une tentative de déprotection du groupement PMB en présence de CAN n'a pas fourni le composé attendu **151**. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment lors de la synthèse des aculéatines, la déprotection de ce groupement peut se faire directement par action du PIFA, il ne sera donc pas gênant par la suite. En revanche, afin de former la spiroleucettadine recherchée, il est nécessaire de déprotéger la fonction imine pour rendre la fonction carbonyle plus active. La déprotection a donc été réalisée en milieu acide (HCl/MeOH), conditions qui ont permis la déprotection simultanée de la fonction phénol. Le composé **152** a ensuite subi l'oxydation phénolique induite par le PIFA. Deux tests simultanés ont été effectués : en solvant MeOH anhydre, un mélange complexe de composés a été obtenu ; lorsque la réaction a lieu dans un mélange MeCN/H<sub>2</sub>O, le composé partiellement cyclique **153** (et non la spiroleucettadine attendue) a été isolé. En effet, le spectre <sup>13</sup>C obtenu présente un signal à 174 ppm caractéristique de la fonction amide et un signal à 70 ppm, déplacement chimique de la fonction *para*-quinol.



(i') CAN, MeCN/H<sub>2</sub>O (2:1), TA ; (i) MeOH, AcCl, TA, 64 % ; (ii') PIFA, MeOH anh., 0°C ; (ii) PIFA, MeCN/H<sub>2</sub>O (6:1), 0°C, 40 %.

Schéma V.9 : Vers la synthèse de la spiroleucettadine

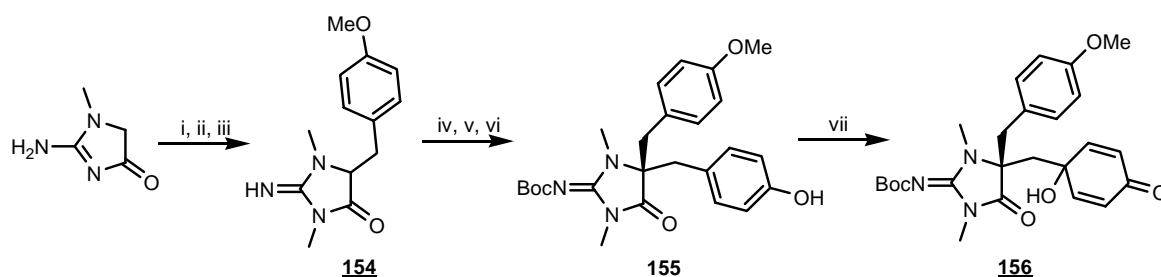
Peu de temps après avoir obtenu ce résultat, deux articles ont été publiés, l'un par Danishefsky,<sup>232</sup> l'autre par Ciufolini.<sup>233</sup> Dans ces deux articles, les auteurs émettent certains doutes concernant la structure décrite de la spiroleucettadine, ce qui ne nous a pas encouragés à poursuivre notre étude.

### I.3. Bibliographie : tentatives de synthèses publiées

#### *I.3.1. Etudes de Danishefsky*

A ce jour, trois tentatives de synthèse de la (–)-spiroleucettadine ont été publiées. En 2006, Danishefsky<sup>232</sup> et son équipe détaillent plusieurs voies possibles, mais aucune n'a permis d'aboutir à la molécule souhaitée. Dans un premier temps, les auteurs développent une stratégie qui devrait permettre d'obtenir la stéréochimie attendue au niveau de la jonction de cycle : les auteurs postulent que, lors de l'oxydation phénolique par le PIFA de l'intermédiaire de synthèse **155** (schéma V.10), l'hydratation de l'espèce cationique devrait se faire sur la face opposée à celle occupée par le groupement benzylique.

Afin de valider ou non cette hypothèse, l'intermédiaire **155** a été synthétisé en 6 étapes : la condensation de Knoevenagel de la créatinine avec le 4-méthoxybenzaldéhyde suivie d'une *N*-méthylation puis d'une hydrogénation permet d'obtenir le composé **154** : la stratégie de synthèse est ici comparable à la nôtre (même composé de départ avec inversion d'ordre dans l'alkylation des groupements aromatiques). Le composé **154** est ensuite alkylé en présence de LiHMDS : ce réactif a permis à l'équipe de Danishefsky de résoudre l'absence de réactivité que nous avons constatée lors de l'alkylation en présence de LDA. La fonction imine est ensuite protégée par un groupement Boc avant de déprotéger la fonction phénol. L'intermédiaire avancé **155** est alors soumis à une oxydation phénolique par le PIFA pour fournir non pas la molécule attendue mais un isomère non cyclisé **156**. L'étape clef fait ici intervenir un composé proche de celui que nous avons nous-mêmes utilisé (*cf.* **152**-schéma V.9) : la présence du groupement Boc ne permet pas de modifier la réactivité observée lors de notre étude.

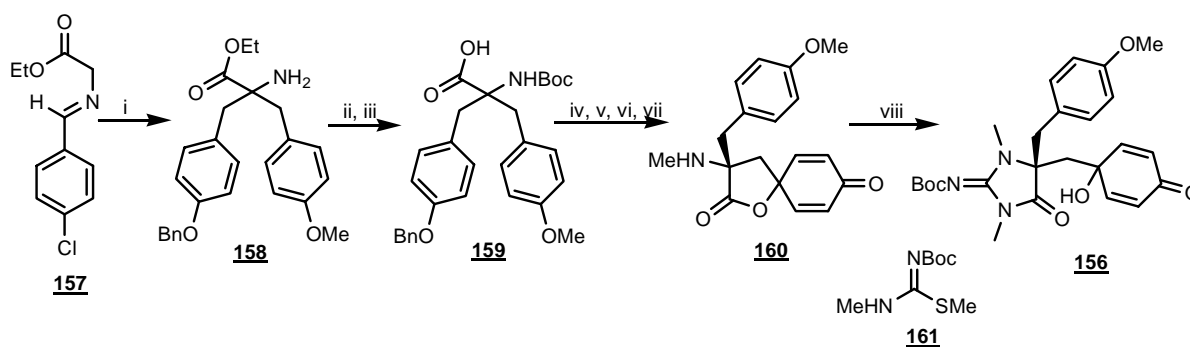


(i) 4-méthoxybenzaldéhyde, 89 % ; (ii) MeI, DMF, 98 % ; (iii) H<sub>2</sub>, Pd/C 10 %, MeOH, quant. ; (iv) LiHMDS, 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>Br, THF, 91 % ; (v) *n*-BuLi, Boc<sub>2</sub>O, THF, 91 % (vi) H<sub>2</sub>, Pd/C 10 %, MeOH, 99 % ; (vii) PIFA, MeCN/H<sub>2</sub>O (2:1), 56 %.

*Schéma V.10 : Première tentative de synthèse*

Confrontés à cette difficulté, les auteurs ont poursuivi leur recherche et ont alors envisagé une synthèse faisant toujours intervenir une étape d'oxydation phénolique afin de former les bicycles en jonction spirannique mais, cette fois-ci, l'étape finale consiste à réaliser l'hétérocycle azoté (schéma V.11). Pour cela, les auteurs forment, à partir de l'imine **157**, le diaryl aminoester souhaité dans des

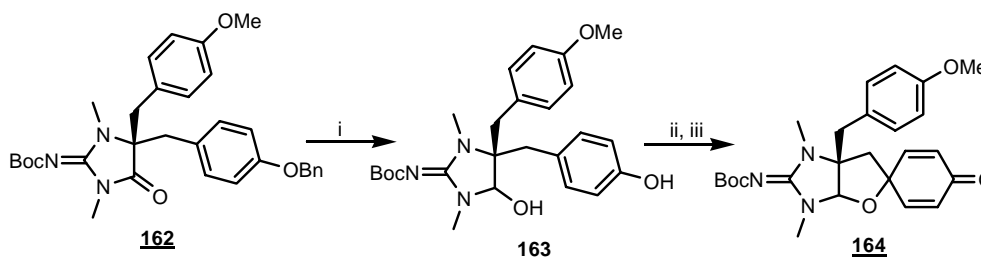
conditions de catalyse par transfert de phase. Après protection de la fonction amine, déprotection de la fonction phénol, l'oxydation phénolique aboutit à la formation du composé spirannique **160** dont la fonction amine a été méthylée puis déprotégée. Dans une dernière étape, les auteurs réalisent le couplage, en utilisant la Boc-méthylisothiourée **161**, devant aboutir à la formation du troisième cycle azoté mais sans succès. De nouveau, le seul produit isolé est le composé **156**, où le cycle spirannique a subi un transfert d'acyle.



(i) 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>Br, Bu<sub>4</sub>NBr, CsOH.H<sub>2</sub>O, toluène, puis 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>Br, puis acide citrique 0,5 M, THF, 85 % ; (ii) KOH, EtOH, 91 % ; (iii) Me<sub>4</sub>NOH.5H<sub>2</sub>O, Boc<sub>2</sub>O, MeCN, 80 % ; (iv) H<sub>2</sub>, Pd/C 10 %, MeOH ; (v) PIFA, MeCN, 19 % sur 2 étapes ; (vi) NaH, MeI, DMF ; (vii) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 68 % sur 2 étapes ; (viii) **161**, Et<sub>3</sub>N, AgNO<sub>3</sub>, MeCN, 88 %.

*Schéma V.11 : Deuxième tentative de synthèse*

Afin de vérifier une dernière hypothèse, à savoir que la fonction lactame serait trop peu nucléophile pour permettre la spirocyclisation, les auteurs ont synthétisé l'hémiacétal correspondant en présence de LiEt<sub>3</sub>BH (schéma V.12). Après déprotection de la fonction phénol par hydrogénation catalytique, le composé **163** est cyclisé en présence de PIFA pour donner le composé **164**. Les auteurs ont alors tenté d'oxyder ce composé afin d'obtenir l'amino hémiacétal souhaité mais n'ont pas abouti au produit désiré.



(i) LiEt<sub>3</sub>BH, THF, quant. ; (ii) H<sub>2</sub>, Pd/C 10 %, MeOH, quant. ; (iii) PIFA, MeCN, 75 %.

*Schéma V.12 : Troisième tentative*

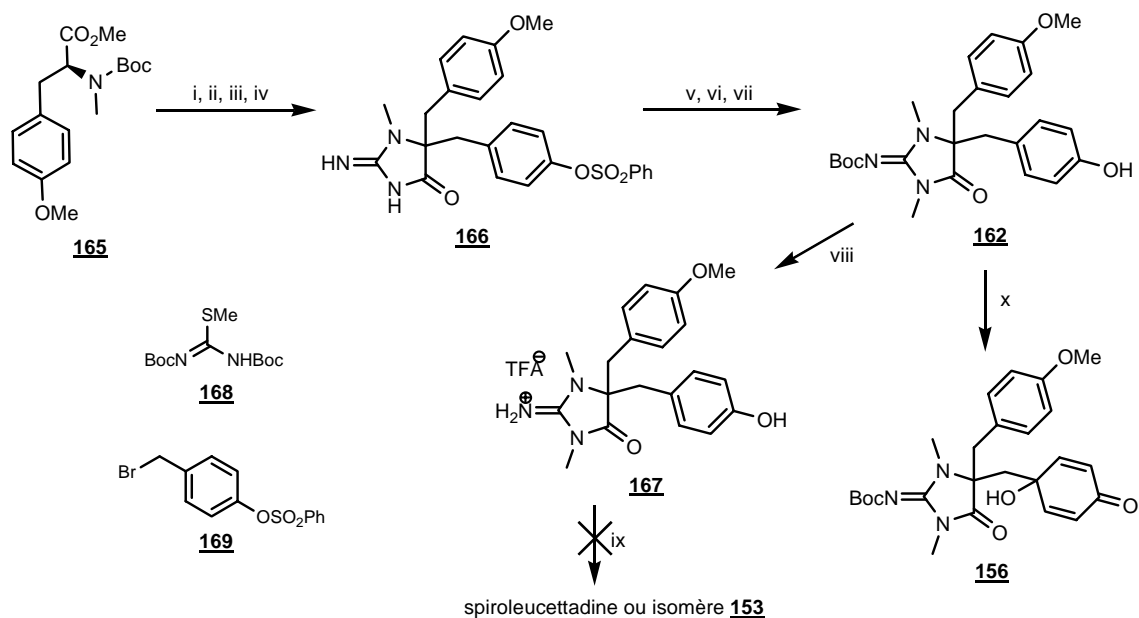
Finalement, compte tenu des différentes difficultés rencontrées, les auteurs évoquent une possible instabilité de la structure *trans* décrite pour la spiroleucettadine même si les résultats obtenus ne permettent pas encore d'affirmer une erreur de structure.



### 1.3.2. Etudes de Ciufolini

Plus récemment, Ciufolini<sup>233</sup> et son équipe se sont également penchés sur la synthèse racémique de la spiroleucettadine mais, là encore, sans aboutir à la molécule finale.

La synthèse de la spiroleucettadine débute ici par une alkylation du dérivé tyrosine **165** (schéma V.13). Après déprotection de la fonction amine, les auteurs réalisent une *N*-guanidylation par l'intermédiaire du composé **168**. Dans cette même étape, les auteurs assistent à l'hydrolyse de la fonction ester. Après déprotection et cyclisation de cet intermédiaire par action du TFA, le composé **166** est formé. Celui-ci est alors sélectivement protégé sur la fonction imine, *N*-méthylé puis le groupement phénol est déprotégé pour fournir le composé **162**. La déprotection complète, par utilisation du TFA, donne lieu à la formation du composé **167** sous forme d'un sel de TFA. A partir de là, les auteurs ont pu réaliser l'étape d'oxydation finale sur différents intermédiaires afin d'étudier leur comportement et les composés obtenus. Sans surprise, ils ont pu confirmer les résultats obtenus par l'équipe de Danishefsky, à savoir que l'oxydation du composé **162** n'aboutissait pas à la formation du squelette de la spiroleucettadine, mais à un isomère non cyclique lorsque cette étape avait lieu dans des conditions aqueuses, à un mélange inextricable de composés dans le cas de conditions anhydres de réaction. La même étape a été réalisée sur le composé **167** sous forme de sel de TFA (composé identique à notre intermédiaire **153** sous forme de sel de chlorure), mais dans ce cas aucun composé n'a pu être isolé, bien que les analyses de masse mettent en évidence un composé ( $m/z = 370$ ) correspondant à la protonation de la spiroleucettadine ou de son isomère non cyclique **153**.

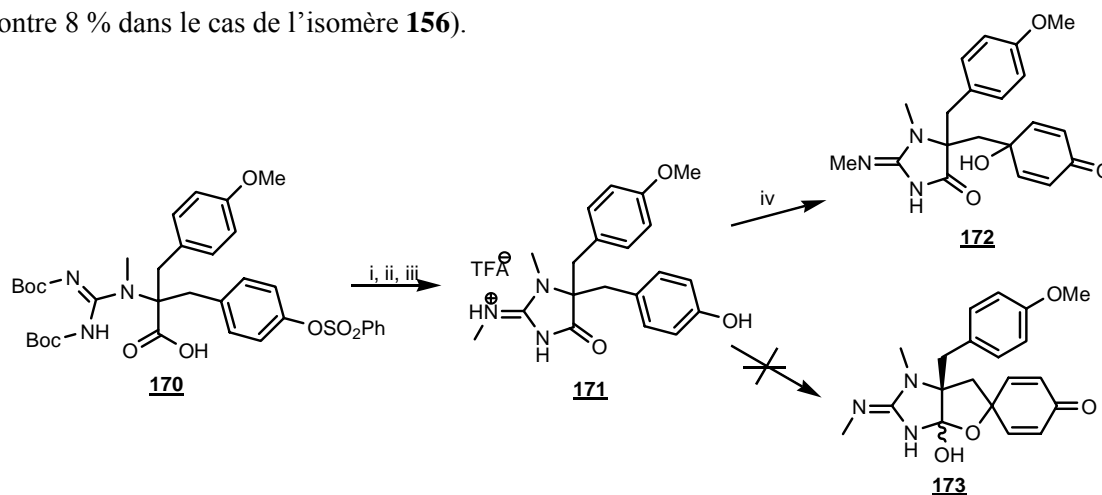


- (i) LDA, THF, puis **168** 59 % ; (ii) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (2:1), 73 % ; (iii) **169**, Et<sub>3</sub>N, DMF, HgCl<sub>2</sub>, 75 % ; (iv) TFA, 98 % ; (v) Boc<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, dioxane aq., 82 % ; (vi) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 99 % ; (vii) KOH aq., MeOH, 88 % ; (viii) TFA, 95 % ; (ix) PIFA, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH aq. ; (x) PIFA, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH aq., 8 %.

Schéma V.13 : Tentatives de synthèse de Ciufolini

Les auteurs ont alors émis une nouvelle hypothèse concernant la structure de la spiroleucettadine : les données spectrales concernant la spiroleucettadine ne leur semblent pas en contradiction avec la structure **173** correspondant à un isomère de position.

Ciufolini et son équipe ont donc synthétisé l'intermédiaire **171** (schéma V.14) afin de vérifier le résultat obtenu après oxydation : le composé **170**, obtenu après saponification de l'ester correspondant est immédiatement estérifié et *N*-méthylé par ajout d'un excès de réactif. Après saponification, clivage du groupement sulfonyle, déprotection sélective d'un groupement Boc par action de KOH, le composé attendu **171** est obtenu sous forme de sel de TFA. L'oxydation de ce composé par le PIFA est alors très efficace puisqu'elle a permis aux auteurs d'isoler le composé non cyclique **172** avec 95 % de rendement (contre 8 % dans le cas de l'isomère **156**).



(i) NaH, MeI, DMF, 59 % ; (ii) KOH aq., MeOH, 88 % ; (viii) TFA, 64 % ; (ix) PIFA, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH aq., 95 %.

Schéma V.14 : Nouvel essai de Ciufolini

Finalement, la différence de stabilité du composé **156** et du composé hypothétique **172** interroge les auteurs quant à l'existence possible d'intermédiaire de ce type. Tout comme l'équipe de Danishefsky, les auteurs émettent des doutes concernant la stabilité de la fonction orthoamide.

### I.3.3. Etudes de Watson

En 2007, Watson<sup>234</sup> et son équipe, après s'être confronté au même problème synthétique que les équipes précédentes, ont réalisé différents calculs dans le but de proposer une nouvelle structure pour la spiroleucettadine. En effet, après avoir repris les spectres originaux du composé naturel, ce groupe suggère une nouvelle structure ne présentant pas de fonction orthoamide : les substituants en jonction des deux cycles à cinq ont pu être inversés en raison d'un signal artéfact de corrélation entre un proton H8 et le carbone C6 (gHMBC). Les structures **174** et **175** (schéma V.15) ont fait l'objet de calculs théoriques : la comparaison des valeurs théoriques et expérimentales des déplacements chimiques en <sup>13</sup>C donne de

meilleures corrélations pour la nouvelle structure **175**, notamment pour les carbones C4 et C5. En outre, le déplacement chimique du carbone C7 semble favoriser une jonction *cis* pour les deux cycles à cinq chaînons. Après approfondissement des calculs, les auteurs ont pu suggérer une structure optimale, le composé **176** hypothétique, en terme de correspondance entre les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux. Les auteurs privilégient finalement la structure **175** pour la spiroleucettadine en s'appuyant sur des hypothèses biosynthétiques.

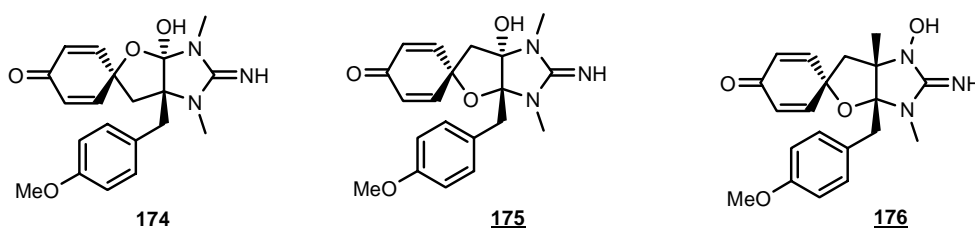


Schéma V.15 : Structures hypothétiques de la spiroleucettadine

#### I.4. Conclusion

Lors des travaux dans cette voie de synthèse, nous avons été confrontés à une impossibilité de former le composé souhaité, la spiroleucettadine, et notamment la fonction orthoamide qui ne semble pas favorable. Plusieurs de nos constatations ont été rapidement confirmées par les travaux publiés de Danishefsy, Ciufolini puis Watson. Finalement, ces différents résultats ne tendent pas à démontrer et confirmer les travaux de Kita concernant le piégeage du cation phénoxonium par le carbonyle d'une fonction amide.

Deux points restent cependant à éclaircir : la structure décrite par Ralifo est-elle réellement la structure de la spiroleucettadine ? Si c'est le cas, il faudrait envisager une synthèse permettant d'activer fortement la fonction amide afin de rendre possible la spiro-annélation recherchée. Dans le cas où cette structure serait erronée, il reste à vérifier les structures proposées par Watson, notamment celle du composé **175** qui semble la plus probable et cohérente.

Un point intéressant supplémentaire a pu être tiré de nos travaux : à travers nos recherches, nous avons pu confirmer l'efficacité et la rapidité de la méthode de détermination d'excès énantiomérique par l'intermédiaire de l'acide *O*-nitromandélique. Cette technique pourrait se révéler d'une grande utilité pour la détermination d'excès énantiomérique lors de la formation de centre quaternaire chiral similaire à celui du composé **149**.

## II. Le TAN

### II.1. Introduction

#### II.1.1. Présentation de la famille des TAN

En 1991, une équipe de chercheurs des industries Takeda<sup>7</sup> a mis en évidence une nouvelle famille d'alcaloïdes, les TAN1251A, B, C et D (figure V.2). Ces composés, isolés d'une culture de *Penicillium thomii* RA-89, possèdent une structure caractéristique basée sur un squelette tricyclique constitué d'une cyclohexanone en jonction spirannique sur un bicyclic, le 1,4-diazabicyclo[3,2,1]octane. Ce squelette tricyclique des TAN1251A et B porte également une chaîne latérale par l'intermédiaire d'une double liaison de configuration Z. Ces tricycles azaspiranes présentent des propriétés biologiques intéressantes : ce sont en effet des antagonistes des récepteurs muscariniques potentiellement actifs en tant qu'agents anti-ulcéreux ou antispasmodiques. D'après les tests biologiques effectués, le TAN1251B en particulier présente une affinité supérieure à celle de l'atropine pour le récepteur muscarinique à acétylcholine. Le TAN1251A est lui très sélectif par rapport au récepteur muscarinique de type M<sub>1</sub>. En outre, les représentations de Scatchard<sup>7</sup> mettent en évidence l'action compétitive de ces composés vis-à-vis du récepteur muscarinique. Enfin, ces deux composés entraînent une inhibition de la contraction de l'iléon du cochon de Guinée induite par l'acétylcholine avec des valeurs respectives de DE<sub>50</sub> de 8,0 et 10,0 nM.

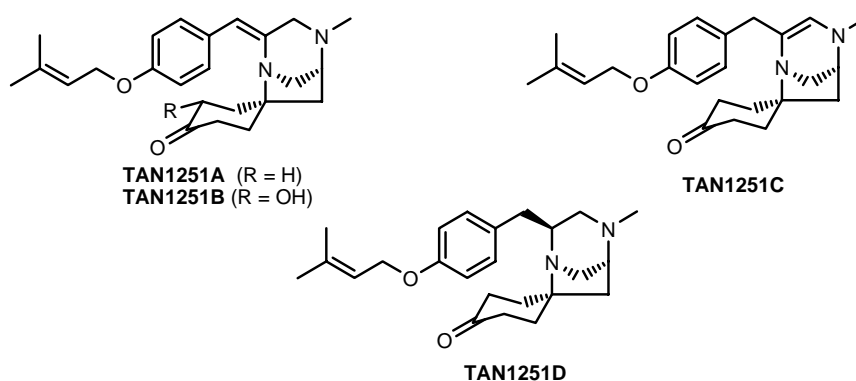


Figure V.2 : La famille des TAN1251

#### II.1.2. Stratégie de synthèse pour la formation d'analogues des TAN

Dans le cadre de nos recherches menées sur la spiro-annélation oxydante entraînant le piégeage d'un cation phénoxonium par un hétéroatome sp<sup>2</sup>, nous nous sommes intéressés au cas de l'azote. Des

travaux antérieurs du laboratoire ont montré que, dans cette optique, l'étude de la synthèse d'un analogue du TAN1251B pourrait rentrer dans le champ d'application de cette approche.

L'analogue **177** que l'on souhaite synthétiser (schéma V.16) pourrait être obtenu à partir de l'intermédiaire **178** en une étape par utilisation de réactifs à l'iode hypervalent, tel que le PIDA. Cet intermédiaire oxazoline **178**, quant à lui, serait synthétisé par couplage de l'acide aminé **179** et de l'aminoalcool **180**. Plusieurs résultats antérieurs à nos travaux semblent rendre cette synthèse hypothétique plausible.

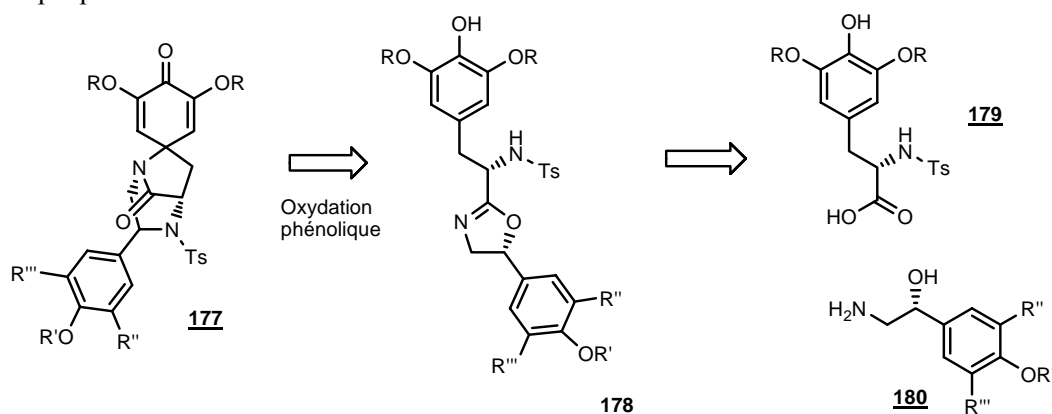


Schéma V.16 : Rétrosynthèse de l'analogue à synthétiser

Les travaux de Kita<sup>225</sup> exposé dans le paragraphe précédent ont montré qu'il n'était pas possible de former des liaisons C–N par piégeage intramoléculaire d'un cation phénoxonium par une fonction amide. En 1998, Ciufolini<sup>235</sup> a cependant montré que les spiro lactames pouvaient être obtenus par oxydation phénolique des oxazolines correspondantes en présence de PIDA (schéma V.20). Il est à noter dans ce cas que la fonction alcool libre générée doit être protégée afin d'éviter les réactions parasites de cyclisation intramoléculaire via une addition de Michael.

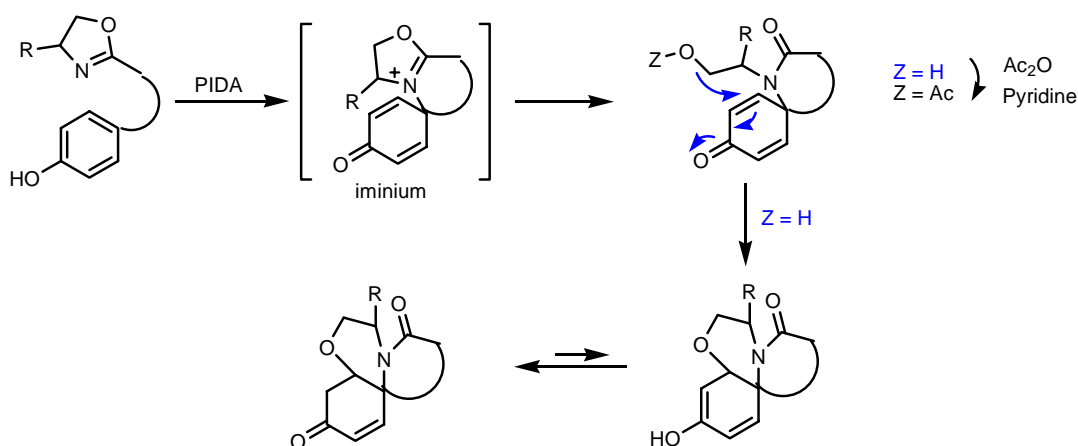
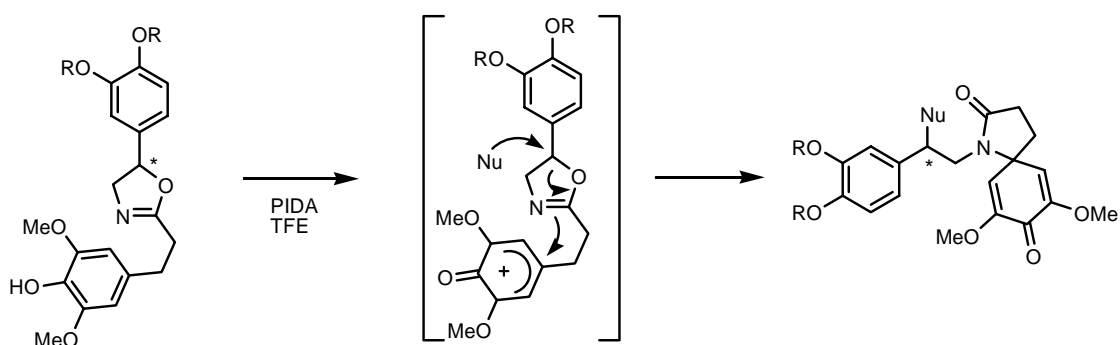


Schéma V.17 : Formation de spiro lactame et réarrangement éventuel (Ciufolini)

Ces premiers résultats montrent d'ores et déjà qu'il semble possible d'obtenir, à partir de l'oxazoline, un intermédiaire iminium (schéma V.17). Contrairement aux substrats utilisés par Ciufolini, le substrat **178** mis en jeu dans notre synthèse est une oxazoline substituée en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène par un groupement benzylique donneur (schéma V.16). Des travaux antérieurs du laboratoire, réalisés par Audrey Erard lors de sa thèse,<sup>236</sup> ont montré que la position benzylique de l'atome d'oxygène du cycle oxazoline le rendait meilleur groupe partant. Finalement, après piégeage du cation phénoxonium par l'atome d'azote hybridé  $sp^2$  de l'oxazoline (schéma V.18), l'addition intermoléculaire du nucléophile conduit à la formation du spiro lactame attendu. Il reste à vérifier, dans notre cas, si le même schéma est applicable à une addition nucléophile intramoléculaire (schéma V.16).



*Schéma V.18 : Oxydation phénolique et addition nucléophile intermoléculaire (Audrey Erard)*

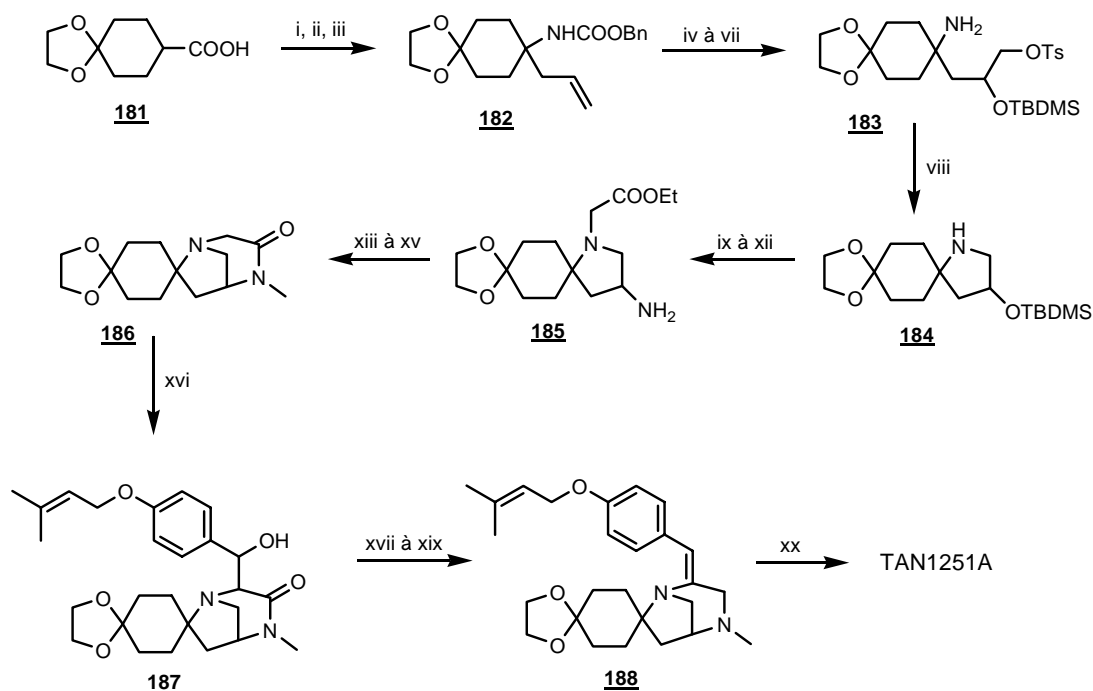
## II.2. Bibliographie : les synthèses publiées des TAN

Depuis la publication du brevet exposant ces nouveaux composés, différentes synthèses ont été publiées.<sup>237-239,243,244</sup> Parmi celles-ci, trois seront un peu plus détaillées dans cette partie.

### *II.2.1. Première synthèse racémique des TAN*

En 1998, Nagumo<sup>238</sup> et son équipe ont réalisé la première synthèse racémique du TAN1251A (schéma V.19). A partir du composé **181** ayant fait l'objet d'un brevet<sup>239</sup> en 1994, les auteurs réalisent une alkylation par le bromure d'allyle, un réarrangement de Curtius en présence d'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA) puis une estérification par l'alcool benzylique pour aboutir au carbamate **182**. Après dihydroxylation de l'alcène, protections sélectives des fonctions alcools formées, régénération de la fonction amine par hydrogénolyse, le composé azaspiro **184** est formé par cyclisation intramoléculaire. L'amine secondaire **184** est alors alkylée ; la fonction alcool secondaire est convertie, en deux étapes, en amine, fonction intervenant dans la cyclisation intramoléculaire sur la fonction ester hydrolysée. L'amide ainsi formée est méthylée (le composé **186** formé a également fait l'objet d'un

brevet<sup>240</sup>). Une alkylation en  $\alpha$  de la fonction amide fournit le composé **187**, déshydraté dans l'étape suivante. La fonction carbonyle est finalement réduite en présence de  $\text{AlH}_3$ . L'énamine **188** obtenue est déprotégée pour donner le composé ( $\pm$ )-TAN1251A avec un rendement global de 1 % sur 20 étapes.



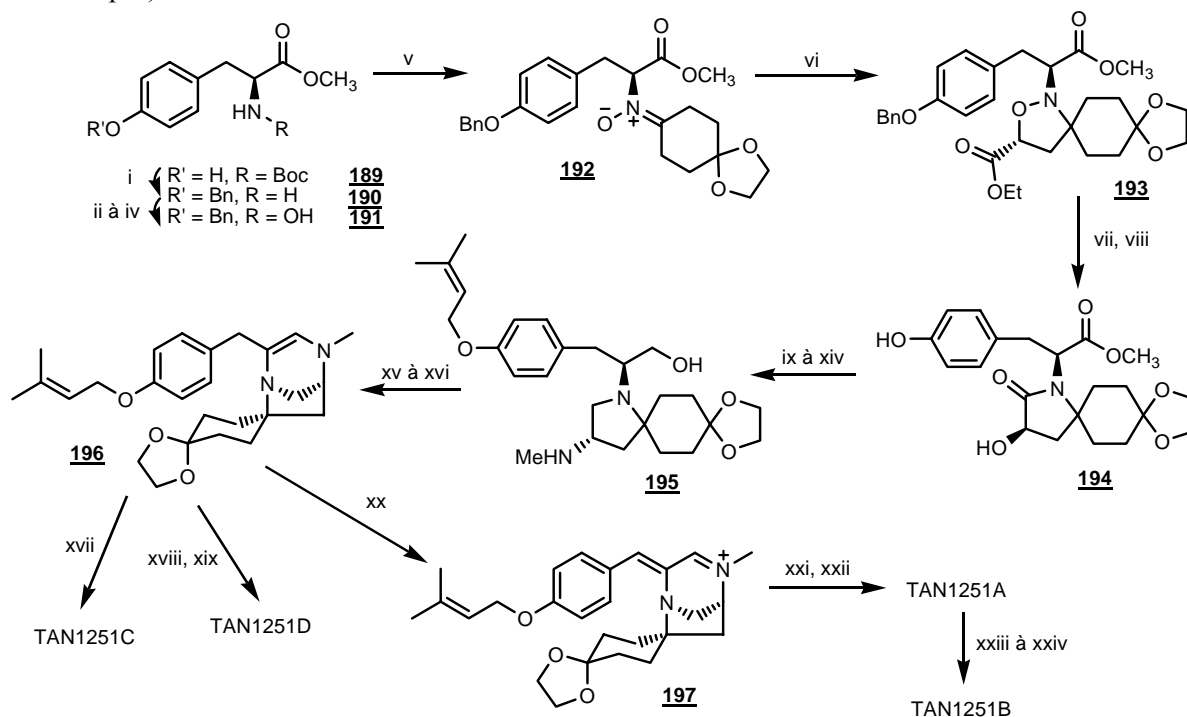
(i) LDA, bromure d'allyle, THF, 78 % ; (ii) DPPA, benzène, reflux ; (iii) BnOH, benzène, reflux, 65 % (sur 2 étapes) ; (iv)  $\text{OsO}_4$ , NMO, 94 % ; (v) TsCl, DMAP, pyridine, 86 % ; (vi) TBDMSCl, imidazole, DMF, 90 % ; (vii)  $\text{H}_2$ , Pd/C 5 %, MeOH ; (viii) DBU, benzène, reflux ; (ix) bromoacétate d'éthyle,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ; (x) TBAF, 83 % (sur 4 étapes) ; (xi) DPPA, DEAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF, 82 % ; (xii)  $\text{H}_2$ , Pd/C 5 %, MeOH, 75 % ; (xiii) LiOH,  $\text{H}_2\text{O}$  ; (xiv) DPPA,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, 50 % (sur 2 étapes) ; (xv) MeI, NaH, 56 % ; (xvi) LDA, 4-(3-méthylbut-2-ényloxy)-benzaldéhyde, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 85 % ; (xvii)  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ; (xviii)  $t\text{BuOK}$ , THF, 61 % (sur 2 étapes) ; (xix)  $\text{LiAlH}_4$  (3éq.),  $\text{AlCl}_3$  (1 éq.),  $\text{Et}_2\text{O}$ , 52 % ; (xx) HCl (1N), acétone, 75 %.

Schéma V.19 : Synthèse racémique du TAN1251A par Kawahara et son équipe

### II.2.2. Première synthèse énantiosélective des TAN

En 2000, Snider<sup>241</sup> et son équipe proposent une synthèse totale énantiocontrôlée des composés ( $-$ )-TAN1251A, ( $+$ )-TAN1251B, ( $+$ )-TAN1251C et ( $+$ )-TAN1251D (schéma V.20). En pratique, les auteurs sont partis de la *N*-Boc-tyrosine carboxylate de méthyle protégée sur sa fonction phénol par un groupement benzyle **189**. Après déprotection de la fonction amine, celle-ci est transformée en hydroxylamine **191** par la méthode de Grundke. Cette dernière est alors condensée sur le monoacétal 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one pour fournir la nitrone **192** directement traitée par l'acrylate d'éthyle. Les auteurs obtiennent ainsi un mélange 6:1 de diastéréoisomères enrichi en composé **193** souhaité. Après hydrogénéolyse de la liaison N–O puis cyclisation, le lactame **194** est obtenu. La fonction phénol du mélange de diastéréoisomères est alors alkylée. Après substitution de la fonction alcool tosylée par un

azoture, le mélange de diastéréoisomère devient séparable. Les auteurs ont ensuite procédé à une triple étape de réduction : réduction simultanée des fonctions azoture, lactame et ester avant de formyler les fonctions alcool et amine primaires libérées. Après réduction du formamide par le  $\text{LiAlH}_4$ , le composé *N*-méthylamine **195** est formé. L'aminoolcool **195** est alors oxydé puis hydrolysé en milieu basique pour fournir le composé **196**. Une hydrolyse acide aboutit finalement au TAN1251C (rendement global de 4 % sur 17 étapes).



(i)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , acétone,  $50^\circ\text{C}$  puis TFA 25 %,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , quant. ; (ii) anisaldéhyde, MeOH,  $25^\circ\text{C}$  ; (iii) *m*-CPBA ; (iv) hydrochlorure d'hydroxylamine, 53 % (sur 3 étapes) ; (v) 1,4-dioxa-spiro[4.5]décan-8-one, EtOH ; (vi) acrylate d'éthyle, toluène,  $100^\circ\text{C}$ , 68 % (sur 2 étapes) ; (vii)  $\text{H}_2$ , Pd/C 5 %, AcOH, 45 psi ; (viii) AcOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5 %, 68 % (sur 2 étapes) ; (ix) bromure de prényle,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , acétone,  $50^\circ\text{C}$ , 86 % ; (x) TsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP ; (xi)  $\text{NaN}_3$ , DMF,  $25^\circ\text{C}$ , 79 % (sur 2 étapes) ; (xii)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, reflux ; (xiii)  $\text{HCO}_2\text{Ac}$  ; (xiv)  $\text{LiAlH}_4$ , 58 % (sur 3 étapes) ; (xv) anhydride trifluoroacétique,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMSO ; (xvi)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , 60 % (sur 2 étapes) ; (xvii) HCl (0,1 N), acétone/ $\text{H}_2\text{O}$ , 75 % ; (xviii)  $\text{NaCNBH}_3$ ,  $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ , 90 % ; (xix) HCl (0,1 N), acétone/ $\text{H}_2\text{O}$ , 79 % ; (xx) DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. ; (xxi)  $\text{NaCNBH}_3$ , MeOH/AcOH, 79 % (sur 2 étapes) ; (xxii) HCl (0,1 N), acétone/ $\text{H}_2\text{O}$ , 89 % ; (xxiii) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$  à  $-40^\circ\text{C}$  puis TMSCl ; (xxiv) NMO (1 éq.),  $\text{OsO}_4$  20 % en solution dans *t*BuOH aq.,  $0^\circ\text{C}$ , 39 % du mélange de diastéréoisomères 2:1:8:4 soit 21 % pour le TAN1251B.

**Schéma V.20** : Synthèse énantiosélective des TAN1251A, B, C et D par Snider et son équipe

Les auteurs ont ensuite procédé à la synthèse du TAN1251D à partir de l'intermédiaire **196** par réduction en présence de  $\text{NaCNBH}_3$ . L'acétal majoritaire du mélange de diastéréoisomères obtenu (>25:1) a été hydrolysé pour fournir le TAN1251D avec un rendement global de 4 % sur 18 étapes.

La synthèse du TAN1251A a été réalisée en trois étapes à partir de l'intermédiaire **196** : le composé acétal **196** est oxydé pour former le sel d'éniminium **197** réduit par la suite dans des conditions



acides. L'hydrolyse de la fonction acétal aboutit à la formation du TAN1251A avec un rendement global de 4 % sur 19 étapes.

Quant au TAN1251B, il a été synthétisé par hydroxylation de l'éther d'énol triméthylsilylé du TAN1251A : les auteurs ont cependant rencontré des problèmes de sélectivité puisqu'un mélange séparable des 4 isomères possibles (2:1:8:4) a été obtenu. Le TAN1251B est l'isomère majoritaire (rendement global < à 1 % sur 21 étapes).

Finalement ces différentes synthèses ont permis à Snider et son équipe de déterminer la configuration absolue des différents représentants de cette famille, à savoir une configuration *S* pour les quatre composés TAN1251.

### *II.2.3. Synthèse développée par Ciufolini*

En 2001, Ciufolini<sup>242</sup> et son équipe publie une synthèse dont la particularité est de présenter une étape d'oxydation phénolique par des réactifs à l'iode hypervalent pour former une liaison C–N. Comme nous l'avons maintenant vu à plusieurs reprises, ceci n'est possible que par la formation préalable d'une oxazoline.

Dans le cadre de la synthèse des TAN1251, les auteurs se sont donc attachés dans un premier temps à former l'oxazoline **200** à partir de l'acide aminé **198** et de l'acide aminé **199**, tous deux issus de la L-tyrosine (schéma V.21). La synthèse de l'acide aminé protégé **198** a été réalisée par utilisation de la méthode de Fischer, quant à celle de l'acide aminé, elle a été développée de telle sorte qu'elle n'entraîne pas de racémisation. L'oxazoline **200** a ensuite été formée en suivant la méthode de Vorbrüggen.<sup>243</sup> L'étape suivante consiste alors à réaliser la réaction d'oxydation phénolique, par action du PIDA puis la protection de la fonction alcool formée par acétylation pour fournir le composé **201**. Lors de cette étape, la nature du groupement protecteur de la fonction amine est primordiale puisque dans le cas du Boc par exemple, Ciufolini précise qu'il pourrait y avoir compétition entre l'oxazoline et ce substituant dans la réaction de piégeage du cation phénoxonium. Après réduction de la cyclohexa-2,5-diène en cyclohexanone, déprotection de la fonction alcool primaire, la fonction amine est méthylée pour fournir **202**. La fonction phénol est déméthylée puis prénylée pour fournir le composé **203**. Celui-ci est alors mis en réaction avec du LiAlH<sub>4</sub>, ce qui permet à la fois de réduire les fonctions cétone et amide et de déprotéger la fonction amine, directement reprotégée par un groupement Troc. Après oxydation de la fonction alcool primaire, la dernière étape consiste à déprotéger le groupement Troc et à effectuer la cyclisation intramoléculaire afin de former le TAN1251C (rendement global de 4 % sur 16 étapes).

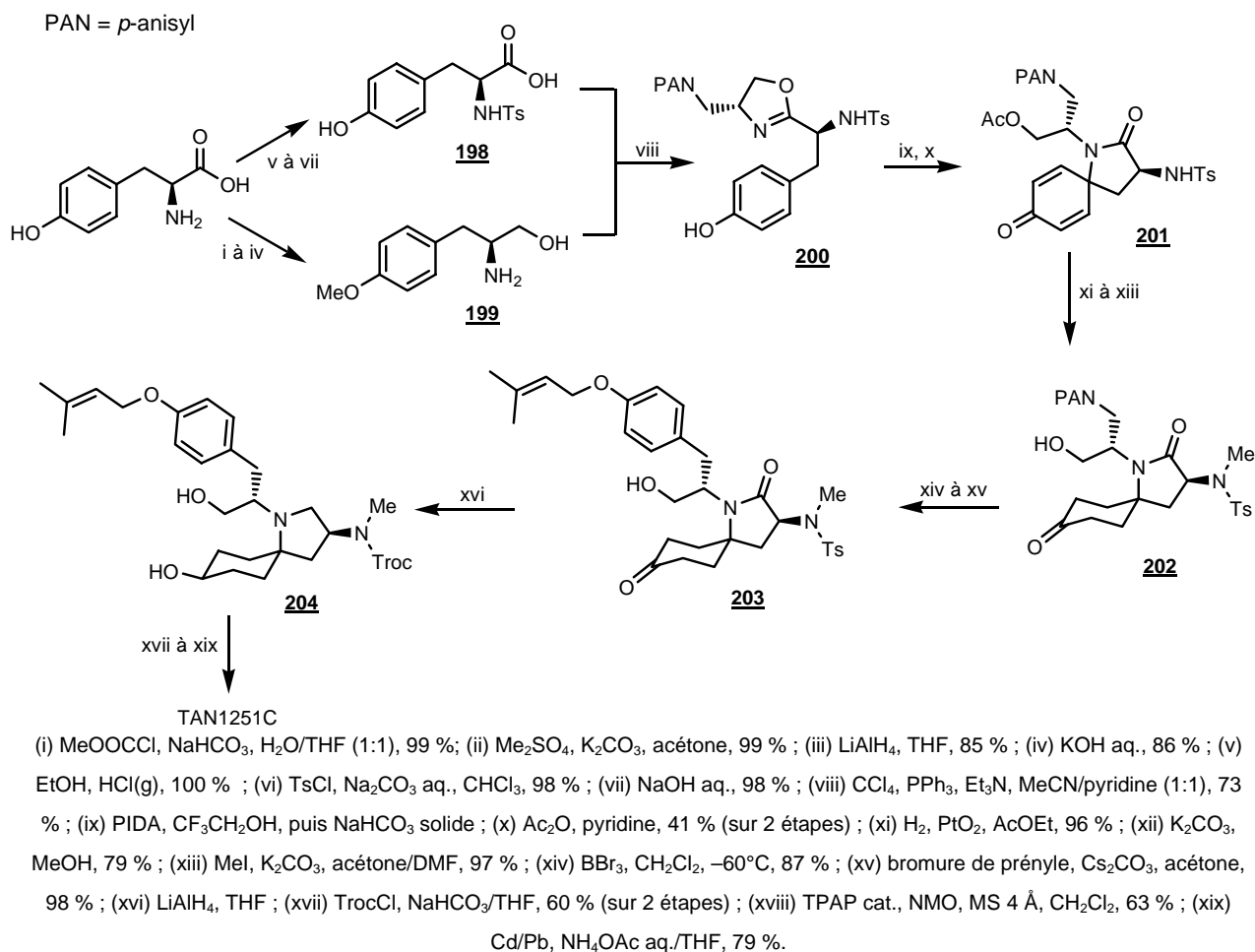


Schéma V.21 : Synthèse du TAN1251C par Ciufolini et son équipe

### II.3. Synthèse d'un analogue du TAN1251B : approche racémique

Nous envisageons dans cette partie, de vérifier la stratégie présentée dans le paragraphe II.1.2. (schéma V.16) : afin de former l'oxazoline souhaitée, nous allons procéder, dans un premier temps, à la synthèse racémique de l'acide aminé **179a** (R = Me, figure V.3). En cas de résultat positif, une synthèse énantiosélective sera développée ultérieurement.

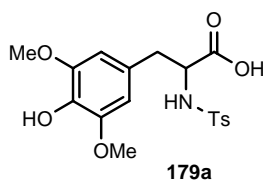
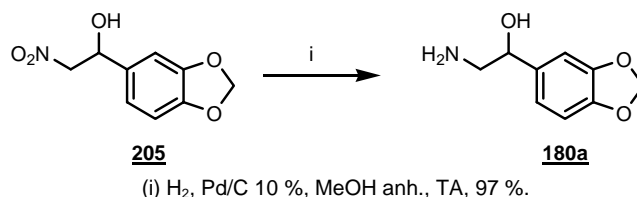


Figure V.3 : Acide aminé mis en jeu pour la synthèse d'analogues du TAN1251B

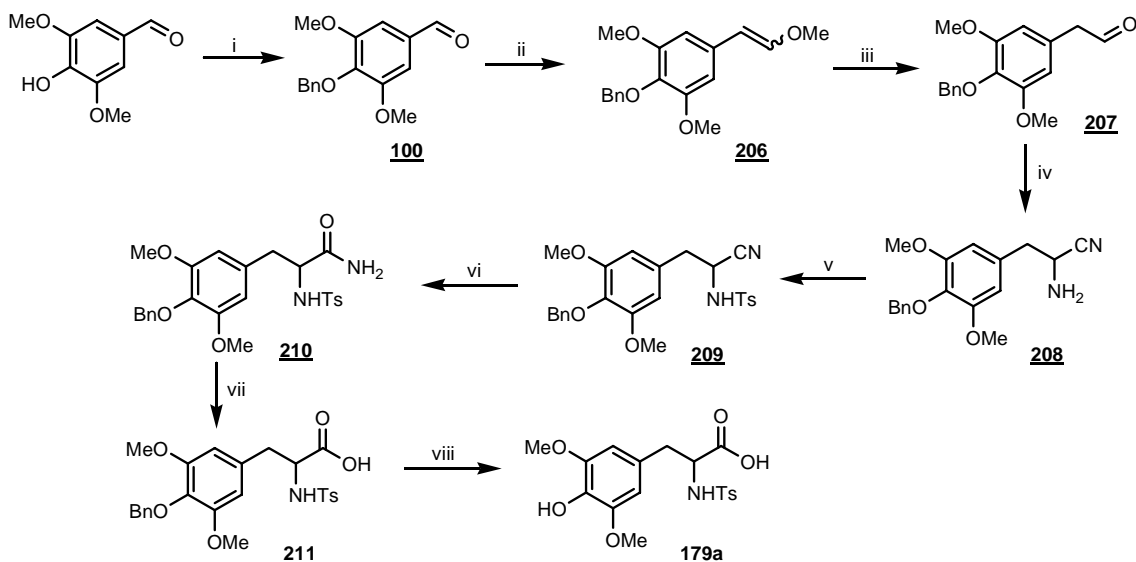
L'ainoalool **180a** racémique, disponible au laboratoire sous forme de son dérivé nitro **205**, a été choisi pour l'étude (schéma V.22). Dans le cas ultérieur d'une synthèse énantiosélective, des approches sont connues<sup>244</sup> pour obtenir le produit de façon énantio enrichie.



*Schéma V.22 : Formation de l'ainoalool 180a à partir du nitro correspondant*

### II.3.1. Synthèse racémique de l'acide aminé

Le composé de départ, le 4-hydroxy-3,5-diméthoxybenzaldéhyde commercial, est tout d'abord protégé en présence de bromure de benzyle pour fournir le composé **100** avec un rendement de 94 % (schéma V.23). Afin de pouvoir réaliser ensuite une réaction de Strecker en vue de l'obtention de l'acide aminé souhaité, il est nécessaire de réaliser préalablement une homologation n+1 de l'aldéhyde **100**. Pour cela, une réaction de Wittig est mise en oeuvre sur cet aldéhyde en présence de methoxyméthyltriphenylphosphine afin d'obtenir l'alcène **206**, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères *Z* et *E* (52/48) avec un rendement de 87 %. Après hydrolyse en milieu acide de ce mélange, l'aldéhyde **207** est obtenu avec un rendement de 42 % (cette voie n'a pas été optimisée puisqu'il s'agissait juste d'une approche préliminaire racémique). Cet aldéhyde **207** subit alors une réaction de Strecker en présence de chlorure d'ammonium et de cyanure de potassium. Le composé **208** est alors obtenu sous forme racémique avec un rendement de 95 %. L'étape suivante consiste à protéger la fonction amine sous forme de sulfonamide, réaction qui a lieu avec un rendement de 61 %. Le nitrile **209** est alors hydrolysé en présence d'hydroxyde de lithium et de peroxyde d'hydrogène pour fournir l'amide **210** correspondant avec un rendement de 75 %. L'hydrolyse de la fonction amide en milieu basique permet alors la formation de l'acide carboxylique **211** avec un rendement de 92 %. Il ne reste alors plus qu'à déprotéger la fonction phénol par hydrogénation catalytique en présence de Pd/C 10 %. L'ainoacide **179a** attendu est obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 91 %.



(i) BnBr, KOH, Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O/THF, 94 %; (ii) [PPh<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, tBuOK, THF anh., 87 %; (iii) HCl aq. (2N), THF, reflux, 42 %; (iv) KCN, NH<sub>4</sub>Cl, NH<sub>3</sub> aq. 28 %, H<sub>2</sub>O/MeOH, 95 %; (v) TsCl, pyridine, 61 %; (vi) LiOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 16°C à TA, 75 %; (vii) NaOH aq. (6N), reflux, 92 %; (viii) H<sub>2</sub>, Pd/C 10 %, MeOH, 91 %.

Schéma V.23 : Synthèse racémique de l'acide aminé 179a

### II.3.2. Formation de l'oxazoline et oxydation phénolique

L'acide aminé **179a** et l'aminoalcool **180a** ayant été préalablement synthétisés, il reste à former l'oxazoline puis à tester la réaction d'oxydation phénolique afin de vérifier si cette méthode de synthèse d'analogues des TAN1251 est envisageable.

La méthode employée pour former l'oxazoline est la même que celle utilisée par Ciufolini lors de sa synthèse du TAN1251C, à savoir la méthode de Vorbrüggen (schéma V.24). L'acide aminé **179a** ainsi que l'aminoalcool **180a** sont donc mis en réaction en présence de triéthylamine, de tétrachlorure de carbone et de triphénylphosphine pour fournir l'oxazoline **212a**, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparables, avec un rendement de 73 %.

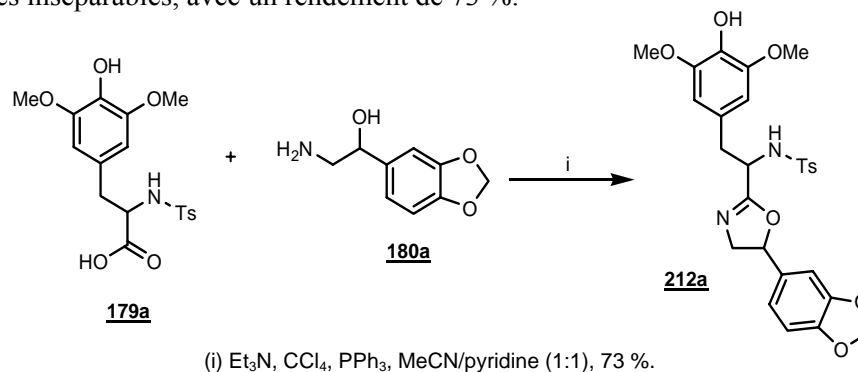


Schéma V.24 : Synthèse de l'oxazoline 212a

L'oxazoline **212a** ainsi formée a alors été placée dans les conditions inspirées de celles de Ciufolini<sup>246</sup> afin de réaliser l'oxydation phénolique attendue mais, ici, il convient de vérifier la formation du tricycle **213a** attendu par attaque nucléophile intramoléculaire de l'amine latérale. La réaction a donc été tentée en présence de PIDA dans le TFE (schéma V.28). Malgré plusieurs purifications, un mélange de deux produits majoritaires non séparables a été isolé. La RMN de ce mélange semble mettre en évidence les signaux attendus. Les analyses de masse, avec un pic à 539 ( $[M+H]^+$ ) semblent confirmer la présence du composé attendu dans le mélange.

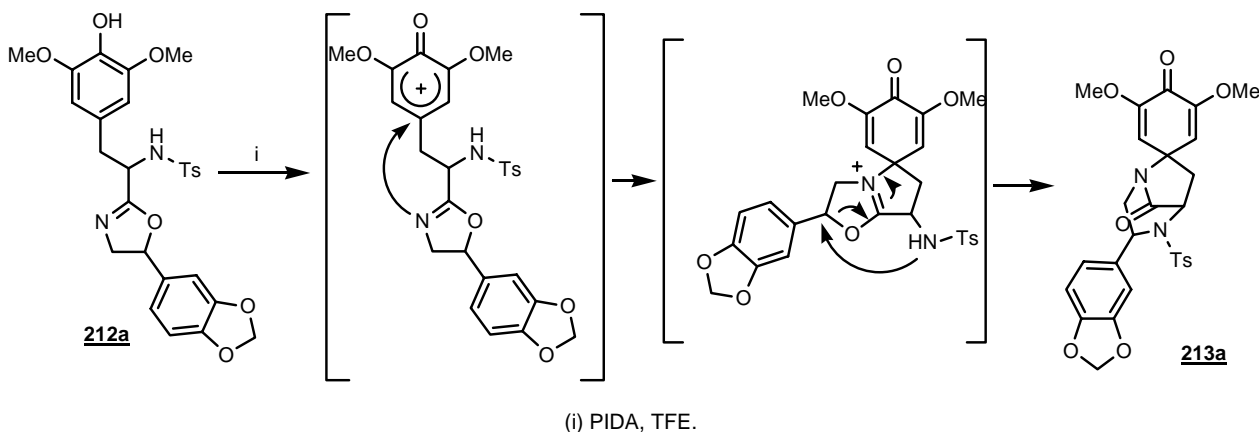


Schéma V.25 : Première approche dans la synthèse du produit attendu **213a**

#### II.4. Conclusion et perspectives

La synthèse racémique n'a malheureusement pas pu nous permettre de confirmer l'obtention du produit attendu, mais de fortes présomptions (analyses RMN et masse) semblent valider la stratégie développée. Afin de s'assurer, de manière non ambiguë, de la validité de ces résultats préliminaires, il serait nécessaire pour la suite de réaliser une synthèse à partir d'un acide aminé énantiomériquement pur : soit par synthèse énantiosélective (par exemple en utilisant le catalyseur de Corey précédemment présenté), soit par dédoublement racémique de l'acide aminé mis en jeu dans la synthèse de l'oxazoline.

**CONCLUSION  
GENERALE -  
PERSPECTIVES**



## CONCLUSION GENERALE - PERSPECTIVES

Les objectifs principaux de ce travail se sont situés à différents niveaux.

Dans un premier temps, les recherches se sont axées sur les aculéatines dans le but de mettre au point une synthèse énantiosélective rapide des aculéatines naturelles. Dans le cadre de ce projet, une synthèse diastéréodivergente a pu être développée : en seulement 6-7 étapes, il est possible de synthétiser d'une part les aculéatines A et B naturelles (ou leurs énantiomères) et, d'autre part, les aculéatines D et 6-épi-D.

Ces synthèses ont été rendues possible par l'utilisation d'étapes d'induction asymétrique de type 1,3 (schéma 2). Alors que la formation de diols 1,3-*anti* par ces inductions a été décrite dans la littérature pour des substrats encombrés, nous avons ici pu mettre en évidence, dans le cas de substrats non encombrés, que cette méthode est applicable lorsque le groupement protecteur est un groupement PMB.

La synthèse de diols 1,3-*syn* par les inductions asymétriques a été très peu décrite dans la littérature, cependant, dans le cadre de la synthèse des aculéatines A et B, nous avons montré que l'utilisation d'un groupement protecteur de type trityle favorisait de façon intéressante l'obtention du diol 1,3-*syn* (7:3). Quelques études préliminaires n'ont pas pu permettre la mise en évidence d'un caractère général de cette induction en présence de trityle.

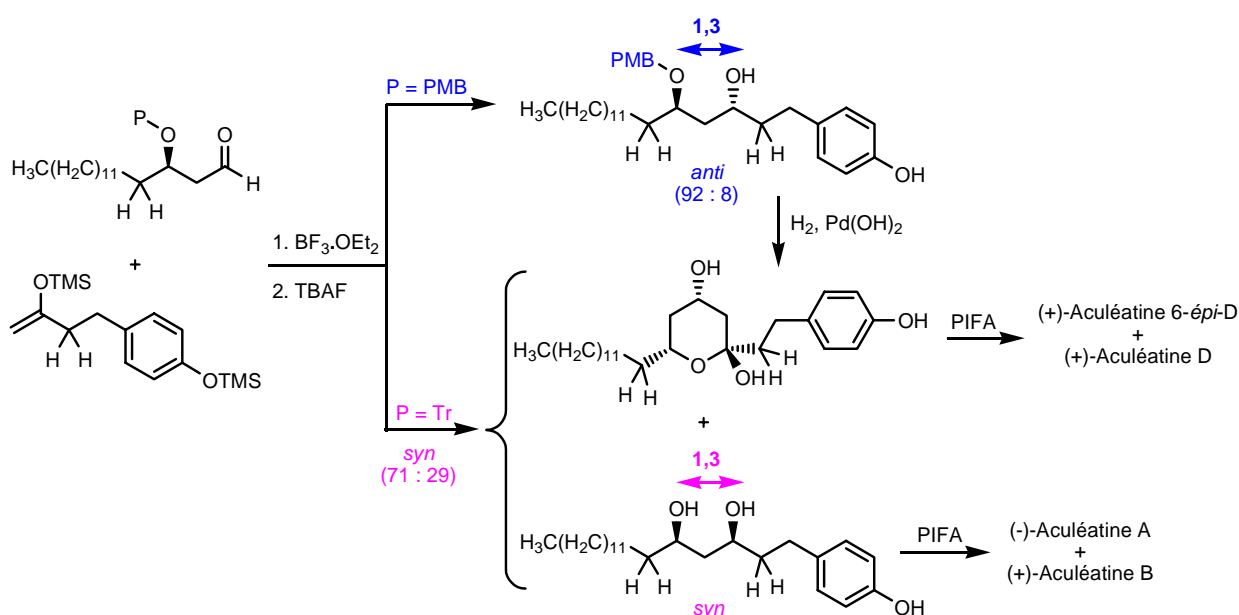
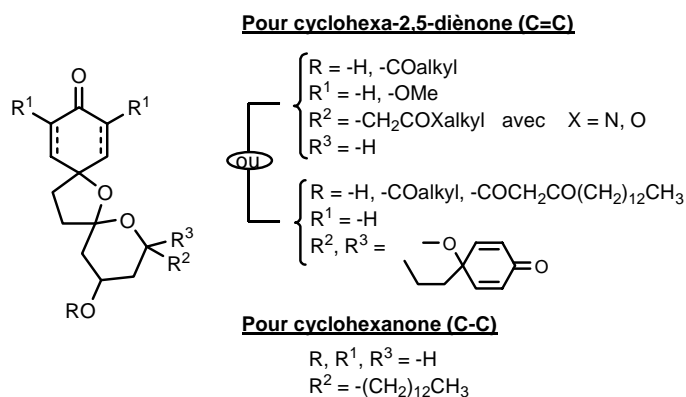


Schéma 2 : Synthèses énantiosélectives diastéréodivergentes des aculéatines naturelles



Dans une seconde étape, nous nous sommes orientés vers la synthèse racémique d'analogues des aculéatines : différentes modifications ont été apportées à la structure initiale, que ce soit au niveau du motif cyclohexa-2,5-diène, de la fonction hydroxyle libre ou de la longueur et fonctionnalisation de la chaîne grasse (figure 3).



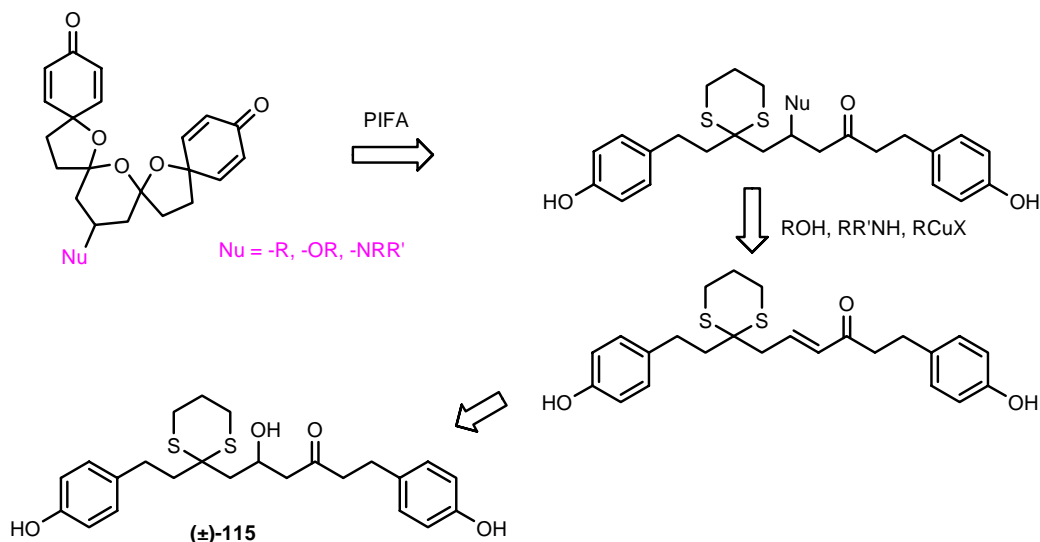
**Figure 3 :** Formule générale des différents analogues synthétisés sous forme racémique

Les tests biologiques effectués sur *P. falciparum* (paludisme), *T. gondii* (toxoplasmose), *MGDG synthase* ou *Arabidopsis thaliana* (herbicide) nous ont permis d'aboutir à un certain nombre de conclusion. D'un point de vue structural, les composés ( $\pm$ )-**119b** et *méso*-**120b**, présentant cinq cycles en jonction spirannique, sont les plus actifs en tant qu'antipaludiques (80-90 nM).

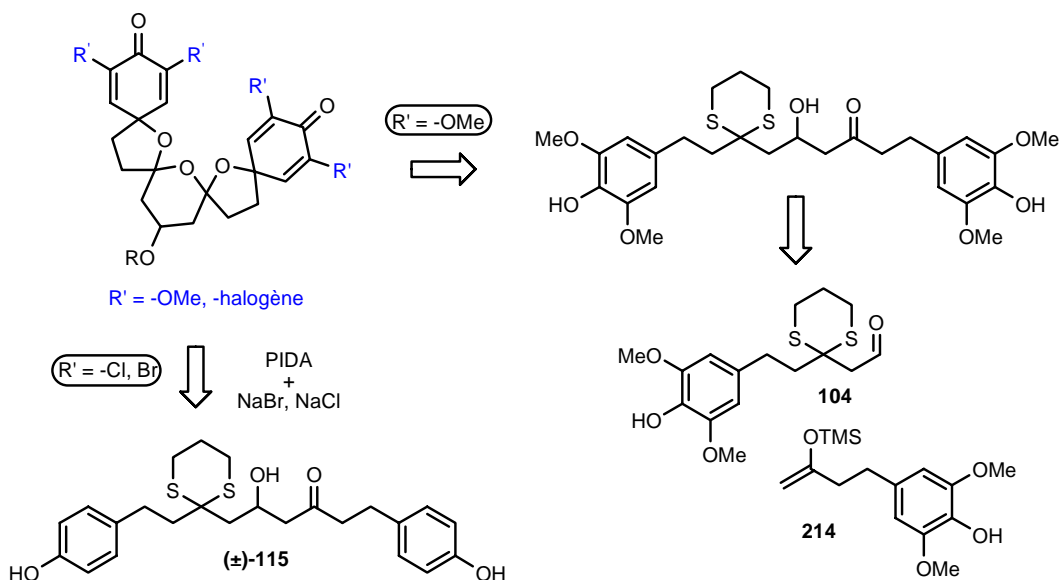
Les tests *in vivo* en cours semblent mettre en avant un problème de cytotoxicité. Une des hypothèses émises à ce propos serait la formation *in vivo* de ( $\pm$ )-**116** et *méso*-**117** par hydrolyse de la fonction ester. Afin de contourner cette difficulté, une nouvelle série d'analogues devra être synthétisé : la formation d'une liaison de type éther au niveau de l'hydroxyle libre devrait être favorable pour la stabilité du produit. Les composés modifiés au niveau de la fonctionnalisation de la chaîne grasse pourraient être synthétisés à partir de ( $\pm$ )-**115** par élimination du groupement  $-OH$  puis addition (de type Michael) de différents nucléophiles (schéma 3).

De même, il serait intéressant d'étudier l'influence de la substitution au niveau des motifs cyclohexa-2,5-diène (schéma 3). En ce qui concerne la substitution en  $\alpha$  de la fonction cétone par des groupements  $-OMe$ , la synthèse pourrait être identique à celle utilisée pour ( $\pm$ )-**116** et *méso*-**117** en partant de l'aldéhyde **104** précédemment décrit et de l'énolsilylé **214**. Enfin, les dérivés halogénés pourraient être obtenus directement à partir de ( $\pm$ )-**115** par oxydation phénolique (PIDA) en présence de NaBr ou NaCl.<sup>247</sup>

**Modifications au niveau de la chaîne grasse**



**Modifications au niveau de la substitution des cyclohexa-2,5-diènones**



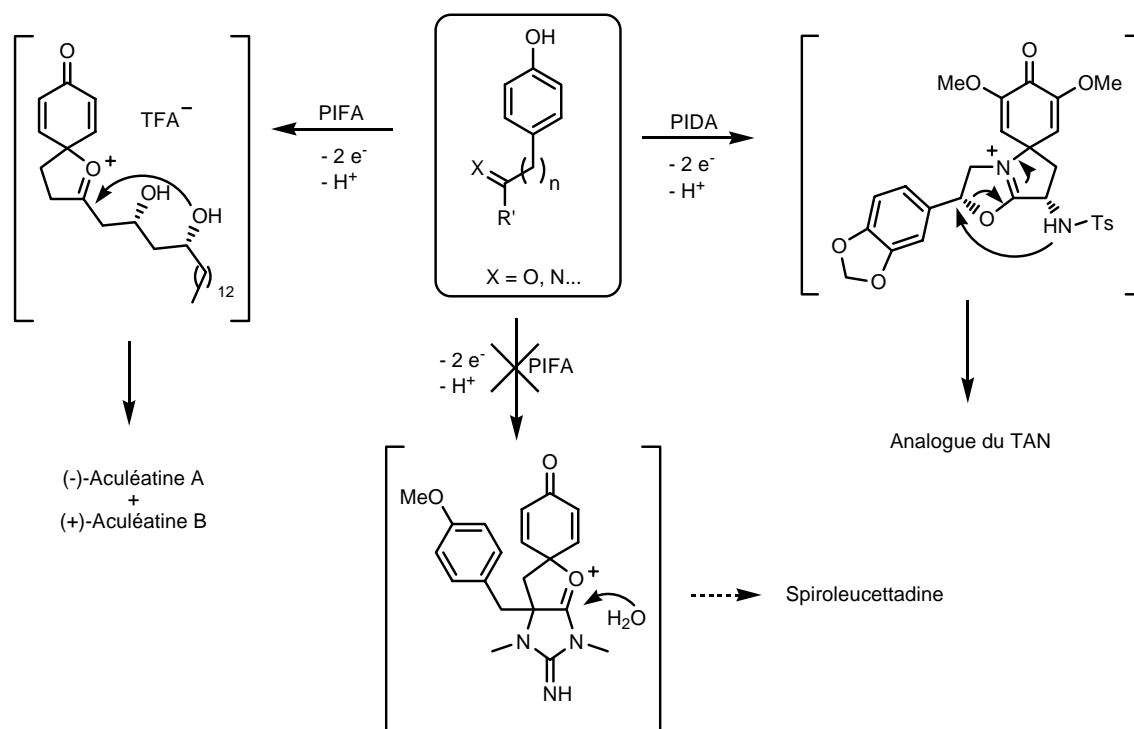
*Schéma 3 : Pharmacomodulation ultérieure – activité antipaludique*

Au niveau des propriétés herbicides, un premier composé présentant une activité de l'ordre de 25  $\mu\text{M}$  a pu être mis en évidence ; les premières études ont montré l'importance de la stéréochimie en matière d'activité biologiques. Enfin, d'après les expériences réalisées à ce jour, les molécules synthétisées au cours de ces travaux ne semblent pas avoir comme cible biologique la MGDG synthase.

La prochaine étape de ce projet devrait finalement s'orienter vers la synthèse de nouveaux analogues afin d'affiner l'étude de relations structure-activité, que ce soit dans le cadre du paludisme, de la toxoplasmose ou des herbicides.

D'un point de vue plus mécanistique, notre étude s'est concentrée sur le piégeage du cation phénoxonium, formé lors de l'étape d'oxydation phénolique, par des hétéroatomes de type  $sp^2$  (schéma 4).

Lors des travaux sur les aculéatines, l'étude a porté sur le piégeage du cation phénoxonium par l'oxygène d'une fonction cétone. Deux résultats particulièrement intéressants ont pu être mis en évidence à ce niveau. Tout d'abord, il semblerait que la formation intermédiaire d'une espèce électrophile de type spiro-carbénium soit la plus probable dans le cas du composé *syn* (ceci peut s'expliquer par la rigidification de la structure linéaire par liaisons hydrogènes). Dans le cas du composé hémiacétalique diol *anti*, le piégeage pourrait faire intervenir la fonction hydroxyle de l'hémiacétal ou la formation intermédiaire d'un *para*-quinol. La formation de composé acétalique nous a permis, quant à elle, de modifier légèrement la diastéréosélectivité de la réaction dans l'étape finale en favorisant la formation des aculéatines B et D (par rapport à A et 6-*épi*-D). Enfin, un deuxième élément à retenir au niveau de ces oxydations phénoliques : l'utilisation du PIFA est à privilégier ici puisque lors de l'oxydation phénolique, le TFA libéré semble un facteur important dans la stabilisation des espèces électrophiles (cations phénoxonium et spiro-carbénium). Ce double intérêt du PIFA a également pu être mis en évidence lors de la synthèse de l'aculéatine C : le rôle du PIFA en tant qu'oxydant et en tant qu'acide (par l'intermédiaire du TFA) est ici indispensable à l'activation de la fonction phénol ainsi qu'aux déprotections des fonctions cétone et alcool.



**Schéma 4 :** Piégeage par des hétéroatomes hybridés  $sp^2$  du cation phénoxonium formé par oxydation phénolique

L'approche synthétique développée pour la spiroleucettadine nous a permis d'étudier le piégeage du cation phénoxonium par l'oxygène d'une fonction amide (schéma 4). A ce niveau, notre synthèse ne nous a pas permis de confirmer les résultats établis par Kita,<sup>226</sup> à savoir le fait que l'électrophile formé par oxydation phénolique soit piégé par l'oxygène et non l'azote d'une fonction amide. En effet, après réaction de l'intermédiaire **152** avec le PIFA, seul le composé *para*-quinol **153** a pu être isolé. D'autres auteurs, confrontés au même problème, se sont interrogés sur la stabilité de la spiroleucettadine telle que décrite : d'autres structures ont alors été proposées, notamment par Watson (**175**). Par la suite, il serait intéressant de procéder à la synthèse de cette nouvelle structure, afin de confirmer ou non cette hypothèse. Pour cela, **175** pourrait être obtenu à partir du composé **215**, la dernière étape de synthèse ferait donc intervenir la formation du cycle azoté. **215** pourrait, quant à lui, être synthétisé directement à partir du composé **217** par action du PIFA. Le cation phénoxonium serait alors piégé, comme dans le cas des aculéatines, par un oxygène d'une fonction cétone ; cependant la fonction cétone mise en jeu ici est appauvrie en électron.

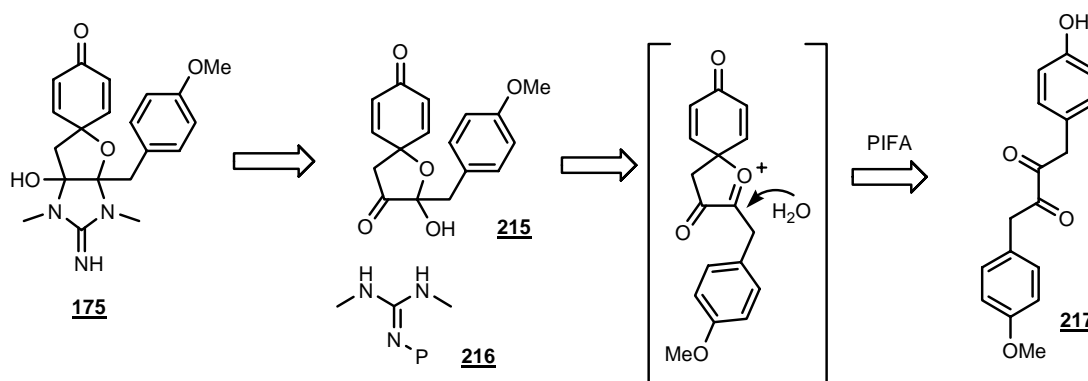


Schéma 5 : Rétrosynthèse de la nouvelle structure hypothétique de la spiroleucettadine

Enfin, en ce qui concerne la synthèse du TAN, les résultats préliminaires obtenus semblent confirmer notre stratégie. Après oxydation phénolique, le cation phénoxonium est piégé par l'azote de l'oxazoline (schéma 4) : la nouvelle espèce électrophile formée est ensuite à l'origine d'un réarrangement intramoléculaire par piégeage de la fonction amine.

Malheureusement, lors de cette synthèse racémique, les diastéréoisomères formés ne sont séparables à aucun niveau de la synthèse et, par conséquent, le produit final, sous forme de diastéréoisomères, n'a pas pu être caractérisé de façon non ambiguë par RMN. Par la suite, il serait donc nécessaire d'envisager une synthèse permettant l'obtention de l'acide aminé énantiopur, soit par dédoublement racémique de l'acide aminé ( $\pm$ )-**179a**, soit par synthèse énantiosélective. Dans ce dernier cas, il serait possible de prévoir une synthèse asymétrique par catalyse par transfert de phase, grâce aux catalyseurs chiraux de Corey (testés en outre pour la formation de centres chiraux quaternaires dans le cadre de la synthèse de la spiroleucettadine).



**PARTIE**  
**EXPERIMENTALE**



## GENERALITES

### Réactifs et solvants

Tous les réactifs provenant de source commerciale ont été utilisés sans purification, sauf la triéthylamine et la base de Hünig qui ont été distillées sur hydrure de calcium avant utilisation.

Les réactions en conditions anhydres ont été effectuées dans de la verrerie séchée, sous atmosphère d'argon et avec des solvants fraîchement distillés. Le THF, l'éther diéthylique et le toluène ont été distillés sur sodium en présence de benzophénone. Le dichlorométhane, l'acétonitrile et le DMF ont été distillés sur hydrure de calcium, le méthanol sur tournure de magnésium.

### Chromatographie

Toutes les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques d'aluminium recouvertes de silice (Merck, Silica gel 60, F<sub>254</sub>) ou d'alumine (Macherey-Nagel, Alugram<sup>®</sup> Alox N/UV<sub>254</sub>). Les plaques sont révélées par fluorescence aux rayons UV à 254 nm et/ou par une solution cérium/molybdène [acide phosphomolybdique (25 g), sulfate de cérium (10 g), acide sulfurique concentré (80 mL), H<sub>2</sub>O (1 L)].

Les purifications ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice flash [Macherey-Nagel 60M, 0,04-0,063 mm (230-400 mesh)] ou sur colonne d'alumine [MP Alumina, activity II-III (0,05-0,2 mm, pH 10,0)].

### Caractérisation des composés

Points de fusion : ils ont été mesurés en tube capillaire sur un appareil BUCHI 510 et ne sont pas corrigés.

Spectrométrie RMN : les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil BRUCKER ADVANCE 400 (400 MHz pour le proton, 100 MHz pour le carbone). Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm par rapport au TMS ou à défaut au solvant [<sup>1</sup>H :  $\delta(\text{CDCl}_3) = 7,24$  ppm,  $\delta(\text{acétone-d}_6) = 2,05$  ppm,  $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 4,78$  ppm ; <sup>13</sup>C :  $\delta(\text{CDCl}_3) = 77,2$  ppm,  $\delta(\text{acétone-d}_6) = 206,68$  ppm,  $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 49,2$  ppm]. Les constantes de couplage  $J$  sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est abrégée de la façon suivante : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Lorsque l'attribution des signaux n'était pas directement possible à partir des données 1D classiques, des spectres complémentaires ont été réalisés (Jmod ou 2D : COSY, HMQC, voire HMBC).

Spectroscopie Infra-Rouge (IR) : les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre BRUCKER VECTOR 22, à partir de pastille de KBr pour les solides, de film sur pastille de NaCl pour les liquides et les huiles. Les nombres d'onde principaux sont exprimés en cm<sup>-1</sup>. Les intensités des signaux sont représentées par f (faible), m (moyenne) et F (forte).



Spectroscopie Ultra-Violet (UV) : les spectres UV qualitatifs ont été réalisés en solution dans le MeOH sur un appareil monofaisceau THERMO-Electron Corporation (helios  $\gamma$ ). Les maxima d'absorption sont exprimés en nm.

Pouvoirs rotatoires : ils ont été déterminés sur un appareil PERKIN-ELMER 341 polarimeter (lampe au sodium).

Spectrométrie de masse : les spectres de masse ont été enregistrés au Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales (CERMAV) à Grenoble. Différentes techniques d'ionisation ont été utilisées : l'ionisation chimique par désorption (DCI), l'impact électronique (IE), l'électrospray (ESI) et le FAB (Fast Atom Bombardment ou Bombardement atomique rapide) en modes positifs ou négatifs.

Les spectres de masse haute résolution (SMHR) ont été enregistrés au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) à Rennes sur un spectromètre de masse haute résolution Varian MAT 311 pour l'IE ou sur un spectromètre de masse MS/MS haute résolution Micromass ZABSpec TOF pour l'ESI en mode positif ou négatif.

## PROTOCOLES GENERAUX

### **Protocole général Ia : silylation**

A une solution d'alcool ou de phénol (1 éq.) dans du DMF anhydre (0,12 M), sont ajoutés, à 0°C, l'imidazole (6 éq.) puis le chlorure de silyle (3 éq.). Après une nuit d'agitation à TA, une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée. Après extraction à l'Et<sub>2</sub>O, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide.

### **Protocole général Ib : silylation (TBDMSCl)**

A une solution d'alcool ou de phénol (1 éq.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (0,25 M), sont ajoutés, à 0°C, l'imidazole (9 éq.) puis, lentement, une solution de TBDMSCl (3 éq.) dans du toluène anhydre (0,05 M). Après une nuit d'agitation à TA, une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée. Après extraction au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide.

### **Protocole général IIa : oxydation OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub>**

A une solution d'alcène (1 éq.) et de NMO (2 éq., solution 50 % dans l'eau) dans du THF (0,17 M) est ajoutée, à TA, une solution aqueuse à 4 % de OsO<sub>4</sub> (0,1 éq.). Après 2 h d'agitation à TA, 2 éq. de NaHSO<sub>3</sub> sont ajoutés. Après 5 min d'agitation à TA, le milieu réactionnel est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. L'huile obtenue est alors mise en solution dans un mélange AcOH/MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (1:1:2:2, 0,04 M) puis NaIO<sub>4</sub> (6 éq.) est ajouté en une seule portion. Après 15 min d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> puis il est extrait à l'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide.

### **Protocole général IIb : tritylation + oxydation OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub>**

A une solution de TrCl (2 éq.), de Et<sub>3</sub>N (2,3 éq.) et de DMAP (0,5 éq.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (0,78 M), est ajoutée, à TA, une solution d'alcool homoallylique (1 éq.) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (1,55 M). Après 24 h d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'eau. Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. Après une simple filtration éventuelle sur gel de silice (cyclohexane/Et<sub>3</sub>N 99:1), le filtrat est concentré sous vide. Après dissolution de l'huile obtenue dans du THF (0,17 M), le NMO (2 éq., solution 50 % dans l'eau) et une solution aqueuse à 4 % de OsO<sub>4</sub> (0,1 éq.) sont ajoutées à TA. Après 2 h d'agitation, 2 éq. de NaHSO<sub>3</sub> sont ajoutés. Après 5 min d'agitation, le milieu réactionnel est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. L'huile obtenue est alors mise en solution dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O (1:1, 0,09 M) puis NaIO<sub>4</sub> (6 éq.) est ajouté en une seule portion. Après 15 min d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> puis il est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide.

### **Protocole général IIc : ozonolyse**

L'alcène (1 éq.) en solution dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,10 M) est refroidi à -78°C. L'ozone est mise à buller dans le milieu réactionnel jusqu'à ce qu'il devienne bleu. Après 10 min, le milieu réactionnel est traité par Me<sub>2</sub>S jusqu'à complète disparition de la coloration bleue. Après retour à TA, il est concentré sous vide.

**Protocole général III : réduction DIBAL-H**

A une solution d'ester (1 éq.) dans du toluène anhydre (0,10 M), est ajoutée, goutte à goutte, sous argon et à  $-78^{\circ}\text{C}$ , une solution commerciale de DIBAL-H (1,7 M, 1,05 éq.) dans le toluène. Après 15 min d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est quenché par ajout de MeOH (0,5 M). Après retour à TA, une solution aqueuse de NaOH 1 N est ajoutée. Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide.

**Protocole général IVa : réaction d'aldolisation de Mukaiyama (quelque soit P de l'aldéhyde)**

A une solution d'aldéhyde (1 éq.) et d'énolsilane (1,5 éq.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0,13 M) sont ajoutés, à  $-78^{\circ}\text{C}$  et sous argon, de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (2 éq.). Après 1,5 h d'agitation à cette température, une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  est ajoutée. Après que le milieu réactionnel soit revenu à TA, il est dilué par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après extraction et lavage, les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous vide. Le brut obtenu est alors repris par du THF (0,13 M), puis, à  $0^{\circ}\text{C}$ , 4 éq. de TBAF sont ajoutés. Après 4 h d'agitation, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide.

**Protocole général IVb : réaction d'aldolisation de Mukaiyama (P = Tr)**

A une solution d'aldéhyde (1 éq.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0,06 M) est ajouté, à  $-78^{\circ}\text{C}$  et sous argon, le  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (3 éq.). Après 10-20 min d'agitation, l'énolsilane (1,5 éq.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0,06 M) est ajouté. Après 1,5 h d'agitation à cette température, une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  est ajoutée. Après que le milieu réactionnel soit revenu à TA, il est dilué par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après extraction et lavage, les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous vide. Le brut obtenu est alors repris par du THF (0,13 M), puis, à  $0^{\circ}\text{C}$ , 2 éq. de TBAF sont ajoutés. Après 1 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide.

**Protocole général Va : oxydation phénolique (PIFA)**

A une solution de phénol (1 éq.) dans un mélange acétone/ $\text{H}_2\text{O}$  (10:1, 0,04 M) est ajouté, à TA, dans le noir et en une fois, le PIFA (1,2 à 6,2 éq.). Après 15 min d'agitation à TA, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  avant d'être extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous vide.

**Protocole général Vb : oxydation phénolique (PIFA, TFA)**

A une solution de phénol (1 éq.) dans un mélange acétone/ $\text{H}_2\text{O}$  (10:1, 0,04 M) sont ajoutés, à TA, dans le noir et en une fois, le TFA (0,4 éq.) et le PIFA (1,2 éq.). Après 15 min d'agitation à TA, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  avant d'être extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous vide.

**Protocole général Vc : oxydation phénolique (PIFA,  $\text{ZnCl}_2$ )**

A une solution de phénol (1 éq.) dans l'acétone (0,04 M) est ajouté, à TA, le  $\text{ZnCl}_2$  (1,1 éq.). Après 20 min d'agitation, l'eau (0,004 M) et le PIFA (1,2 éq.) sont ajoutés, dans le noir et en une fois. Après 15 min d'agitation à TA, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  avant d'être extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous vide.

**Protocole général VIa : réduction sélective *syn***

A une solution de cétone (1 éq.) dans du THF anhydre (0,17 M) sont ajoutés, à TA et sous argon, une solution commerciale 1M de  $\text{BEt}_3$  (2,1 éq.) dans l'hexane puis du MeOH anhydre (0,41 M). Après 1 h

d'agitation à TA, le milieu réactionnel est refroidi à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis  $\text{NaBH}_4$  (2,1 éq.) est ajouté en une fois. Après 2 h d'agitation, le milieu réactionnel est quenché à  $-78^{\circ}\text{C}$  par ajout d'un tampon méthanolique ( $\text{pH} = 7$ ,  $\text{AcONa}/\text{AcOH}$ ). Après une nuit d'agitation à TA, le milieu réactionnel est concentré, repris par une solution aqueuse saturée de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est alors repris par du MeOH et agité entre 1 et 3 jours à TA avant d'être concentré sous vide.

#### **Protocole général VIb : réduction sélective anti**

A une suspension de  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  (4 éq.) dans un mélange MeCN/AcOH (4:1, 0,07 M) est ajoutée goutte à goutte, à  $0^{\circ}\text{C}$ , une solution de cétone (1 éq.) dans un mélange MeCN/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2:1, 0,12 M). Après 2 h d'agitation à  $0^{\circ}\text{C}$ , le milieu réactionnel est dilué dans l'AcOEt puis versé dans une solution aqueuse saturée de tartrate mixte de sodium et potassium (20 mL). Après filtration du précipité formé sur coton, les phases sont séparées et la phase aqueuse est de nouveau extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide.

#### **Protocole général VIc : réduction non sélective**

A une suspension de  $\text{NaBH}_4$  (5 éq.) dans du MeOH (0,04 M) est ajoutée à  $0^{\circ}\text{C}$  une solution de cétone (1 éq.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,02 M). Après 1 h d'agitation, le milieu réactionnel est quenché par addition d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Après dilution du milieu réactionnel par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ , celui-ci est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide.

#### **Protocole général VII : déprotection TBAF**

A une solution de dérivé silylé (1 éq.) dans du THF anhydre (0,05 M) est ajoutée, à  $0^{\circ}\text{C}$ , une solution commerciale de TBAF 1 M dans le THF (1,1 éq. par fonction silyle). Après 1,5 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Après extraction du milieu réactionnel à l'AcOEt, les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide.

#### **Protocole général VIII : acylation**

A une solution d'alcool (1 éq.) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0,04 M), sont ajoutés, à  $0^{\circ}\text{C}$  et sous argon, la DMAP (1 éq.), le chlorure d'acyle (1,3 éq.) puis  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,3 éq.). Après 0,5 h d'agitation à  $0^{\circ}\text{C}$  et 4 h à TA, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution aqueuse 1 N de HCl. Après extraction au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide.

N.B. : toutes les concentrations sont exprimées par rapport au réactif de départ.

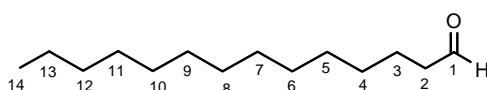
## Tétradécanal [31]

Méthode A1

A une suspension de PCC (1,51 g, 7,00 mmol) dans 17 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est ajouté, à TA, le tétradécan-1-ol (1,00 g, 4,66 mmol) en une portion. Après 2 h d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par ajout de 20 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre avant d'être filtré sur Florisil<sup>®</sup>. Après lavage à l'Et<sub>2</sub>O, le filtrat est concentré sous vide, repris par 4 mL d'éther et filtré sur silice. Après lavage à l'Et<sub>2</sub>O, le filtrat est de nouveau concentré sous vide pour donner l'aldéhyde **31** (0,98 g, 4,63 mmol, 99 %) sous forme d'huile incolore.

Méthode A2

A une solution de tétradécan-1-ol (0,30 g, 1,40 mmol) dans 8,4 mL de DMSO anhydre est ajouté, à TA, l'IBX (1,18 g, 4,20 mmol) en une portion. Après 24 h d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans l'eau froide. Le précipité est alors filtré (élimination du DMSO) puis dissout dans 17 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après une nouvelle filtration (élimination IBX et dérivés), le filtrat est séché sur MgSO<sub>4</sub> et concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5) pour donner l'aldéhyde **31** (74 mg, 0,35 mmol, 25 %).

C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>OM = 212,4 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,51 (cyclohexane/AcOEt 95:5)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, J = 6,0 Hz, 3H, 3xH14) ; 1,22-1,37 (m, 20H, 2xH4, 2xH5, 2xH6, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13) ; 1,58-1,68 (m, 2H, 2xH3) ; 2,41 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 2H, 2xH2) ; 9,76 (t, J = 1,6 Hz, 1H, H1).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,2 (C14) ; 22,2 (C3) ; 22,8 (C13) ; 29,3 (C11) ; 29,5-29,8 (C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10) ; 32,1 (C12) ; 44,1 (C2) ; 202,9 (C1).

**IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3392 (m), 2954 (m), 2920 (F), 2850 (F), 1795 (f), 1738 (m), 1714 (m), 1684 (f), 1644 (m), 1626 (f), 1464 (m), 1370 (f), 1176 (f), 1029 (f), 792 (f), 718 (f).

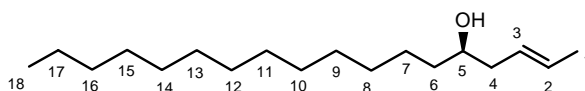
**UV (MeOH)** : 268, 209 nm.

**(+)-(2E,5R)-Octadec-2-èn-5-ol [(+)-32]**Méthode B1

A une solution d'aldéhyde **31** (300 mg, 1,41 mmol, préparé selon la *méthode A1*) et de (1S,2S,5R)-1-(1-méthylallyl)menthol (590 mg, 2,83 mmol) dans 29 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre est ajouté, à TA, le *p*-TsOH (27 mg, 0,14 mmol). Après 70 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est quenché par ajout de NaHCO<sub>3</sub> avant d'être extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 98:2) pour donner l'alcool homoallylique **(+)-32** (239 mg, 0,89 mmol, 63 %) sous forme de solide blanc.

Méthode B2

A une suspension de Pd/C 10 % (150 mg) dans 65 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre est ajoutée, à TA et sous atmosphère de H<sub>2</sub>, la lutidine (0,99 mL, 8,57 mmol). Après 30 min d'agitation, le chlorure de tétradécanoyl (2,49 g, 10,08 mmol) en solution dans 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre est ajouté. Après 3,5 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis sur silice. A cette solution (volume ajusté à 115 mL) sont ajoutés, à TA et à l'abri de la lumière, le (1S,2S,5R)-1-(1-méthylallyl)menthol (2,12 g, 10,08 mmol) et le *p*-TsOH (1,92 g, 10,08 mmol). Après 70 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est traité et purifié comme dans la méthode ci-dessus pour donner l'alcool homoallylique **(+)-32** (896 mg, 3,34 mmol, 33 %).



C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>OM = 268,5 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,29 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H, 3xH18) ; 1,23-1,33 (m, 22H, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17) ; 1,40-1,47 (m, 2H, 2xH6) ; 1,68 (dd, J = 6,0, 1,2 Hz, 3H, 3xH1) ; 2,00-2,09 (m, 1H, H4a) ; 2,18-2,26 (m, 1H, H4b) ; 3,53-3,60 (m, 1H, H5) ; 5,39-5,47 (m, 1H, H3) ; 5,50-5,60 (m, 1H, H2).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,2 (C18) ; 18,1 (C1) ; 22,8 (C17) ; 25,9 (C7) ; 29,5 (C15) ; 29,9-30,0 (C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14) ; 32,1 (C16) ; 36,9 (C6) ; 40,9 (C4) ; 71,1 (C5) ; 127,5 (C3) ; 128,7 (C2).

**IR ν<sub>max</sub> (pastille, cm<sup>-1</sup>)** : 3442 (F), 2956 (f), 2916 (F), 2849 (m), 1645 (F), 1471 (m), 1340 (f), 1130 (f), 1094 (f), 1067 (f), 1020 (f), 960 (m), 718 (f).

**UV (MeOH)** : 276, 225, 208 nm.

**[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>** = + 0,9 (c = 1,1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), lit. <sup>186</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 0,8 (c = 1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

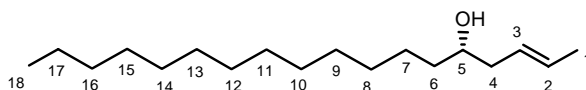
**Masse (IE)** : m/z (%) 268 [M]<sup>+</sup> (6), 213 (66), 111 (100)

**SMHR (ESI+)** : m/z calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>ONa 291,2664, trouvée 291,2660.

### (-)-(2E,5S)-Octadec-2-èn-5-ol [(-)-32]

Obtenu à partir du tétradécanal **31** (1,28 g, 6,03 mmol, préparé selon la *méthode A1*) et du (1R,2R,5S)-1-(1-méthylallyl)menthol (2,53 g, 12,05 mmol) suivant la *méthode B1* : 1,09 g, 4,07 mmol, 68 %.

Obtenu à partir du chlorure de tétradécanoyl (5,87 g, 23,78 mmol) et du (1R,2R,5S)-1-(1-méthylallyl)menthol (5,00 g, 23,78 mmol) suivant la *méthode B2* : 2,29 g, 8,53 mmol, 36 %.



**[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>** = - 0,8 (c = 1,2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), lit. <sup>186</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 0,8 (c = 1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Masse (IE)** : m/z (%) 268 [M]<sup>+</sup> (4), 213 (12), 56 (99), 41 (100).

**SMHR (ESI+)** : m/z calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>ONa 291,2664, trouvée 291,2669.

### Détermination de la pureté énantiomérique

La pureté énantiomérique des alcools homoallyliques **32** est déterminée par analyse RMN après préparation *in situ* des esters de Mosher correspondants. Les alcools **32** (4mg), énantiomériquement purs et en mélange racémique, sont mis en solution dans 0,6 mL de pyridine-d<sub>5</sub>. Après transfert dans des tubes RMN, le (-)-MTPA-Cl (5 μL) est ajouté dans chaque tube. Après agitation, la cinétique de la réaction est suivie par RMN : après 20 min, la totalité des alcools de départ est consommée. Les spectres <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>F sont enregistrés sur un spectromètre Varian Unity Plus (respectivement 500 et 472 MHz) équipé d'une sonde 5 mm High Field ID-PFG H/X.

### (-)-(2E,5S)-5-Triéthylsilanyloxyoctadéc-2-ène [(-)-34a]

A une solution d'alcool homoallylique (-)-**32** (500 mg, 1,86 mmol) dans 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre, sont ajoutés, à -78°C, la lutidine (0,65 mL, 5,59 mmol) puis, lentement, le TESOTf (0,60 mL, 2,79 mmol). Après 2 h d'agitation à -45°C et 0,5 h à 0°C, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'EtOH. Une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl est alors ajoutée puis le milieu réactionnel est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. La purification est

effectuée sur gel de silice (cyclohexane) pour donner l'alcool protégé **(-)-34a** (226 mg, 0,53 mmol, 71 %) sous forme d'huile incolore.

$C_{24}H_{50}OSi$

$M = 382,7 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,63$  (cyclohexane)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,60$  (q,  $J = 8,0$  Hz, 6H,  $3x-SiCH_2-$ ) ; 0,92-1,01 (m, 9H,  $3x-SiCH_2CH_3$ ) ; 1,23-1,34 (m, 22H, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17) ; 1,35-1,48 (m, 2H, 2xH6) ; 1,64 (d,  $J = 3,6$  Hz, 3H,  $3xH1$ ) ; 2,10-2,16 (m, 2H, 2xH4) ; 3,59-3,67 (m, 1H, H5) ; 5,38-5,48 (m, 2H, H2, H3).

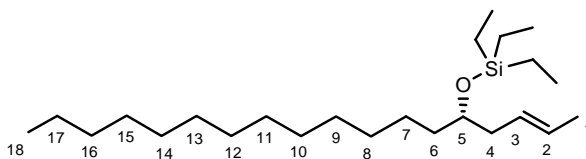
**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 5,4$  ( $3x-SiCH_2CH_3$ ) ; 7,1 ( $3x-SiCH_2CH_3$ ) ; 14,3 (C18) ; 18,2 (C1) ; 23,0 (C17) ; 25,7 (C7) ; 29,7 (C15) ; 29,9-30,1 (C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14) ; 32,3 (C16) ; 37,3 (C6) ; 41,1 (C4) ; 72,8 (C5) ; 127,2 (C3) ; 128,2 (C2).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3504 (f), 2956 (F), 2925 (F), 2855 (F), 1459 (m), 1414 (m), 1377 (f), 1238 (m), 1073 (F), 1005 (F), 968 (m), 945 (f), 741 (F), 689 (m).

**UV (MeOH)** : 281, 226, 203 nm.

$[\alpha]_D^{31} = -4,7$  ( $c = 1,0$ ,  $CHCl_3$ ).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{24}H_{50}ONaSi$  405,3529, trouvée 405,3527.



#### **(+)-(2E,5R)-5-tert-Butyldiméthylsilanyloxyoctadéc-2-ène [(+)-34b]**

Obtenu à partir de l'alcool homoallylique **(+)-32** (82 mg, 0,31 mmol) suivant le *protocole général Ib*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane) pour donner l'alcool homoallylique protégé **(+)-34b** (115 mg, 0,30 mmol, 98 %) sous forme d'huile incolore.

$C_{24}H_{50}OSi$

$M = 382,7 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,86$  (cyclohexane/AcOEt 8:2)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,03$  (s, 6H,  $2x-SiCH_3$ ) ; 0,86-0,92 (m, 12H,  $3xH18$ ,  $-SiC(CH_3)_3$ ) ; 1,23-1,30 (m, 22H, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17) ; 1,36-1,44 (m, 2H, 2xH6) ; 1,65 (d,  $J = 4,0$  Hz, 3H,  $3xH1$ ) ; 2,09-2,14 (m, 2H, 2xH4) ; 3,58-3,64 (m, 1H, H5) ; 5,40-5,44 (m, 2H, H2, H3).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = -4,3$  ;  $-4,2$  ( $2x-SiCH_3$ ) ; 14,3 (C18) ; 18,3 (C1) ; 18,4 ( $-SiC(CH_3)_3$ ) ; 22,9 (C17) ; 25,6 (C7) ; 26,1 ( $-SiC(CH_3)_3$ ) ; 29,6 (C15) ; 29,8-30,0 (C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14) ; 32,2 (C16) ; 37,1 (C6) ; 40,9 (C4) ; 72,8 (C5) ; 127,1 (C3) ; 128,3 (C2).

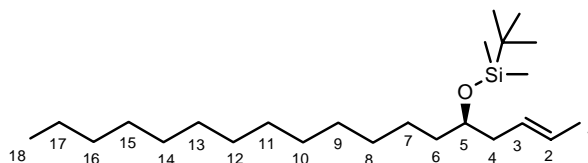
**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3428 (m), 2956 (m), 2922 (F), 2873 (F), 1643 (m), 1633 (m), 1461 (m), 1373 (f), 1359 (f), 1251 (m), 1094 (f), 1065 (f), 962 (f), 834 (m), 770 (m).

**UV (MeOH)** : 226, 203 nm.

$[\alpha]_D^{25} = +7,8$  ( $c = 1,3$ ,  $CHCl_3$ ).

**Masse (DCI,  $NH_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 382  $[M]^+$  (3), 367 (13), 327 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{24}H_{50}ONaSi$  405,3529, trouvée 405,3520.



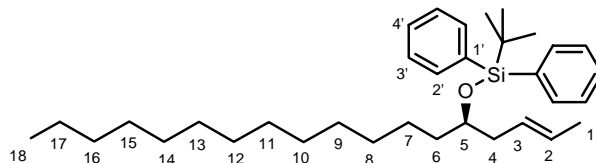
**(+)-(2E,5R)-(1-But-2-ényltétradécyloxy)-tert-butyldiphénylsilane [(+)-34c]**

Obtenu à partir de l'alcool homoallylique (+)-**32** (371 mg, 1,38 mmol) suivant le *protocole général Ia* (TBDPSCI). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane) pour donner l'alcool homoallylique protégé (+)-**34c** (695 mg, 1,37 mmol, 99 %) sous forme d'huile incolore.

$C_{34}H_{54}OSi$

$M = 506,9 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,39$  (cyclohexane)



**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH18) ; 1,05 (s, 9H,  $-SiC(CH_3)_3$ ) ; 1,10-1,32 (m, 22H, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17) ; 1,33-1,45 (m, 2H, 2xH6) ; 1,58-1,65 (m, 3H, 3xH1) ; 2,05-2,15 (m, 2H, H4) ; 3,66-3,73 (m, 1H, H5) ; 5,29-5,33 (m, 2H, H2, H3) ; 7,32-7,43 (m, 6H, 4xH3', 2xH4') ; 7,67 (dd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,4$  Hz, 4H, 4xH2').

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 14,4$  (C18) ; 18,3 (C1) ; 19,6 ( $-SiC(CH_3)_3$ ) ; 22,9 (C17) ; 25,0 (C7) ; 27,3 (3x $-SiC(CH_3)_3$ ) ; 29,6 (C15) ; 29,8-30,0 (C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14) ; 32,2 (C16) ; 36,3 (C6) ; 40,1 (C4) ; 73,5 (C5) ; 127,3 (C3) ; 127,6 (4xC2') ; 127,9 (C2) ; 129,6 (2xC4') ; 135,0 (2xC1') ; 136,2 (4xC3').

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3071 (f), 3049 (f), 3017 (f), 2998 (f), 2956 (m), 2926 (F), 2855 (F), 1464 (m), 1427 (m), 1377 (f), 1362 (f), 1111 (m), 1054 (m), 1007 (f), 967 (f), 822 (f), 739 (f), 702 (F), 688 (f), 612 (f).

**UV (MeOH)** : 219, 205 nm.

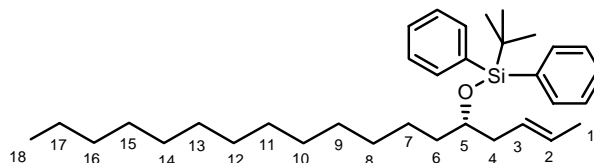
$[\alpha]_D^{25} = +4,0$  ( $c = 1,0$ ,  $CHCl_3$ ).

**Masse (DCI,  $NH_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 508  $[M+H]^+$  (6), 450  $[M-tBu+H]^+$  (73), 199 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{34}H_{54}ONaSi$  529,3842, trouvée 529,3844.

**(-)-(2E,5S)-(1-But-2-ényltétradécyloxy)-tert-butyldiphénylsilane [(-)-34c]**

Obtenu à partir de l'alcool homoallylique (-)-**32** (276 mg, 1,03 mmol) suivant le protocole ci-dessus : 414 mg, 0,82 mmol, 79 %.



$[\alpha]_D^{25} = -4,2$  ( $c = 1,0$ ,  $CHCl_3$ ).

**Masse (DCI,  $NH_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 508  $[M+H]^+$  (10), 450  $[M-tBu+H]^+$  (38), 251 (100).

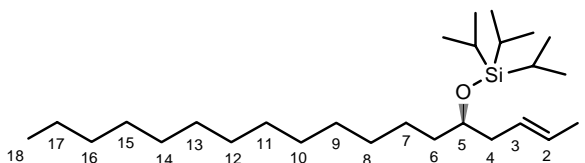
**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{34}H_{54}ONaSi$  529,3842, trouvée 529,3839.

**(+)-(2E,5R)-5-Triisopropylsilyloxyoctadéc-2-ène [(+)-34d]**

Obtenu à partir de l'alcool homoallylique (+)-**32** (82 mg, 0,31 mmol) suivant le *protocole général Ia* (TIPSCI). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane) pour donner l'alcool homoallylique protégé [(+)-**34d**] (226 mg, 0,53 mmol, 71 %) sous forme d'huile incolore.

$C_{27}H_{56}OSi$

$M = 424,8 \text{ g.mol}^{-1}$





**Rf** = 0,86 (cyclohexane)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, 3xH18) ; 1,04-1,07 (m, 21H, 3x-SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 1,20-1,33 (m, 22H, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17) ; 1,37-1,50 (m, 2H, 2xH6) ; 1,65 (dd,  $J$  = 3,6, 1,2 Hz, 3H, 3xH1) ; 2,11-2,23 (m, 2H, 2xH4) ; 3,76-3,83 (m, 1H, H5) ; 5,38-5,50 (m, 2H, H2, H3).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 12,9 (3x-SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 14,4 (C18) ; 18,3 (C1) ; 18,4 (3x-SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 22,9 (C17) ; 25,0 (C7) ; 29,6 (C15) ; 29,9-30,1 ; (C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14) ; 32,2 (C16) ; 36,7 (C6) ; 40,4 (C4) ; 72,7 (C5) ; 127,2 (C3) ; 128,0 (C2).

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3425 (F), 2926 (F), 2849 (F), 2098 (f), 1643 (m), 1463 (m), 1377 (f), 1246 (f), 1106 (m), 1062 (m), 966 (f), 883 (m).

**UV (MeOH)** : 271, 222, 204 nm.

**$[\alpha]_D^{31}$**  = + 5,6 ( $c$  = 0,8, CHCl<sub>3</sub>).

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane)** :  $m/z$  (%) 426 [M+H]<sup>+</sup> (10), 381 [M-iPr]<sup>+</sup> (21), 268 [M+NH<sub>4</sub>-TIPSOH]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>56</sub>ONaSi 447,3998, trouvée 447,3996.

### (-)-(2E,5S)-Benzyloxyoctadéc-2-ène [(-)-34e]

A une solution d'alcool homoallylique (-)-32 (200 mg, 0,74 mmol) dans 5 mL de DMF anhydre est ajouté, à 0°C et sous atmosphère d'argon, une dispersion de NaH dans l'huile à 60 % (36 mg, 1,49 mmol). Après 10 min d'agitation à 0°C, le BnBr (382 mg, 2,23 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après une nuit d'agitation à TA, le milieu est dilué à l'Et<sub>2</sub>O avant d'être quenché par ajout d'une solution saturée de NaCl. Après extraction l'Et<sub>2</sub>O, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est alors distillé afin d'éliminer une impureté non séparable par colonne chromatographique sur gel de silice : le BnOH. La purification du résidu de distillation est enfin effectuée sur gel de silice (cyclohexane puis cyclohexane/AcOEt 99:1) pour donner l'alcool homoallylique protégé (-)-34e (236 mg, 0,66 mmol, 88 %) sous forme d'un liquide légèrement jaune.



C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O

$M$  = 358,6 g.mol<sup>-1</sup>

**Rf** = 0,80 (cyclohexane/AcOEt 95:5)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, 3xH18) ; 1,20-1,35 (m, 22H, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17) ; 1,45-1,55 (m, 2H, 2xH6) ; 1,66 (d,  $J$  = 4,4 Hz, 3H, 3xH1) ; 2,21-2,28 (m, 2H, 2xH4) ; 3,33-3,40 (m, 1H, H5) ; 4,46 (d,  $J$  = 11,6 Hz, 1H, -OCH<sub>2a</sub>-) ; 4,54 (d,  $J$  = 11,6 Hz, 1H, -OCH<sub>2b</sub>-) ; 5,40-5,54 (m, 2H, H2, H3) ; 7,15-7,35 (m, 5H, 2xH2', 2xH3', H4').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 14,3 (C18) ; 18,2 (C1) ; 22,9 (C17) ; 25,6 (C7) ; 29,6 (C15) ; 29,8-30,0 (C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14) ; 32,1 (C16) ; 34,0 (C6) ; 37,2 (C4) ; 71,0 (-OCH<sub>2</sub>-) ; 79,1 (C5) ; 127,3 (C3) ; 127,5 (C2) ; 127,6 (C4') ; 127,9 (2xC2') ; 128,4 (2xC3') ; 139,3 (C1').

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3028 (f), 2925 (F), 2854 (F), 1736 (m), 1603 (f), 1466 (m), 1453 (m), 1378 (f), 1350 (f), 1306 (f), 1261 (f), 1206 (f), 1095 (m), 1069 (m), 1028 (f), 967 (m), 733 (m), 697 (m).

**UV (MeOH)** : 255, 212 nm.

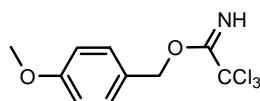
**$[\alpha]_D^{31}$**  = - 11,8 ( $c$  = 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane)** :  $m/z$  (%) 376 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (63), 359 [M+H]<sup>+</sup> (47), 335 (87), 108 (100).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O 358,3236, trouvée 358,3225.

**2,2,2-Trichloroacétimide de 4-méthoxybenzyle [35]**

A une solution de PMBOH (5,0 g, 36,19 mmol) dans 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont ajoutés 50 mL d'une solution aqueuse à 50 % de KOH, le Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> cat. (75 mg) puis, à -10°C et lentement, le trichloroacétonitrile (4,35 mL, 43,42 mmol). Après 0,5 h d'agitation à -10°C et 0,5 h à TA, les phases aqueuse et organique sont séparées. Après extraction de la phase aqueuse au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées au tiers du volume initial. Après filtration sur célite®, le filtrat est concentré sous vide avant une distillation éventuelle.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>NCl<sub>3</sub>M = 388,6 g.mol<sup>-1</sup>Analyses : en accord avec la littérature<sup>248</sup>**(+)-(2E,5R)-(4-Méthoxybenzyloxy)octadéc-2-ène [(+)-34f]**Méthode C1

A une solution d'alcool homoallylique (+)-**32** (263 mg, 0,98 mmol) et de *p*-TsOH (6 mg, 0,03 mmol) dans 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre est ajoutée, à 0°C, le trichloroacétimide **35** (664 mg, 2,35 mmol). Après une nuit d'agitation à TA, 1 éq. supplémentaire de **35** est ajouté. Après 4 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 99:1) pour donner l'alcool homoallylique protégé (+)-**34f** (232 mg, 0,60 mmol, 61 %) sous forme d'huile incolore.

Méthode C2

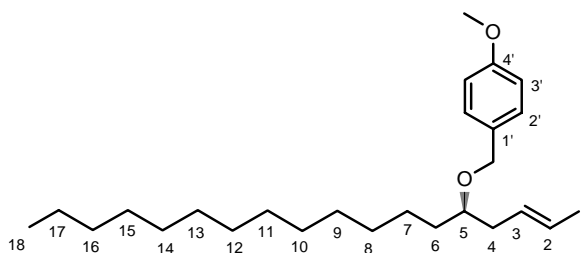
A une solution d'alcool homoallylique (+)-**32** (200 mg, 0,75 mmol) et de CSA (5 mg, 0,02 mmol) dans 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre est ajoutée, à 0°C, le trichloroacétimide **35** (505 mg, 1,79 mmol). Après une nuit d'agitation à TA, le milieu réactionnel est concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 99:1) pour donner l'alcool homoallylique protégé (+)-**34f** (205 mg, 0,53 mmol, 71 %) sous forme d'huile incolore.

Méthode C3

A une solution d'alcool homoallylique (+)-**32** (400 mg, 1,49 mmol) dans 10 mL de DMF anhydre est ajouté, à 0°C et sous atmosphère d'argon, une dispersion de NaH dans l'huile à 60 % (120 mg, 2,98 mmol). Après 10 min d'agitation à 0°C, le PMBBR (599 mg, 2,98 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après une nuit d'agitation à TA, le milieu est dilué à l'Et<sub>2</sub>O avant d'être quenché par ajout d'une solution aqueuse saturée de NaCl. Après extraction à l'Et<sub>2</sub>O, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est alors distillé afin d'éliminer une impureté non séparable par colonne chromatographique sur gel de silice. La purification du résidu de distillation est enfin effectuée sur gel de silice (cyclohexane puis cyclohexane/AcOEt 98:2) pour donner l'alcool homoallylique protégé (+)-**34f** (347 mg, 0,89 mmol, 60 %) sous forme d'une huile incolore.

C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>M = 388,6 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,62 (cyclohexane/AcOEt 9:1)



**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H, 3xH18) ; 1,20-1,32 (m, 22H, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17) ; 1,36-1,52 (m, 2H, 2xH6) ; 1,66 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 3H, 3xH1) ; 2,19-2,25 (m, 2H, 2xH4) ; 3,31-3,38 (m, 1H, H5) ; 3,76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 4,40 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 1H, -OCH<sub>2a-</sub>) ; 4,48 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 1H, -OCH<sub>2b-</sub>) ; 5,41-5,52 (m, 2H, H2, H3) ; 6,86 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H, 2xH3') ; 7,25 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H, 2xH2').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 14,3 (C18) ; 18,2 (C1) ; 22,9 (C17) ; 25,6 (C7) ; 29,6 (C15) ; 29,9-30,0 (C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14) ; 32,1 (C16) ; 34,0 (C6) ; 37,2 (C4) ; 55,4 (-OCH<sub>3</sub>) ; 70,7 (C5) ; 78,8 (-OCH<sub>2-</sub>) ; 113,8 (2xC3') ; 127,3 (C3) ; 127,7 (C2) ; 129,5 (2xC2') ; 131,4 (C1') ; 159,3 (C4').

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 2998 (f), 2925 (F), 2853 (F), 1736 (m), 1613 (m), 1586 (f), 1513 (F), 1465 (m), 1442 (f), 1377 (f), 1350 (f), 1302 (f), 1247 (F), 1174 (m), 1111 (f), 1096 (f), 1038 (m), 968 (f), 847 (f), 821 (m).

**UV (MeOH)** : 277, 227, 204 nm.

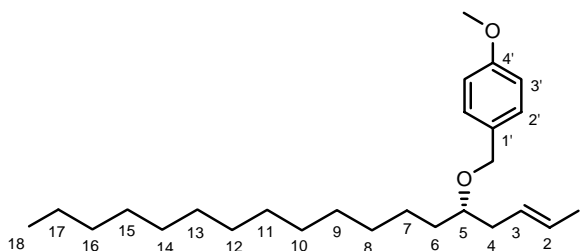
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup>** = + 10,8 ( $c$  = 1,3, CHCl<sub>3</sub>).

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 411 [M+Na]<sup>+</sup> (8), 389 [M+H]<sup>+</sup> (5), 121 (100).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub> 388,3341, trouvée 388,3328.

### (-)-(2E,5R)-(4-Méthoxybenzyloxy)octadéc-2-ène [(-)-34f]

Obtenu à partir de l'alcool homoallylique (-)-32 (200 mg, 0,74 mmol) suivant la *méthode C1* : 156 mg, 0,40 mmol, 54 %.



**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 10,5 ( $c$  = 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

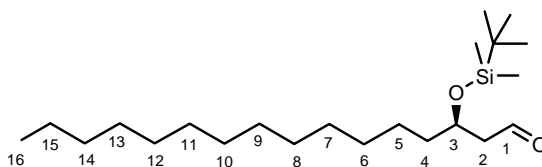
**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane)** :  $m/z$  (%) 406 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (1), 388 [M]<sup>+</sup> (5), 228 (10), 121 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>Na 411,3239, trouvée 411,3244.

### (-)-(R)-3-tert-Butyldiméthylsilyloxyhexadécanal [(-)-25b]

Obtenu à partir de l'alcène (+)-34b (25 mg, 65  $\mu$ mol) suivant le *protocole général IIa*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5) pour donner l'aldéhyde (-)-25b (21 mg, 56  $\mu$ mol, 86 %) sous forme d'huile incolore.

Obtenu à partir de l'alcène (+)-34b (12,7 mg, 33  $\mu$ mol) suivant le *protocole général IIc* : 11,6 mg, 31  $\mu$ mol, 94 %.



C<sub>22</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>Si

M = 370,7 g.mol<sup>-1</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0,60 (cyclohexane/AcOEt 9:1)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,06 (s, 3H, -SiCH<sub>3</sub>) ; 0,07 (s, 3H, -SiCH<sub>3</sub>) ; 0,81-0,93 (m, 12H, 3xH16, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,19-1,35 (m, 22H, 2xH5, 2xH6, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15) ; 1,45-1,56 (m, 2H, 2xH4) ; 2,49 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H, H2a) ; 2,50 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H, H2b) ; 4,12-4,20 (m, 1H, H3) ; 9,80 (dd,  $J$  = 2,4 Hz, 1H, H1).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = -4,5$  ;  $-4,2$  ( $2\times\text{-SiCH}_3$ ) ;  $14,3$  (C16) ;  $18,2$  ( $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ;  $22,9$  (C15) ;  $25,4$  (C5) ;  $26,0$  ( $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ;  $29,6$ - $29,9$  (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13) ;  $32,1$  (C14) ;  $38,1$  (C4) ;  $51,1$  (C2) ;  $68,5$  (C3) ;  $202,7$  (C1).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3442 (F), 2959 (f), 2926 (f), 1638 (m), 1543 (f), 1431 (f), 1363 (f), 1231 (f), 1158 (f).

**UV (MeOH)** : 282, 204 nm.

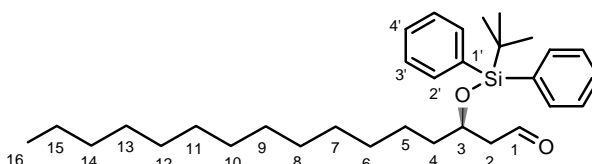
**$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$**  =  $-8,7$  ( $c = 0,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (DCI,  $\text{NH}_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 327 (87), 313 (73)

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{NaSi}+\text{CH}_3\text{OH}$  425,3427, trouvée 425,3435.

### (-)-(R)-3-(tert-Butyldiphénylsilanyloxy)-hexadécanal [(-)-25c]

Obtenu à partir de l'alcène (+)-34c (650 mg, 1,28 mmol) suivant le *protocole général Ila*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 98:2) pour donner l'aldéhyde (-)-25c (532 mg, 1,08 mmol, 84 %) sous forme d'huile incolore.



$\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{Si}$

$M = 494,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,55 (cyclohexane/AcOEt 95:5)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,2$  Hz, 3H, 3xH16) ;  $1,04$  (s, 9H,  $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ;  $1,10$ - $1,33$  (m, 22H, 2xH5, 2xH6, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15) ;  $1,45$ - $1,53$  (m, 2H, 2xH4) ;  $2,47$  (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H, H2a) ;  $2,48$  (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H, H2b) ;  $4,15$ - $4,23$  (m, 1H, H3) ;  $7,35$ - $7,46$  (m, 6H, 4xH3', 2xH4') ;  $7,63$ - $7,69$  (m, 4H, 4xH2') ;  $9,76$  (t,  $J = 2,8$  Hz, 1H, H1).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,3$  (C16) ;  $19,4$  ( $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ;  $22,9$  (C15) ;  $25,1$  (C5) ;  $27,1$  ( $3\times\text{-SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ;  $29,5$ - $29,9$  (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13) ;  $32,1$  (C14) ;  $37,5$  (C4) ;  $50,4$  (C2) ;  $69,5$  (C3) ;  $127,7$  ;  $127,8$  ( $4\times\text{C2}'$ ) ;  $129,9$  ;  $130,0$  ( $2\times\text{C4}'$ ) ;  $133,8$  ;  $134,0$  ( $2\times\text{C1}'$ ) ;  $136,0$  ( $4\times\text{C3}'$ ) ;  $202,1$  (C1).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3427 (f), 3071 (f), 3050 (f), 2999 (f), 2956 (m), 2926 (F), 2855 (F), 1727 (m), 1464 (m), 1427 (m), 1390 (f), 1363 (f), 1111 (F), 1007 (f), 822 (f), 740 (f), 702 (F), 669 (f), 612 (f).

**UV (MeOH)** : 265, 219, 208 nm.

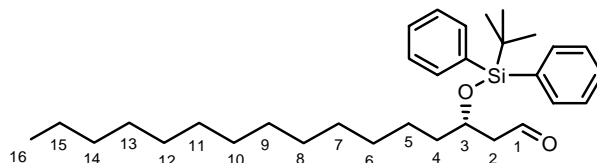
**$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$**  =  $-13,5$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 517,2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (6), 495,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{NaSi}$  517,3478, trouvée 517,3483.

### (+)-(S)-3-(tert-Butyldiphénylsilanyloxy)-hexadécanal [(+)-25c]

Obtenu à partir de l'alcène (-)-34c (380 mg, 0,75 mmol) suivant le protocole ci-dessus : 215 mg, 0,43 mmol, 58 %.



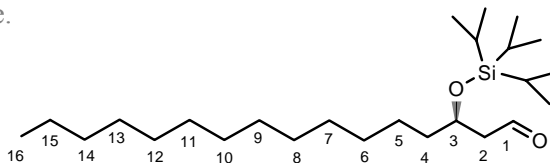
**$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$**  =  $+11,6$  ( $c = 1,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (DCI,  $\text{NH}_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 512  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  (7), 495  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (11), 417 (98), 199 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{NaSi}$  517,3478, trouvée 517,3476.

**(-)-(R)-3-Triisopropylsilyloxyhexadécanal [(-)-25d]**

Obtenu à partir de l'alcène (+)-34d (217 mg, 0,51 mmol) suivant le *protocole général IIa*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 98:2) pour donner l'aldéhyde (-)-25d (163 mg, 0,39 mmol, 77 %) sous forme d'huile incolore.



$C_{25}H_{52}O_2Si$

$M = 412,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,48 (cyclohexane/AcOEt 95:5)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, 3xH16) ; 1,03-1,09 (m, 21H, 3x-SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 1,23-1,35 (m, 22H, 2xH5, 2xH6, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15) ; 1,52-1,67 (m, 2H, 2xH4) ; 2,52 (ddd,  $J = 15,8, 5,4, 3,0$  Hz, 1H, H2a) ; 2,60 (ddd,  $J = 15,8, 5,8, 2,0$  Hz, 1H, H2b) ; 4,28-4,36 (m, 1H, H3) ; 9,87 (dd,  $J = 3,0, 2,0$  Hz, 1H, H1).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 12,7$  (3x-SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 14,3 (C16) ; 18,3 (3x-SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 22,9 (C15) ; 25,2 (C5) ; 29,6-29,9 (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13) ; 32,2 (C14) ; 38,2 (C4) ; 50,7 (C2) ; 68,9 (C3) ; 202,7 (C1).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3484 (m), 2925 (F), 2854 (F), 1727 (m), 1633 (f), 1465 (m), 1364 (f), 1107 (m), 1056 (m), 883 (f).

**UV (MeOH)** : 272, 221, 204 nm.

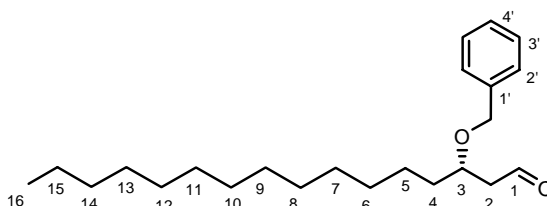
$[\alpha]_D^{31} = -2,1$  ( $c = 0,9$ ,  $CHCl_3$ ).

**Masse (DCI,  $NH_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 413  $[M+H]^+$  (100), 369  $[M-iPr]^+$  (99), 256  $[M+NH_4-TIPSOH]^+$  (60).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{25}H_{52}O_2NaSi$  435,3634, trouvée 435,3629.

**(+)-(S)-3-Benzoyloxyhexadécanal [(+)-25e]**

Obtenu à partir de l'alcène (-)-34e (200 mg, 0,56 mmol) suivant le *protocole général IIa*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane puis cyclohexane/AcOEt 95:5) pour donner l'aldéhyde (+)-25e (162 mg, 0,47 mmol, 84 %) sous forme d'huile incolore.



$C_{23}H_{38}O_2$

$M = 346,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,24 (cyclohexane/AcOEt 95:5)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH16) ; 1,24-1,31 (m, 22H, 2xH5, 2xH6, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15) ; 1,51-1,60 (m, 1H, H4a) ; 1,63-1,72 (m, 1H, H4b) ; 2,55 (ddd,  $J = 16,4, 4,8, 2,4$  Hz, 1H, H2a) ; 2,66 (ddd,  $J = 16,4, 7,2, 2,4$  Hz, 1H, H2b) ; 3,90-3,98 (m, 1H, H3) ; 4,51 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H, -OCH<sub>2a</sub>-) ; 4,55 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H, -OCH<sub>2b</sub>-) ; 7,24-7,35 (m, 5H, 2xH2', 2xH3', H4') ; 9,79 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H, H1).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 14,3$  (C16) ; 22,9 (C15) ; 25,3 (C5) ; 29,6 (C13) ; 29,7-29,8 (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12) ; 32,1 (C14) ; 34,4 (C4) ; 48,5 (C2) ; 71,4 (-OCH<sub>2</sub>-) ; 74,6 (C3) ; 127,9 (C4') ; 128,0 (2xC2') ; 128,6 (2xC3') ; 138,4 (C1') ; 201,9 (C1).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3031 (f), 2925 (F), 2854 (F), 1726 (m), 1693 (f), 1495 (f), 1466 (m), 1454 (m), 1379 (f), 1352 (f), 1276 (f), 1207 (f), 1095 (m), 1068 (m), 1028 (f), 735 (m), 697 (m).

**UV (MeOH)** : 228, 209 nm.

$[\alpha]_D^{31} = +7,8$  ( $c = 1,0$ ,  $CHCl_3$ ).

**Masse (DCI,  $NH_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 364  $[M+NH_4]^+$  (58), 347  $[M+H]^+$  (27), 303 (20), 107 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{23}H_{38}O_2Na$  369,2770, trouvée 369,2756.

**(-)-(R)-3-(4-Méthoxybenzyloxy)-hexadécanal [(-)-25f]**

Obtenu à partir de l'alcène (+)-**34f** (327 mg, 0,84 mmol) suivant le *protocole général IIa*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5 jusque 8:2) pour donner l'aldéhyde (-)-**25f** (247 mg, 0,66 mmol, 78 %) sous forme d'huile incolore.

Obtenu à partir de l'alcène (+)-**34f** (125 mg, 0,32 mmol) suivant le *protocole général IIc* : 116 mg, 0,31 mmol, 96 %.

$C_{24}H_{40}O_3$

$M = 376,6 \text{ g.mol}^{-1}$

**Rf** = 0,46 (cyclohexane/AcOEt 8:2)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH16) ; 1,23-1,37 (m, 22H, 2xH5, 2xH6, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15) ; 1,48-1,58 (m, 1H, H4a) ; 1,62-1,72 (m, 1H, H4b) ; 2,53 (ddd,  $J = 16,0, 3,2, 2,4$  Hz, 1H, H2a) ; 2,64 (ddd,  $J = 16,0, 7,2, 2,4$  Hz, 1H, H2b) ; 3,76 (s, 3H,  $-OCH_3$ ) ; 3,87-3,95 (m, 1H, H3) ; 4,45 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H,  $-OCH_2-$ ) ; 6,85 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, 2xH3') ; 7,22 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, 2xH2') ; 9,75 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H, H1).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 14,3$  (C16) ; 22,9 (C15) ; 25,3 (C5) ; 29,5 (C13) ; 29,8-29,9 (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12) ; 32,1 (C14) ; 34,4 (C4) ; 48,5 (C2) ; 55,4 ( $-OCH_3$ ) ; 71,0 ( $-OCH_2-$ ) ; 74,1 (C3) ; 114,0 (2xC3') ; 129,5 (2xC2') ; 130,5 (C1') ; 159,4 (C4') ; 201,9 (C1).

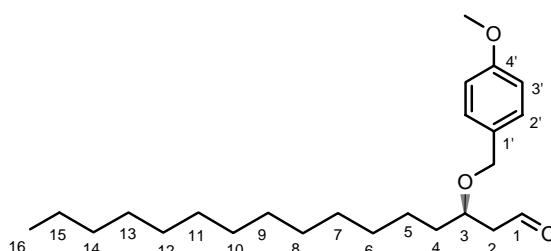
**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 2924 (f), 2853 (m), 1726 (m), 1613 (f), 1514 (m), 1465 (f), 1443 (f), 1349 (f), 1302 (f), 1248 (m), 1173 (f), 1068 (f), 1037 (f), 822 (f).

**UV (MeOH)** : 274, 227, 201 nm.

$[\alpha]_D^{25} = -8,1$  ( $c = 1,0$ ,  $CHCl_3$ ).

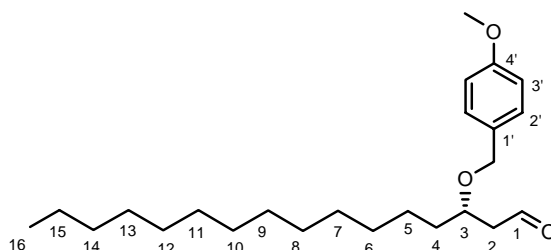
**Masse (ESI-)** :  $m/z$  (%) 255 [M-PMB]<sup>-</sup> (47), 237 (100), 137 [PMBO]<sup>-</sup> (17).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{24}H_{40}O_3$  376,2977, trouvée 376,2983.



**(+)-(S)-3-(4-Méthoxybenzyloxy)-hexadécanal [(+)-25f]**

Obtenu à partir de l'alcène (-)-**34f** (332 mg, 0,88 mmol) suivant le *protocole général IIa* (cf. ci-dessus) : 264 mg, 0,49 mmol, 82 %.



$[\alpha]_D^{25} = +8,8$  ( $c = 1,0$ ,  $CHCl_3$ ).

**Masse (DCI,  $NH_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 394 [M+ $NH_4$ ]<sup>+</sup> (3), 376 [M]<sup>+</sup> (1), 256 (6), 137 (68), 121 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{24}H_{40}O_3Na$  399,2875, trouvée 399,2880.

**(-)-(3R)-Trityloxyhexadécanal [(-)-25g]**

Obtenu à partir de l'alcool (+)-**32** (198 mg, 0,74 mmol) suivant le *protocole général IIb*. La purification est effectuée sur gel d'alumine (cyclohexane) pour donner l'aldéhyde (-)-**25g** (261 mg, 0,52 mmol, 71 %) sous forme d'huile incolore.

 $C_{35}H_{46}O_2$ 
 $M = 498,8 \text{ g.mol}^{-1}$ 
**Rf** = 0,26 (cyclohexane/AcOEt 99:1) sur alumine

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, 3xH16) ; 1,05-1,30 (m, 22H, 2xH5, 2xH6, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15) ; 1,35-1,45 (m, 2H, 2xH4) ; 2,47 (d,  $J$  = 16,4, 4,4, 2,8 Hz, 1H, H2a) ; 2,48 (ddd,  $J$  = 16,4, 6,4, 2,4 Hz, 1H, H2b) ; 3,87-3,93 (m, 1H, H3) ; 7,25-7,35 (m, 9H, 6xH3', 3xH4') ; 7,52 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 6H, 6xH2') ; 9,57 (t,  $J$  = 2,4 Hz, 1H, H1).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 14,3 (C16) ; 22,9 (C15) ; 24,9 (C5) ; 29,6-29,9 (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13) ; 32,1 (C14) ; 35,8 (C4) ; 48,4 (C2) ; 69,9 (C3) 87,3 (C1'') ; 127,3 (3xC4') ; 128,0 (6xC2') ; 129,1 (6xC3') ; 145,0 (3xC1') ; 202,3 (C1).

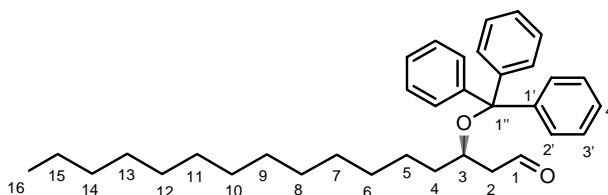
**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3439 (F), 2925 (F), 2853 (F), 1723 (f), 1693 (m), 1643 (m), 1491 (f), 1448 (m), 1220 (f), 1155 (f), 1069 (m), 1026 (m), 759 (F), 746 (F), 705 (F).

**UV (MeOH)** : 257, 225, 212 nm.

$[\alpha]_D^{27} = -12,0$  ( $c$  = 1,1, CHCl<sub>3</sub>).

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane)** :  $m/z$  (%) 499 [M+H]<sup>+</sup> (1), 243 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>Na 521,3396, trouvée 521,3391.

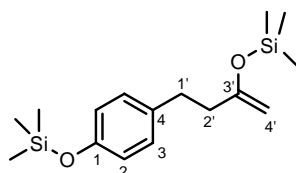
**1-Triméthylsilanyloxy-4-(3-triméthylsilanyloxybut-3-ényl)-benzène [27]**

A une solution de HNiPr<sub>2</sub> (32,8 mL, 0,23 mol) dans 240 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte, sous argon et à 0°C, une solution de *n*-BuLi dans l'hexane (2,5 M, 94,0 mL, 0,23 mol). Après 20 min d'agitation, le milieu réactionnel est refroidi à -78°C puis une solution de 4-hydroxyphénylbutan-2-one commerciale (16,0 g, 97,4 mmol) dans 30 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. Après 20 min d'agitation, le TMSCl (30,8 mL, 0,24 mol) est ajouté lentement : le milieu réactionnel redevient homogène après quelques minutes d'agitation. Après 1,5 h d'agitation, on laisse revenir à TA puis le milieu réactionnel est concentré sous vide avant d'être repris par un minimum de THF et filtré sur coton. Après avoir été reconcentrée, l'huile obtenue est distillée sous vide (10 mm Hg, 130-140°C) au Kugelrohr pour donner le composé **27** (24,1 g, 77,9 mmol, 80 %) sous forme d'un liquide incolore. Le produit obtenu contient 7 % de l'autre régioisomère.

 $C_{16}H_{28}O_2Si_2$ 
 $M = 308,6 \text{ g.mol}^{-1}$ 
**Rf** = 0,71 (cyclohexane/AcOEt 94:6)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,21 ; 0,24 (2s, 18H, 6x-CH<sub>3</sub>) ; 2,30 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2H, 2xH2') ; 2,71 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2H, 2xH1') ; 4,05 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 2H, 2xH4') ; 6,75 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H, 2xH2) ; 7,04 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H, 2xH3).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,3 (6x-CH<sub>3</sub>) ; 32,6 (C1') ; 38,5 (C2') ; 90,2 (C4') ; 119,8 (2xC3) ; 129,2 (2xC2) ; 134,7 (C4) ; 153,1 (C1) ; 158,8 (C3').



**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 2959 (F), 2903 (m), 1654 (m), 1636 (m), 1611 (m), 1511 (F), 1415 (f), 1342 (f), 1292 (m), 1253 (F), 1220 (m), 1169 (m), 1100 (m), 1032 (m), 1014 (m), 1006 (m), 919 (F), 846 (F), 755 (m), 689 (m).

**UV (MeOH) :** 279, 224, 207 nm.

**Masse (DCI,  $\text{NH}_3$  + isobutane) :**  $m/z$  (%) 309  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (39), 293 (25), 179 (100).

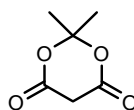
### 2,2-Diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Acide de Meldrum) [39]

A une suspension d'acide malonique (52,15 g, 0,50 mol) dans 60 mL d' $\text{Ac}_2\text{O}$  sont ajoutés, à  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré (1,5 mL) puis l'acétone (40,5 mL, 0,55 mol). Après 6 h d'agitation à  $0^\circ\text{C}$ , le milieu réactionnel est placé 1 nuit au réfrigérateur. Après filtration et rinçage à l'eau froide, le solide est repris par du toluène anhydre et concentré sous vide (3 fois). Après séchage, l'acide de Meldrum **39** (41,90 g, 0,29 mol, 58 %) est obtenu sous forme de solide blanc.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$

$M = 144,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Analyses : en accord avec la littérature<sup>249</sup>



### 5-(1-Hydroxytridécyliène)-2,2-diméthyl-[1,3]dioxane-4,6-dione [36]

A une solution d'acide de Meldrum **39** (10,60 g, 73,5 mmol) dans 70 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, est ajoutée, à  $0^\circ\text{C}$ , la pyridine (14,3 mL). Après 15 min d'agitation, le chlorure de tétradécanoyle (18,16 g, 73,5 mmol) est ajouté goutte à goutte, telle que la température reste inférieure à  $10^\circ\text{C}$ . Après 2 h d'agitation à  $0^\circ\text{C}$  et 1 h à TA, le milieu réactionnel est lavé par 50 mL d'une solution de HCl 2 N puis 2x50 mL d'eau. Après un dernier lavage par une solution aqueuse saturée en NaCl, la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous vide. L'huile obtenue est cristallisée par ajout d'EtOH absolu puis laissée une nuit au réfrigérateur. Le solide est alors filtré puis rincé par de l'EtOH absolu froid avant d'être séché pour donner le composé **36** (21,25 g, 59,9 mmol, 81 %) sous forme d'un solide blanc.

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5$

$M = 354,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,24$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

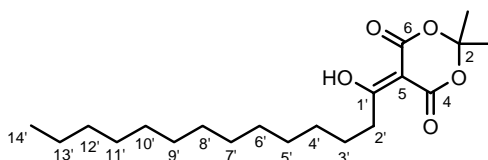
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, 3xH14') ; 1,24-1,43 (m, 20H, 2xH4', 2xH5', 2xH6', 2xH7', 2xH8', 2xH9', 2xH10', 2xH11', 2xH12', 2xH13') ; 1,65-1,72 (m, 2H, 2xH3') ; 1,74 (s, 6H, 2x- $\text{CH}_3$ ) ; 3,07 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, 2xH2').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 14,1$  (C14') ; 22,7 (C13') ; 26,1 (C3') ; 26,8 (2x- $\text{CH}_3$ ) ; 29,2-29,6 (C4', C5', C6', C7', C8', C9', C10', C11') ; 31,9 (C12') ; 35,7 (C2') ; 91,2 (C5) ; 104,7 (C2) ; 160,2 ; 170,6 (C4, C6) ; 198,3 (C1').

**IR  $\nu_{\max}$  (pastille,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 2957 (f), 2917 (F), 2849 (F), 1727 (F), 1650 (m), 1580 (m), 1473 (f), 1464 (f), 1429 (f), 1383 (m), 1346 (f), 1299 (f), 1277 (f), 1265 (f), 1155 (m), 1026 (f), 985 (f), 956 (f), 913 (f), 732 (f).

**UV (MeOH) :** 260, 214 nm.

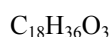
**Masse (FAB+, NBA) :**  $m/z$  (%) 355  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (5), 297 (100).



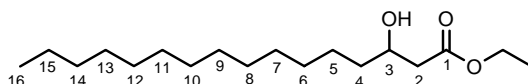


**(±)-3-Hydroxyhexadécanoate d'éthyle [(±)-37]**

Le composé **36** (5,00 g, 14,1 mmol) est dissous dans 100 mL de EtOH absolu puis il est porté 2 h à reflux. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C puis NaBH<sub>4</sub> (644 mg, 17,0 mmol) est ajouté en petites portions. Après 30 min d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl puis par une solution 1 N HCl. Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée de NaCl, rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour donner le β-hydroxyester **(±)-37** (3,23 g, 10,8 mmol, 76 %) sous forme d'un solide blanc.



M = 300,5 g.mol<sup>-1</sup>



Rf = 0,40 (cyclohexane/AcOEt 8:2)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, 3xH16) ; 1,23-1,32 (m, 24H, H5a, 2xH6, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,39-1,46 (m, 3H, H5b, 2xH4) ; 2,40 (dd, *J* = 16,4, 8,8 Hz, 1H, H2a) ; 2,50 (dd, *J* = 16,4, 3,2 Hz, 1H, H2b) ; 3,96-4,04 (m, 1H, H3) ; 4,17 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,3 (C16) ; 14,4 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 22,9 (C15) ; 25,7 (C5) ; 29,6-29,9 (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13) ; 32,1 (C14) ; 36,7 (C4) ; 41,5 (C2) ; 60,9 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 68,2 (C3) ; 173,3 (C1).

**IR ν<sub>max</sub> (pastille, cm<sup>-1</sup>)** : 3458 (m), 2924 (F), 2853 (F), 1731 (F), 1466 (m), 1406 (f), 1374 (m), 1301 (m), 1266 (m), 1183 (F), 1031 (m), 739 (F).

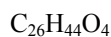
**UV (MeOH)** : 279, 223, 205 nm.

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane)** : *m/z* (%) 301 [M+H]<sup>+</sup> (42), 283 (44), 117 (100).

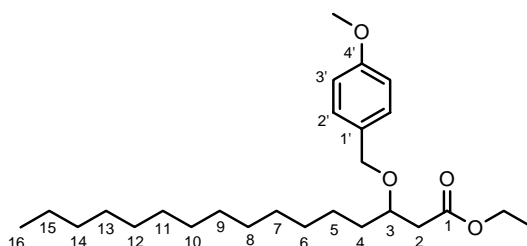
**SMHR (ESI<sup>+</sup>)** : *m/z* calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Na 323,2562, trouvée 323,2552.

**(±)-3-(4-Méthoxybenzyloxy)hexadécanoate d'éthyle [(±)-38f]**

A une solution d'alcool **(±)-37** (1,0 g, 3,33 mmol) et de CSA (80 mg, 0,33 mmol) dans 1,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre est ajoutée, à 0°C, le trichloroacetimidate **35** (2,44 g, 8,66 mmol). Après une nuit d'agitation à TA, le milieu réactionnel est concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 98:2) pour donner l'alcool protégé **(±)-38f** (1,39 g, 3,30 mmol, 99 %) sous forme d'huile incolore.



M = 420,6 g.mol<sup>-1</sup>



Rf = 0,19 (cyclohexane/AcOEt 85:15)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, 3xH16) ; 1,20-1,32 (m, 25H, 2xH5, 2xH6, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,46-1,63 (m, 2H, 2xH4) ; 2,45 (dd, *J* = 15,0, 5,6 Hz, 1H, H2a) ; 2,58 (dd, *J* = 15,0, 7,6 Hz, 1H, H2b) ; 3,78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,82-3,90 (m, 1H, H3) ; 4,13 (dq, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-) ; 6,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, 2xH3') ; 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, 2xH2').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,3 (C16) ; 14,4 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 22,9 (C15) ; 25,4 (C5) ; 29,6-29,9 (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13) ; 32,1 (C14) ; 34,6 (C4) ; 40,2 (C2) ; 55,4 (-OCH<sub>3</sub>) ; 60,1 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 71,4 (C3) ; 76,0 (-OCH<sub>2</sub>-) ; 113,9 (2xC3') ; 129,5 (2xC2') ; 130,9 (C1') ; 159,3 (C4') ; 172,1 (C1).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3524 (m), 2925 (F), 2854 (F), 1736 (F), 1614 (m), 1514 (F), 1466 (m), 1372 (f), 1352 (f), 1302 (m), 1248 (F), 1174 (m), 1094 (m), 1038 (m), 821 (m).

**UV (MeOH) :** 279, 229, 205 nm.

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 864 [ $2\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> (12), 471 [ $\text{M}+\text{K}$ ]<sup>+</sup> (4), 443 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Na}$  443,3137, trouvée 443,3146.

### (±)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-hexadécanoate d'éthyle [(±)-38b]

Obtenu à partir de l'alcool (±)-37 (2,60 g, 8,65 mmol) suivant le *protocole général Ia* (TBDMSCl). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 98:2) pour donner l'alcool protégé (±)-38b (3,54 g, 8,54 mmol, 99 %) sous forme d'huile incolore.

$\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}$

$M = 414,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,18 (cyclohexane/AcOEt 98:2)

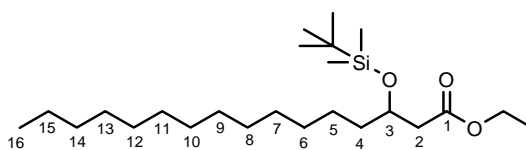
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 0,02$  (s, 3H,  $-\text{SiCH}_3$ ) ;  $0,03$  (s, 3H,  $-\text{SiCH}_3$ ) ;  $0,79$ - $0,92$  (m, 12H, 3xH16,  $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ;  $1,18$ - $1,33$  (m, 25H, 2xH5, 2xH6, 2xH7, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ;  $1,44$ - $1,51$  (m, 2H, 2xH4) ;  $2,34$ - $2,48$  (m, 2H, 2xH2) ;  $4,03$ - $4,18$  (m, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , H3).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = -4,6$  ;  $-4,3$  (2x- $\text{SiCH}_3$ ) ;  $14,3$  (C16) ;  $14,4$  ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ;  $18,2$  ( $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ;  $22,9$  (C15) ;  $25,2$  (C5) ;  $26,0$  ( $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ) ;  $29,6$  (C13) ;  $29,9$ - $30,0$  (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12) ;  $32,2$  (C14) ;  $37,8$  (C4) ;  $42,9$  (C2) ;  $60,4$  ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ;  $69,7$  (C3) ;  $172,1$  (C1).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 2927 (F), 2855 (F), 1740 (F), 1464 (m), 1375 (m), 1311 (f), 1254 (m), 1178 (m), 1095 (m), 1036 (f), 1006 (f), 941 (f), 836 (F), 811 (f), 776 (m).

**UV (MeOH) :** 275, 221, 206 nm.

**SMHR (ESI+) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{NaSi}$  437,3432, trouvée 437,3427.



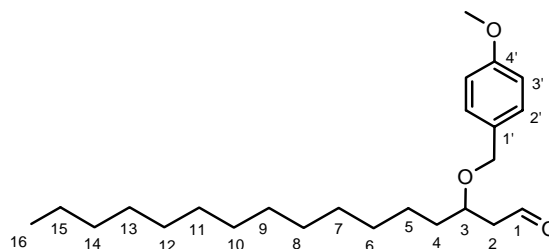
### (±)-3-(4-Méthoxybenzyloxy)-hexadécanal [(±)-25f]

Obtenu à partir de l'ester (±)-38f (1,24 g, 2,95 mmol) suivant le *protocole général III*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5) pour donner l'aldéhyde (±)-25f (883 mg, 2,34 mmol, 80 %) sous forme d'huile incolore.

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3$

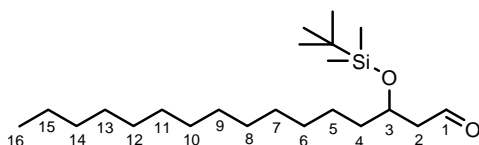
$M = 376,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Analyses *cf.* Énantioériquement pur



### (±)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-hexadécanal [(±)-25b]

Obtenu à partir de l'ester (±)-38b (2,50 g, 6,03 mmol) suivant le *protocole général III*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 98:2 puis 96:4) pour donner l'aldéhyde (±)-25b (1,77 g, 4,77 mmol, 79 %) sous forme d'huile incolore.


 $C_{22}H_{46}O_2Si$ 
 $M = 370,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 
Analyses *cf.* Énantioériquement pur

**(–)-(5*R*,7*R*)-Dihydroxy-1-(4-hydroxyphényl)-icosan-3-one [(–)-23] et  
(+)-(2*S*,4*S*,6*R*)-2-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-6-tetrahydropyran-2,4-diol [(+)-12]**

Obtenus à partir de l'aldéhyde (–)-25b (41 mg, 0,11 mmol) et de l'énolsilane 27 (51 mg, 0,17 mmol) suivant le *protocole général IVa*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2 jusque 6:4) pour donner les composés 1,3-*syn*-diol (–)-23 (11 mg, 0,03 mmol, 24 %) et tetrahydropyran-hémiacétal (+)-12 (23 mg, 0,06 mmol, 49 %) sous forme de solides blancs.

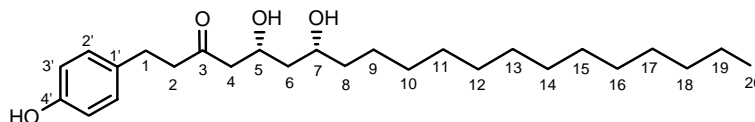
Obtenus à partir de l'aldéhyde (–)-25c (500 mg, 1,01 mmol) suivant le *protocole général IVa* : (–)-23 (149 mg, 0,35 mmol, 35 %) et (+)-12 (149 mg, 0,35 mmol, 35 %).

Obtenus à partir de l'aldéhyde (–)-25d (140 mg, 0,34 mmol) suivant le *protocole général IVa* : (–)-23 (45 mg, 0,11 mmol, 32 %) et (+)-12 (51 mg, 0,12 mmol, 36 %).

Obtenus à partir de l'aldéhyde (–)-25g (48 mg, 0,09 mmol) suivant le *protocole général IVa* : (–)-23 (17 mg, 0,04 mmol, 41 %) et (+)-12 (11 mg, 0,03 mmol, 27 %).

Obtenus à partir de l'aldéhyde (–)-25g (19 mg, 0,04 mmol) suivant le *protocole général IVb* : (–)-23 (8,2 mg, 0,02 mmol, 51 %) et (+)-12 (3,4 mg, 0,01 mmol, 21 %).

Obtenus à partir de l'aldéhyde (–)-25g (20 mg, 0,04 mmol) suivant le *protocole général IVb* modifié : ajout d'anisole (6  $\mu\text{L}$ , 0,05 mmol) à la solution initiale d'aldéhyde dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après purification : (–)-23 (4,9 mg, 0,01 mmol, 29 %) et (+)-12 (6,7 mg, 0,02 mmol, 40 %).

**(–)-23 :**
 $C_{26}H_{44}O_4$ 
 $M = 420,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

Rf = 0,35 (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acétone- $d_6$ ) :**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH20) ; 1,24-1,35 (m, 22H, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18, 2xH19) ; 1,38-1,50 (m, 3H, 2xH8, H6a) ; 1,54-1,59 (m, 1H, H6b) ; 2,56 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, 2xH4) ; 2,73-2,76 (m, 4H, 2xH2, 2xH1) ; 3,74-3,82 (m, 1H, H7) ; 4,22-4,29 (m, 1H, H5) ; 6,73 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, 2xH3') ; 7,03 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, 2xH2').

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :**  $\delta = 0,91$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH20) ; 1,26-1,38 (m, 22H, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18, 2xH19) ; 1,38-1,50 (m, 3H, 2xH8, H6a) ; 1,53-1,58 (m, 1H, H6b) ; 2,58 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H, 2xH4) ; 2,73-2,82 (m, 4H, 2xH2, 2xH1) ; 3,67-3,77 (m, 1H, H7) ; 4,19-4,29 (m, 1H, H5) ; 6,69 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, 2xH3') ; 7,01 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, 2xH2').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, acétone- $d_6$ ) :**  $\delta = 14,4$  (C20) ; 23,4 (C19) ; 26,2 (C9) ; 27,6 (C1) ; 29,3-30,5 (C17, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16) ; 32,7 (C18) ; 39,0 (C8) ; 44,4 (C6) ; 46,0 (C2) ; 51,2 (C4) ; 68,9 (C5) ; 71,8 (C7) ; 116,1 (2xC3') ; 130,1 (2xC2') ; 133,1 (C1') ; 156,5 (C4') ; 209,7 (C3).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :**  $\delta = 14,6$  (C20) ; 23,9 (C19) ; 26,7 (C9) ; 29,9 (C1) ; 30,6-30,9 (C17, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16) ; 33,2 (C18) ; 38,8 (C8) ; 44,9 (C6) ; 46,6 (C2) ; 51,3 (C4) ; 68,0 (C5) ; 71,2 (C7) ; 116,3 (2xC3') ; 130,4 (2xC2') ; 133,4 (C1') ; 156,8 (C4') ; 211,9 (C3).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (pastille,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3477 (m), 3388 (m), 2955 (f), 2918 (F), 2848 (F), 1703 (f), 1682 (m), 1518 (m), 1470 (m), 1427 (f), 1407 (f), 1383 (f), 1315 (f), 1247 (f), 1134 (f), 1120 (m), 1087 (f), 815 (m).

UV (MeOH) : 280, 225, 204 nm.

$[\alpha]_D^{25} = -3,2$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Masse (ESI+) :  $m/z$  (%) 443  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 421  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (4), 107 (56).

SMHR (ESI+) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Na}$  443,3137, trouvée 443,3134.

(+)-12 :

$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4$

$M = 420,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf = 0,24 (cyclohexane/AcOEt 5:5)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acétone- $d_6$ ) :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH20) ; 1,02-1,11 (m, 1H, H6a) ; 1,22-1,36 (m, 23H, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18, 2xH19, H4a) ; 1,40-1,50 (m, 2H, 2xH8) ; 1,83-1,93 (m, 3H, 2xH2, H6b) ; 2,01-2,07 (m, 1H, H4b) ; 2,64-2,71 (m, 2H, 2xH1) ; 3,85-3,93 (m, 1H, H7) ; 4,02-4,11 (m, 1H, H5) ; 6,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3') ; 7,03 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2').

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta = 0,90$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH20) ; 1,03-1,13 (m, 1H, H6a) ; 1,24-1,38 (m, 23H, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18, 2xH19, H4a) ; 1,39-1,58 (m, 2H, 2xH8) ; 1,82-1,96 (m, 3H, 2xH2, H6b) ; 2,01-2,08 (m, 1H, H4b) ; 2,61-2,68 (m, 2H, 2xH1) ; 3,85-3,93 (m, 1H, H7) ; 3,99-4,09 (m, 1H, H5) ; 6,69 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, 2xH3') ; 7,01 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, 2xH2').

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, acétone- $d_6$ ) :  $\delta = 14,4$  (C20) ; 23,4 (C19) ; 26,6 (C9) ; 29,3-30,5 (C1, C17, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16) ; 32,7 (C18) ; 37,0 (C8) ; 42,5 (C6) ; 44,0 (C4) ; 46,5 (C2) ; 65,2 (C5) ; 69,1 (C7) ; 98,4 (C3) ; 116,1 (2xC3') ; 130,1 (2xC2') ; 134,3 (C1') ; 156,3 (C4').

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta = 14,6$  (C20) ; 23,9 (C19) ; 26,8 (C9) ; 30,2 (C1) ; 30,6-30,9 (C17, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16) ; 33,2 (C18) ; 37,2 (C8) ; 42,1 (C6) ; 43,6 (C4) ; 46,6 (C2) ; 65,9 (C5) ; 69,9 (C7) ; 99,0 (C3) ; 116,3 (2xC3') ; 130,4 (2xC2') ; 134,6 (C1') ; 156,5 (C4').

IR  $\nu_{\text{max}}$  (pastille,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3349 (m), 2954 (f), 2917 (F), 2849 (F), 1707 (f), 1688 (f), 1612 (f), 1600 (f), 1516 (m), 1468 (m), 1451 (m), 1411 (f), 1378 (f), 1355 (f), 1247 (m), 1114 (f), 1103 (f), 1073 (f), 1045 (f), 823 (m).

UV (MeOH) : 280, 225, 206 nm.

$[\alpha]_D^{25} = +6,7$  ( $c = 1,0$ , EtOH).

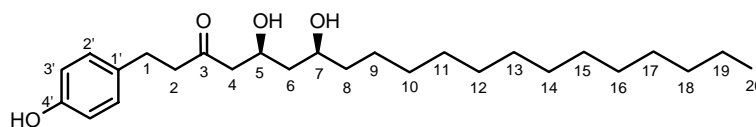
Masse (ESI+) :  $m/z$  (%) 443  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 421  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (1), 107 (94).

SMHR (ESI+) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Na}$  443,3137, trouvée 443,3141.

(+)-(5*S*,7*S*)-Dihydroxy-1-(4-hydroxyphényl)-icosan-3-one [(+)-23] et  
 (-)-(2*R*,4*R*,6*S*)-2-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-6-tetrahydropyran-2,4-diol [(-)-12]

Obtenus à partir de l'aldéhyde (+)-25c (200 mg, 0,40 mmol) suivant le *protocole général IVa* : (+)-23 (35 mg, 0,08 mmol, 21 %) et (-)-12 (41 mg, 0,10 mmol, 24 %).

(+)-23 :

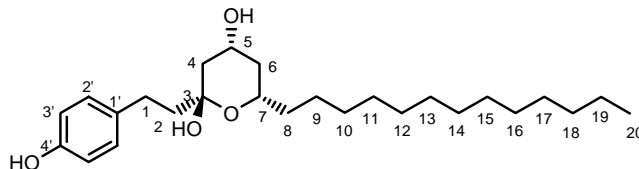


$[\alpha]_D^{25} = +3,0$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Masse (ESI+) :  $m/z$  (%) 459  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (9), 443  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100).

SMHR (ESI+) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Na}$  443,3137, trouvée 443,3132.

(-)-12 :

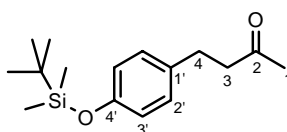

 $[\alpha]_D^{25} = -6,8$  ( $c = 1,0$ , EtOH).

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 459  $[M+K]^+$  (7), 443  $[M+Na]^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{26}H_{44}O_4Na$  443,3137, trouvée 443,3136.

#### 4-[4-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-phényl]-butan-2-one [40]

Obtenu à partir de la 4-hydroxyphénylbutan-2-one commerciale (500 mg, 3,05 mmol) suivant le *protocole général Ib*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 6:4) pour donner le composé **40** (800 mg, 2,87 mmol, 94 %) sous forme d'huile incolore.

 $C_{16}H_{26}O_2Si$ 
 $M = 278,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 
**Rf** = 0,66 (cyclohexane/EtOAc 6:4)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,18$  (s, 6H, 2x-Si $CH_3$ ) ; 0,98 (s, 9H, -SiC( $CH_3$ ) $_3$ ) ; 2,12 (s, 3H, 3xH1) ; 2,71 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, 2xH3) ; 2,82 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, 2xH4) ; 6,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, 2xH3') ; 7,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, H2').

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = -4,5$  (2x-Si $CH_3$ ) ; 18,1 (-SiC( $CH_3$ ) $_3$ -) ; 25,7 (-SiC( $CH_3$ ) $_3$ ) ; 29,0 (C1) ; 30,1 (C4) ; 45,4 (C3) ; 120,0 (2xC3') ; 129,1 (2xC2') ; 133,6 (C1') ; 153,8 (C4') ; 208,1 (C2).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 2956 (m), 2931 (m), 2895 (m), 2859 (m), 1718 (F), 1610 (m), 1510 (F), 1472 (m), 1464 (m), 1409 (f), 1362 (m), 1257 (F), 1169 (m), 1160 (m), 1090 (f), 1012 (f), 917 (F), 840 (F), 826 (F), 811 (m), 781 (F).

**UV (MeOH)** : 274, 223, 206 nm.

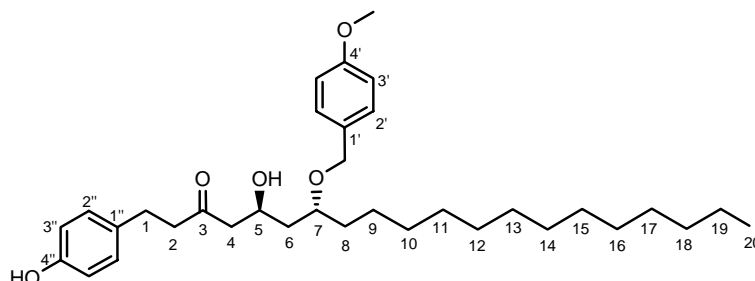
**Masse (IE)** :  $m/z$  (%) 278  $[M]^+$  (50), 221 (65), 115 (100).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{16}H_{26}O_2Si$  278,1702, trouvée 278,1701.

#### (-)-(5*S*,7*R*)-5-Hydroxy-1-(4-hydroxyphényl)-7-(4-méthoxybenzyloxy)-icosan-3-one [(-)-28f]

Obtenu à partir de l'aldéhyde (-)-**25f** (253 mg, 0,82 mmol) et de l'énolsilane **27** (380 mg, 1,23 mmol) suivant le *protocole général IVa*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/Et $_2$ O 9:1 jusque 5:5) pour donner le composé (-)-**28f** (236 mg, 0,44 mmol, 65 %) sous forme d'huile incolore.

Obtenu à partir de l'aldéhyde (-)-**25f** (127 mg, 0,34 mmol) suivant le *protocole général IVa* modifié : utilisation  $TrBF_4$  (134 mg, 0,41 mmol) comme acide de Lewis. Après purification : (-)-**28f** (85 mg, 0,16 mmol, 47 %).


 $C_{34}H_{52}O_5$ 
 $M = 540,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 
**Rf** = 0,10 (cyclohexane/éther 6:4)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH20) ; 1,22-1,34 (m, 22H, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18, 2xH19) ; 1,44-1,56 (m, 2H, H8a, H6a) ; 1,58-1,69 (m, 2H, H8b, H6b) ; 2,47 (dd,  $J = 16,8, 4,0$  Hz, 1H, H4a) ; 2,53 (dd,  $J = 16,8, 8,0$  Hz, 1H, H4b) ; 2,65 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H, 2xH2) ; 2,77 (t,  $J =$

7,2 Hz, 2H, 2xH1) ; 3,63-3,71 (m, 1H, H7) ; 3,77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 4,29-4,36 (m, 1H, H5) ; 4,41 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, -OCH<sub>2a-</sub>) ; 4,51 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, -OCH<sub>2b-</sub>) ; 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, 2xH3'') ; 6,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, 2xH3') ; 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, 2xH2'') ; 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, 2xH2').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,3 (C20) ; 22,9 (C19) ; 25,4 (C9) ; 28,8 (C1) ; 29,5 (C17) ; 29,8-30,0 (C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16) ; 32,1 (C18) ; 33,9 (C8) ; 40,3 (C6) ; 45,5 (C2) ; 49,9 (C4) ; 55,4 (-OCH<sub>3</sub>) ; 65,4 (C5) ; 71,3 (-OCH<sub>2-</sub>) ; 76,4 (C7) ; 114,1 (2xC3') ; 115,6 (2xC3'') ; 129,4 (2xC2') ; 129,8 (2xC2'') ; 130,6 (C1') ; 132,5 (C1'') ; 154,6 (C4'') ; 159,4 (C4') ; 211,2 (C3).

**IR v<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3398 (m), 2924 (F), 2853 (m), 1705 (f), 1613 (f), 1515 (m), 1464 (f), 1364 (f), 1302 (f), 1248 (m), 1173 (f), 1071 (f), 1037 (f), 822 (f).

**UV (MeOH)** : 276, 226, 201 nm.

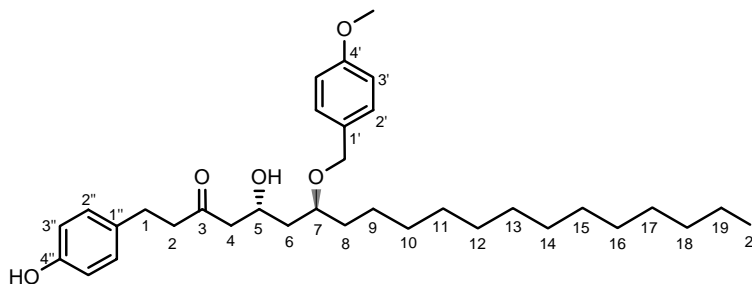
**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 5,1 (*c* = 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

**Masse (FAB+, NBA)** : *m/z* (%) 563 [M+Na]<sup>+</sup> (2), 121 (100), 107 (28).

**SMHR (ESI+)** : *m/z* calculée pour C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>Na 563,3712, trouvée 563,3707.

### (+)-(5*R*,7*S*)-5-Hydroxy-1-(4-hydroxyphényl)-7-(4-méthoxybenzyloxy)-icosan-3-one [(+)-28f]

Obtenu à partir de l'aldéhyde (+)-25f (264 mg, 0,70 mmol) suivant le protocole ci-dessus (AL = BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>) : 217 mg, 0,40 mmol, 57 %.



**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 5,0 (*c* = 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

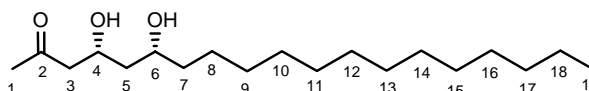
**Masse (ESI+)** : *m/z* (%) 1104 [2M+Na]<sup>+</sup> (19), 579 [M+K]<sup>+</sup> (2), 563 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 121 (100), 107 (28).

**SMHR (ESI+)** : *m/z* calculée pour C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>Na 563,3712, trouvée 563,3710.

### (+)-(4*R*,6*R*)-4,6-Dihydroxynonadéc-2-one [(+)-42a] et (+)-(2*S*,4*S*,6*R*)-2-Méthyl-6-tridécyltetrahydropyran-2,4-diol [(+)-43a]

Obtenus à partir de l'aldéhyde (-)-25g (100 mg, 0,20 mmol) suivant le *protocole général IVb* mais sans traitement par TBAF. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner les composés 1,3-*syn*-diol (+)-42a (17,1 mg, 0,05 mmol, 27 %) et tetrahydropyran-hémiacétal (+)-43a (10,9 mg, 0,03 mmol, 17 %) sous forme d'huile incolore et de solide blanc respectivement.

(+)-42a :



C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>

*M* = 314,5 g.mol<sup>-1</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0,34 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** : δ = 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, 3xH19) ; 1,27-1,34 (m, 25H, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18, 3xH1) ; 1,35-1,55 (m, 3H, H5a, 2xH7) ; 1,60-1,66 (m, 1H, H3a) ; 1,69-1,77 (m, 1H, H5b) ; 1,85-1,91 (m, 1H, H3b) ; 4,09-4,19 (m, 2H, H6, H4).

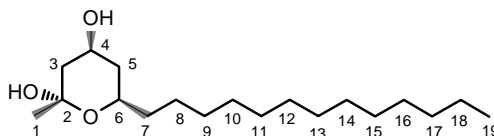
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** : δ = 14,6 (C19) ; 23,9 (C1, C18) ; 26,6 (C8) ; 29,6 (C16) ; 30,6-30,9 (C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15) ; 33,2 (C17) ; 37,2 (C7) ; 38,7 (C5) ; 40,9 (C3) ; 65,7 (C6) ; 66,6 (C4) ; 210,7 (C2).

**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3405 (m), 2919 (F), 2850 (F), 1468 (f), 1038 (f), 941 (f).

**UV** (MeOH) : 272, 220, 203 nm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +23,5$  ( $c = 0,5$ , EtOH).

**(+)-43a** :



$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3$

$M = 314,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,16 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta = 0,89$  (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, 3xH19) ; 0,97-1,07 (m, 1H, H5a) ; 1,20-1,34 (m, 23H, H3a, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18) ; 1,36 (s, 3H, 3xH1) ; 1,39-1,53 (m, 2H, 2xH7) ; 1,86-1,93 (m, 1H, H5b) ; 2,01 (ddd,  $J = 12,4, 4,8, 2,0$  Hz, 1H, H3b) ; 3,39-3,87 (m, 1H, H6) ; 3,93-4,03 (m, 1H, H4).

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta = 14,6$  (C19) ; 23,9 (C1, C18) ; 26,8 (C8) ; 30,4 (C16) ; 30,6-30,9 (C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15) ; 33,2 (C17) ; 37,2 (C7) ; 41,8 (C5) ; 45,6 (C3) ; 65,8 (C4) ; 70,0 (C6) ; 97,7 (C2).

**IR**  $\nu_{\max}$  (pastille,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3424 (F), 2923 (f), 2852 (f), 1639 (m).

**UV** (MeOH) : 282, 226, 201 nm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +41,2$  ( $c = 0,2$ , EtOH).

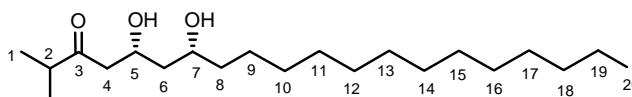
**SMHR** (ESI+) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$  337,2719, trouvée 337,2709.

**(+)-(5R,7R)-5,7-Dihydroxy-2-méthoxyicosan-3-one [(+)-42b] et  
(+)-(5S,7R)-5,7-Dihydroxy-2-méthoxyicosan-3-one [(+)-43b]**

Obtenues à partir de l'aldéhyde (–)-25g (200 mg, 0,40 mmol) suivant le *protocole général IVb* mais sans traitement par TBAF. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour donner les diols 1,3-*syn* (+)-42b (40,7 mg, 0,12 mmol, 30 %) et 1,3-*anti* (+)-43b (19,1 mg, 0,06 mmol, 14 %) sous forme d'huiles incolores.

(+)-43b obtenue à partir de l'aldéhyde (–)-25b (37,5 mg, 0,10 mmol) suivant le *protocole général IVa* : (+)-43b (17 mg, 0,05 mmol, 49 %).

**(+)-42b** :



$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_3$

$M = 342,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,33 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta = 0,90$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H, 3xH20) ; 1,07 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H,  $-(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)$ ) ; 1,08 (d,  $J = 1,6$  Hz, 3H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ) ; 1,24-1,38 (m, 22H, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18, 2xH19) ; 1,39-1,50 (m, 2H, 2xH8) ; 1,55-1,60 (m, 1H, H6a) ; 1,61-1,77 (m, 2H, H4a, H6b) ; 2,60-2,72 (m, 2H, H4b, H2) ; 3,69-3,80 (m, 1H, H7) ; 4,19-4,28 (m, 1H, H5).

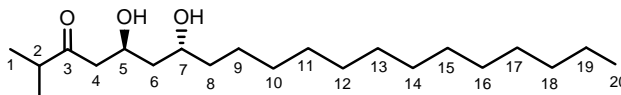
**RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta = 14,6$  (C20) ; 18,5 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 23,9 (C19) ; 26,7 (C9) ; 30,7 (C17) ; 30,8-31,0 (C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16) ; 33,3 (C18) ; 38,8 (C8) ; 42,5 (C2) ; 44,9 (C6) ; 48,5 (C4) ; 68,0 (C5) ; 71,3 (C7) ; 216,0 (C3).

**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3501 (m), 2922 (F), 2851 (F), 1710 (f), 1468 (f).

**UV** (MeOH) : 269, 205 nm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +1,7$  ( $c = 1,2$ , EtOH).

**SMHR** (ESI+) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Na}$  365,3032, trouvée 365,3028.

**(+)-43b :** $C_{21}H_{42}O_3$  $M = 342,5 \text{ g.mol}^{-1}$  $R_f = 0,28$  (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ) :**  $\delta = 0,90$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H, 3xH20) ; 1,07 ; 1,08 (2s, 6H,  $-CH(CH_3)_2$ ) ; 1,23-1,36 (m, 22H, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18, 2xH19) ; 1,39-1,48 (m, 3H, 2xH8, H6a) ; 1,50-1,58 (m, 1H, H6b) ; 2,58 (dd,  $J = 16,4, 4,4$  Hz, 1H, H4a) ; 2,62-2,74 (m, 2H, H2, H4b) ; 3,72-3,80 (m, 1H, H7) ; 4,25-4,34 (m, 1H, H5).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CD_3OD$ ) :**  $\delta = 14,6$  (C20) ; 18,4 ( $-CH(CH_3)_2$ ) ; 23,9 (C19) ; 26,9 (C9) ; 30,7 (C17) ; 30,8-31,0 (C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16) ; 33,2 (C18) ; 39,3 (C8) ; 42,5 (C2) ; 45,5 (C6) ; 48,5 (C4) ; 66,1 (C5) ; 69,2 (C7) ; 216,0 (C3).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ ) :** 3443 (F), 2957 (f), 2919 (m), 2850 (f), 1644 (m), 1468 (f).

**UV (MeOH) :** 274, 222, 205 nm.

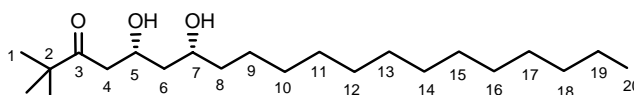
$[\alpha]_D^{27} = +4,3$  ( $c = 0,2$ , EtOH).

**SMHR (ESI+) :**  $m/z$  calculée pour  $C_{21}H_{42}O_3Na$  365,3032, trouvée 365,3027.

**(+)-(5R,7R)-5,7-Dihydroxy-2,2-diméthoxyisocan-3-one [(+)-42c] et  
(+)-(5S,7R)-5,7-Dihydroxy-2,2-diméthoxyisocan-3-one [(+)-43c]**

Obtenues à partir de l'aldéhyde (–)-25g (150 mg, 0,30 mmol) suivant le *protocole général IVb* mais sans traitement par TBAF. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1 jusque 8:2) pour donner les diols 1,3-*syn* (+)-42c (30,0 mg, 0,08 mmol, 28 %) et 1,3-*anti* (+)-43c (22,5 mg, 0,06 mmol, 21 %) sous forme d'huiles incolores.

(+)-43c obtenu à partir de l'aldéhyde (–)-25b (37,5 mg, 0,10 mmol) suivant le *protocole général IVa* : (+)-43c (18 mg, 0,05 mmol, 50 %).

**(+)-42c :** $C_{22}H_{44}O_3$  $M = 356,6 \text{ g.mol}^{-1}$  $R_f = 0,38$  (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ) :**  $\delta = 0,92$  (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, 3xH20) ; 0,96 (s, 3H,  $-CH_3$ ) ; 1,16 (s, 6H, 2x- $CH_3$ ) ; 1,27-1,38 (m, 22H, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18, 2xH19) ; 1,40-1,53 (m, 2H, 2xH8) ; 1,57-1,63 (m, 1H, H6a) ; 1,64-1,80 (m, 1H, H6b) ; 2,65 (dd,  $J = 17,2, 4,8$  Hz, 1H, H4a) ; 2,79 (dd,  $J = 17,2, 7,6$  Hz, 1H, H4b) ; 3,73-3,82 (m, 1H, H7) ; 4,22-4,31 (m, 1H, H5).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CD_3OD$ ) :**  $\delta = 14,6$  (C20) ; 23,9 (C19) ; 26,7 ( $-C(CH_3)_3$ ) ; 30,6 (C17) ; 30,8-31,0 (C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16) ; 33,2 (C18) ; 38,7 (C8) ; 44,7 (C2) ; 45,2 ; 45,3 (C6, C4) ; 67,9 (C5) ; 71,3 (C7) ; 216,8 (C3).

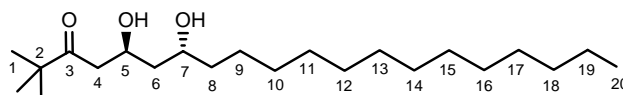
**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ ) :** 3700 (m), 2924 (F), 2854 (F), 1716 (m), 1699 (m), 1464 (m).

**UV (MeOH) :** 274, 223, 205 nm.

$[\alpha]_D^{29} = +1,6$  ( $c = 0,3$ , EtOH).

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 395  $[M+K]^+$  (4), 379  $[M+Na]^+$  (100).

**SMHR (ESI+) :**  $m/z$  calculée pour  $C_{22}H_{44}O_3Na$  379,3188, trouvée 379,3189.

**(+)-43c :** $C_{22}H_{44}O_3$  $M = 356,6 \text{ g.mol}^{-1}$



**Rf** = 0,33 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** :  $\delta$  = 0,91 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, 3xH<sub>20</sub>) ; 0,97 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 1,14 (s, 6H, 2x-CH<sub>3</sub>) ; 1,28-1,38 (m, 22H, 2xH<sub>9</sub>, 2xH<sub>10</sub>, 2xH<sub>11</sub>, 2xH<sub>12</sub>, 2xH<sub>13</sub>, 2xH<sub>14</sub>, 2xH<sub>15</sub>, 2xH<sub>16</sub>, 2xH<sub>17</sub>, 2xH<sub>18</sub>, 2xH<sub>19</sub>) ; 1,42-1,51 (m, 3H, 2xH<sub>8</sub>, H<sub>6a</sub>) ; 1,53-1,60 (m, 1H, H<sub>6b</sub>) ; 2,59 (dd,  $J$  = 17,0, 4,0 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>) ; 2,81 (dd,  $J$  = 17,0, 8,0 Hz, 1H, H<sub>4b</sub>) ; 3,75-3,84 (m, 1H, H<sub>7</sub>) ; 4,30-4,37 (m, 1H, H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** :  $\delta$  = 14,6 (C<sub>20</sub>) ; 23,9 (C<sub>19</sub>) ; 26,7 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 26,9 (C<sub>9</sub>) ; 30,6 (C<sub>17</sub>) ; 30,8-31,0 (C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>) ; 33,2 (C<sub>18</sub>) ; 39,2 (C<sub>8</sub>) ; 45,3 (C<sub>2</sub>) ; 45,6 (C<sub>6</sub>) ; 48,5 (C<sub>4</sub>) ; 66,0 (C<sub>5</sub>) ; 69,3 (C<sub>7</sub>) ; 217,8 (C<sub>3</sub>).

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3444 (F), 2956 (f), 2924 (f), 2853 (f), 1645 (m), 1464 (f).

**UV (MeOH)** : 274, 205 nm.

**$[\alpha]_D^{29}$**  = + 0,9 ( $c$  = 0,6, EtOH).

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 395 [M+K]<sup>+</sup> (7), 379 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>Na 379,3188, trouvée 379,3187.

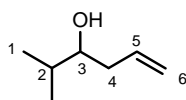
### (±)-2-Méthylhex-5-èn-3-ol [(±)-44]

Une solution de bromure d'allyle (9,19 g, 75,96 mmol) dans 150 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre est ajoutée goutte à goutte dans un ballon tricol contenant le magnésium (2,46 g, 101,19 mmol). Quelques gouttes de 1,2-dibromoéthane sont éventuellement additionnées initialement au milieu réactionnel pour faire démarrer la réaction. Après 1 h d'agitation à TA, une solution d'isobutyraldéhyde (3,65 g, 50,62 mmol) dans 30 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre est ajoutée lentement à 0°C. Après 2 h d'agitation à TA, la réaction est quenchée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl. Après dilution par H<sub>2</sub>O et extraction à l'Et<sub>2</sub>O, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée par distillation (90-95°C à 40 mm Hg) pour donner l'alcool homoallylique (±)-44 (4,17 g, 36,52 mmol, 72 %) sous forme de liquide incolore.

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O

M = 114,2 g.mol<sup>-1</sup>

Analyses : en accord avec la littérature<sup>250</sup>



### (±)-4-Méthyl-3-trityloxy-pentanal [(±)-45]

Obtenu à partir de l'alcool (±)-44 (250 mg, 2,19 mmol) suivant le *protocole général Iib*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane puis cyclohexane/AcOEt 98:2) pour donner l'aldéhyde (±)-45 (401 mg, 1,11 mmol, 51 %) sous forme d'huile incolore.

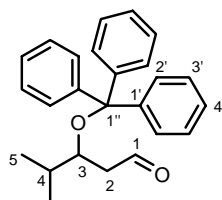
C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>

M = 358,5 g.mol<sup>-1</sup>

**Rf** = 0,34 (cyclohexane/AcOEt 94:6)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,70 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 0,93 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 2,21-2,24 (m, 2H, 2xH<sub>2</sub>) ; 3,78-3,81 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 7,14-7,35 (m, 9H, 6xH<sub>3'</sub>, 3xH<sub>4'</sub>) ; 7,43-7,56 (m, 6H, 6xH<sub>2'</sub>) ; 9,38 (t,  $J$  = 1,8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 17,1 (-CH<sub>3</sub>) ; 18,6 (-CH<sub>3</sub>) ; 32,4 (C<sub>4</sub>) ; 45,2 (C<sub>2</sub>) ; 73,2 (C<sub>3</sub>) ; 87,1 (C<sub>1''</sub>) ; 127,0 (3xC<sub>4'</sub>) ; 128,0 (6xC<sub>2'</sub>) ; 129,5 (6xC<sub>3'</sub>) ; 145,1 (3xC<sub>1'</sub>) ; 202,1 (C<sub>1</sub>).



**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3426 (F), 2962 (m), 1723 (F), 1644 (m), 1491 (m), 1448 (m), 1065 (m), 1026 (m), 765 (m), 706 (F), 632 (m).

**UV (MeOH)** : 255, 223, 209 nm.

**(+)-(4S,6R)-Nonadec-1-ène-4,6-diol [(+)-46] et  
(-)-(4R,6R)-Nonadec-1-ène-4,6-diol [(−)-47]**

Méthode D1

A une solution d'aldéhyde (−)-25g (49,2 mg, 99  $\mu\text{mol}$ ) et d'allyltriméthylsilane (24  $\mu\text{L}$ , 150  $\mu\text{mol}$ ) dans 1,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, est ajouté, à  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (25  $\mu\text{L}$ , 201  $\mu\text{mol}$ ). Après 15 min d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , le milieu réactionnel est agité 3 h à TA avant d'être quenché par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . Le milieu réactionnel est alors extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis il est concentré sous vide. La purification est effectuée sur colonne de silice (cyclohexane/EtOAc 9:1) pour donner les composés (+)-46 (5,6 mg, 19  $\mu\text{mol}$ , 19 %) et (−)-47 (11,8 mg, 40  $\mu\text{mol}$ , 39 %) sous forme d'huiles incolores.

Méthode D2

A une solution d'aldéhyde (−)-25g (48,5 mg, 97  $\mu\text{mol}$ ) dans 1,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, est ajouté, à  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (25  $\mu\text{L}$ , 201  $\mu\text{mol}$ ). Après 15 min d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , l'allyltriméthylsilane (24  $\mu\text{L}$ , 150  $\mu\text{mol}$ ) est ajouté lentement. L'agitation est poursuivie 10 min à  $-78^\circ\text{C}$  puis 3 h à TA. Après traitement et purification : (+)-46 (8,7 mg, 29  $\mu\text{mol}$ , 30 %) et (−)-47 (9,3 mg, 31  $\mu\text{mol}$ , 32 %).

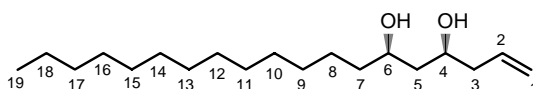
Méthode D3

A une solution d'aldéhyde (−)-25g (50 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) et d'allyltributylstannane (34  $\mu\text{L}$ , 110  $\mu\text{mol}$ ) dans 1,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, est ajouté, à  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (30  $\mu\text{L}$ , 221  $\mu\text{mol}$ ). Après 15 min d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , le milieu réactionnel est agité une nuit à TA. Après traitement et purification : (+)-46 (8,9 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 30 %) et (−)-47 (10,5 mg, 35  $\mu\text{mol}$ , 35 %).

Méthode D4

A une solution d'aldéhyde (−)-25g (50 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) dans 1,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, est ajouté, à  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (30  $\mu\text{L}$ , 221  $\mu\text{mol}$ ). Après 15 min d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , l'allyltributylstannane (34  $\mu\text{L}$ , 110  $\mu\text{mol}$ ) est ajouté lentement. L'agitation est poursuivie 10 min à  $-78^\circ\text{C}$  puis une nuit à TA. Après traitement et purification : (+)-46 (10,5 mg, 35  $\mu\text{mol}$ , 35 %) et (−)-47 (10,8 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 36 %).

(+)-46 :



$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2$

$M = 298,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,39 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH19) ; 1,20-1,36 (m, 22H, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18) ; 1,36-1,54 (m, 3H, H5a, 2xH7) ; 1,61-1,65 (m, 1H, H5b) ; 2,17-2,32 (m, 2H, 2xH3) ; 3,83-3,96 (m, 2H, H6, H4) ; 5,12 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H, H1a) ; 5,16 (s, 1H, H1b) ; 5,76-5,88 (m, 1H, H2).

**RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 14,4$  (C19) ; 22,9 (C18) ; 25,6 (C8) ; 29,6 (C16) ; 29,9 (C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15) ; 32,2 (C17) ; 38,4 (C7) ; 42,6 (C5) ; 42,8 (C3) ; 72,2 (C4) ; 73,2 (C6) ; 118,6 (C1) ; 134,5 (C2).

**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3446 (F), 2925 (m), 2854 (f), 1647 (F).

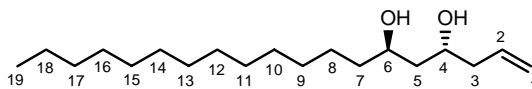
**UV (MeOH)** : 275, 218, 205 nm.

$[\alpha]_D^{27} = +6,8$  ( $c = 0,3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 321,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 299,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (6).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Na}$  321,2770, trouvée 321,2768.

(-)-47 :

 $C_{19}H_{38}O_2$  $M = 298,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  $R_f = 0,32$  (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH19) ; 1,23-1,35 (m, 22H, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18) ; 1,44-1,55 (m, 2H, 2xH7) ; 1,61-1,66 (m, 2H, 2xH5) ; 2,25-2,31 (m, 2H, 2xH3) ; 3,91-4,04 (m, 2H, H6, H4) ; 5,13 (s, 1H, H1a) ; 5,15-5,17 (m, 1H, H1b) ; 5,77-5,84 (m, 1H, H2).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,3$  (C19) ; 22,9 (C18) ; 26,0 (C8) ; 29,6 (C16) ; 29,9 (C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15) ; 32,1 (C17) ; 37,7 (C7) ; 42,1 (C5) ; 42,3 (C3) ; 68,4 (C4) ; 69,6 (C6) ; 118,5 (C1) ; 134,9 (C2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3449 (F), 2917 (f), 2850 (f), 1647 (F).

**UV (MeOH)** : 278, 218, 204 nm.

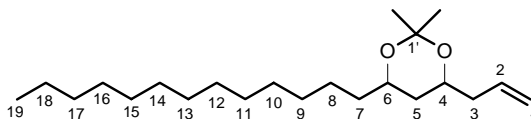
$[\alpha]_D^{27} = -5,3$  ( $c = 0,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 321,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 299,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (5).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{19}H_{38}O_2\text{Na}$  321,2770, trouvée 321,2758.

### (+)-(4S,6R)-4-Allyl-2,2-diméthyl-6-tridécyloxy-[1,3]-dioxane [(+)-48]

A une solution de diol (+)-46 (3,7 mg, 12  $\mu\text{mol}$ ) dans 1 mL de 2,2-diméthoxypropane est ajoutée, à température ambiante, une quantité catalytique de CSA. Après 2 h d'agitation, le milieu réactionnel est quenché par ajout de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solide. Le milieu réactionnel est alors filtré sur coton, le solide est rincé à l'AcOEt et la filtrat est concentré sous vide. La purification est effectuée sur colonne de silice (cyclohexane puis cyclohexane/AcOEt 99:1) pour donner l'acétone (+)-48 (2,5 mg, 7  $\mu\text{mol}$ , 60 %) sous forme d'huile incolore.

 $C_{22}H_{42}O_2$  $M = 338,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  $R_f = 0,13$  (cyclohexane/AcOEt 99:1)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H, 3xH19) ; 1,20-1,36 (m, 22H, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18) ; 1,39 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,43 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,48-1,58 (m, 4H, H5a, 2xH7, H5b) ; 2,10-2,19 (m, 1H, H3a) ; 2,27-2,35 (m, 1H, H3b) ; 3,74-3,82 (m, 1H, H6) ; 3,83-3,91 (m, 1H, H4) ; 4,98-5,16 (m, 2H, H1a, H1b) ; 5,75-5,86 (m, 1H, H2).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,4$  (C19) ; 20,1 ( $-\text{CH}_3$ ) ; 22,9 (C18) ; 25,2 (C8) ; 29,6 (C16) ; 29,8-29,9 (C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15) ; 30,5 ( $-\text{CH}_3$ ) ; 32,2 (C17) ; 36,7 (C7, C5) ; 41,4 (C3) ; 68,9 (C4) ; 69,2 (C6) ; 98,6 (C1') ; 117,2 (C1) ; 134,6 (C2).

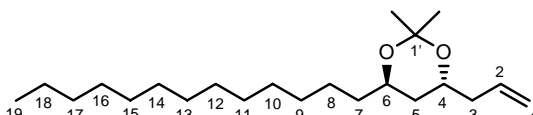
**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3386 (f), 2925 (F), 2854 (m), 1466 (f), 1080 (f), 914 (f).

**UV (MeOH)** : 275, 217, 205 nm.

$[\alpha]_D^{29} = +1,3$  ( $c = 0,3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### (-)-(4R,6R)-4-Allyl-2,2-diméthyl-6-tridécyloxy-[1,3]-dioxane [(-)-49]

Obtenu à partir du diol (-)-47 (5,0 mg, 17  $\mu\text{mol}$ ) suivant le protocole ci-dessus : 4,1 mg, 12  $\mu\text{mol}$ , 72 % (huile incolore).

 $C_{22}H_{42}O_2$

$M = 338,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,36$  (cyclohexane/AcOEt 98:2)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H, 3xH19) ; 1,20-1,33 (m, 22H, 2xH8, 2xH9, 2xH10, 2xH11, 2xH12, 2xH13, 2xH14, 2xH15, 2xH16, 2xH17, 2xH18) ; 1,35 (s, 6H, 2x- $\text{CH}_3$ ) ; 1,50-1,63 (m, 3H, H5a, 2xH7, H5b) ; 2,14-2,23 (m, 1H, H3a) ; 2,26-2,35 (m, 1H, H3b) ; 3,72-3,80 (m, 1H, H6) ; 3,81-3,89 (m, 1H, H4) ; 5,02-5,13 (m, 2H, H1a, H1b) ; 5,75-5,87 (m, 1H, H2).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,4$  (C19) ; 22,9 (C18) ; 25,0 (- $\text{CH}_3$ ) ; 25,1 (- $\text{CH}_3$ ) ; 25,6 (C8) ; 29,6 (C16) ; 29,8-29,9 (C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15) ; 32,2 (C17) ; 36,2 (C7) ; 38,4 (C5) ; 40,4 (C3) ; 66,5 (C4) ; 66,9 (C6) ; 100,4 (C1') ; 117,0 (C1) ; 134,8 (C2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3450 (m), 2916 (F), 2849 (F), 1643 (f), 1464 (m), 1377 (f), 1039 (f), 912 (m), 729 (m).

**UV (MeOH)** : 276, 218, 203 nm.

$[\alpha]_D^{29} = -4,3$  ( $c = 0,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(-)-Aculéatine A : (-)-(2R,4R,6R)-4-Hydroxy-2-tridécy-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dié-11-one et**

**(+)-Aculéatine B : (+)-(2R,4R,6S)-4-Hydroxy-2-tridécy-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dié-11-one**

Obtenues à partir du diol *syn* (-)-**23** (93 mg, 0,22 mmol) suivant le *protocole général Va* (1,2 éq. de PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner les produits attendus (-)-aculéatine A (41 mg, 97  $\mu\text{mol}$ , 44 %) et (+)-aculéatine B (25 mg, 60  $\mu\text{mol}$ , 27 %) sous forme d'huiles incolores.

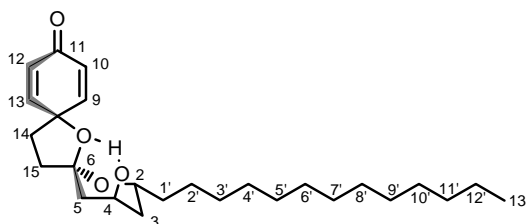
Obtenues à partir de l'acétal (+)-**51** (30 mg, 0,07 mmol) suivant le *protocole général Va* (1,2 éq. de PIFA) : (-)-aculéatine A (11 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 36 %) et (+)-aculéatine B (10 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 32 %).

Obtenues à partir de l'acétal (+)-**51** (40 mg, produit brut) suivant le *protocole général Va* (1,2 éq. de PIFA) : (-)-aculéatine A (10 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 22 % sur 2 étapes à partir de (-)-**23**) et (+)-aculéatine B (8 mg, 19  $\mu\text{mol}$ , 16 % sur 2 étapes à partir de (-)-**23**).

Obtenues à partir du diol *syn* (-)-**23** (75 mg, 0,18 mmol) suivant le *protocole général Vb* : (-)-aculéatine A (36 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 48 %) et (+)-aculéatine B (25 mg, 60  $\mu\text{mol}$ , 34 %).

Obtenues à partir du diol *syn* (-)-**23** (43 mg, 0,10 mmol) suivant le *protocole général Vc* : (-)-aculéatine A (14 mg, 33  $\mu\text{mol}$ , 32 %) et (+)-aculéatine B (11 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 25 %).

**(-)-Aculéatine A :**



$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$

$M = 418,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,19$  (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH13') ; 1,23-1,36 (m, 21H, 2xH3', 2xH4', 2xH5', 2xH6', 2xH7', 2xH8', 2xH9', 2xH10', 2xH11', 2xH12', H2'a) ; 1,39-1,55 (m, 4H, 2xH1', H2'b, H3a) ; 1,77-1,83 (m, 1H, H3b) ; 1,90-1,97 (m, 1H, H5a) ; 1,98-2,05 (m, 3H, H5b, H14a, H15a) ; 2,24 (dd,  $J = 10,6, 7,8$  Hz, 1H, H15b) ; 2,33-2,43 (m, 1H, H14b) ; 4,07-4,16 (m, 2H, H2, H4) ; 6,12 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H, H10) ; 6,15 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H, H12) ; 6,76 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H9) ; 6,85 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,3$  (C13') ; 22,9 (C12') ; 25,9 (C2') ; 29,6 (C10') ; 29,8-29,9 (C3', C4', C5', C6', C7', C8', C9') ; 32,1 (C11') ; 34,4 (C14) ; 36,1 (C1') ; 38,2 (C3) ; 39,3 (C5, C15) ; 65,0 (C4) ; 65,5 (C2) ; 79,9 (C8) ; 109,3 (C6) ; 127,3 (C10) ; 127,5 (C12) ; 148,9 (C9) ; 151,1 (C13) ; 185,5 (C11).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3495 (f), 2926 (F), 2855 (F), 1699 (f), 1674 (F), 1634 (m), 1466 (f), 1393 (f), 1208 (f), 1169 (f), 1100 (m), 1047 (m), 999 (m), 853 (m).

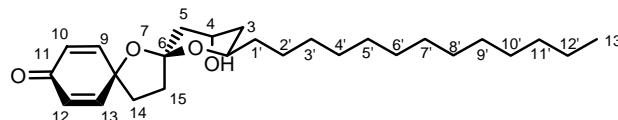
**UV (MeOH) :** 230, 202 nm.

**$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$**  = - 4,7 ( $c = 2,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), litt.<sup>4</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  = - 5,3 ( $c = 0,9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 860,5  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  (6), 441,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 401,3  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (12).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$  418,3083, trouvée 418,3115.

**(+)-Aculéatine B :**



$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$

$M = 418,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,12 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}13'$ ) ; 1,23-1,33 (m, 21H,  $2\times\text{H}3'$ ,  $2\times\text{H}4'$ ,  $2\times\text{H}5'$ ,  $2\times\text{H}6'$ ,  $2\times\text{H}7'$ ,  $2\times\text{H}8'$ ,  $2\times\text{H}9'$ ,  $2\times\text{H}10'$ ,  $2\times\text{H}11'$ ,  $2\times\text{H}12'$ ,  $\text{H}2'a$ ) ; 1,40-1,50 (m, 3H,  $\text{H}3a$ ,  $\text{H}1'a$ ,  $\text{H}2'b$ ) ; 1,53-1,65 (m, 2H,  $\text{H}3b$ ,  $\text{H}1'b$ ) ; 1,85-1,98 (m, 2H,  $\text{H}5a$ ,  $\text{H}15a$ ) ; 2,02-2,11 (m, 2H,  $\text{H}5b$ ,  $\text{H}14a$ ) ; 2,26-2,35 (m, 1H,  $\text{H}14b$ ) ; 2,69 (ddd,  $J = 13,2$ , 7,6, 1,6 Hz, 1H,  $\text{H}15b$ ) ; 3,83-3,91 (m, 1H,  $\text{H}2$ ) ; 4,34-4,39 (m, 1H,  $\text{H}4$ ) ; 6,11 (dd,  $J = 10,0$ , 2,0 Hz, 1H,  $\text{H}10$ ) ; 6,14 (dd,  $J = 10,0$ , 2,0 Hz, 1H,  $\text{H}12$ ) ; 6,78 (dd,  $J = 10,0$ , 3,2 Hz, 1H,  $\text{H}9$ ) ; 6,99 (dd,  $J = 10,0$ , 3,2 Hz, 1H,  $\text{H}13$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 14,3$  ( $\text{C}13'$ ) ; 22,9 ( $\text{C}12'$ ) ; 26,1 ( $\text{C}2'$ ) ; 29,6 ( $\text{C}10'$ ) ; 29,7-29,9 ( $\text{C}3'$ ,  $\text{C}4'$ ,  $\text{C}5'$ ,  $\text{C}6'$ ,  $\text{C}7'$ ,  $\text{C}8'$ ,  $\text{C}9'$ ) ; 32,1 ( $\text{C}11'$ ) ; 35,5 ( $\text{C}14$ ) ; 35,6 ( $\text{C}15$ ) ; 36,0 ( $\text{C}1'$ ) ; 38,1 ( $\text{C}3$ ) ; 40,8 ( $\text{C}5$ ) ; 65,4 ( $\text{C}4$ ) ; 69,7 ( $\text{C}2$ ) ; 77,8 ( $\text{C}8$ ) ; 108,7 ( $\text{C}6$ ) ; 127,3 ( $\text{C}10$ ,  $\text{C}12$ ) ; 149,4 ( $\text{C}9$ ) ; 152,5 ( $\text{C}13$ ) ; 185,9 ( $\text{C}11$ ).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3521 (m), 2916 (F), 2849 (F), 1709 (f), 1665 (F), 1621 (m), 1462 (f), 1248 (f), 1164 (f), 1068 (m), 1020 (m), 1005 (m), 854 (m).

**UV (MeOH) :** 275, 228, 200 nm.

**$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$**  = + 46,8 ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), litt.<sup>4</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  = + 50,0 ( $c = 0,2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 441,2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 401,3  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (15).

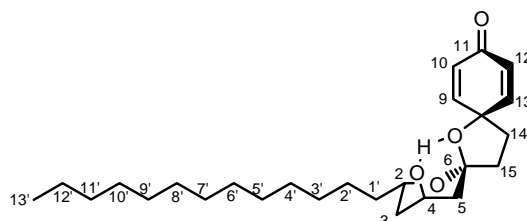
**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$  418,3083, trouvée 418,3112.

**(+)-Aculéatine A : (+)-(2S,4S,6S)-4-Hydroxy-2-tridécyl-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dié-11-one et**

**(-)-Aculéatine B : (-)-(2S,4S,6R)-4-Hydroxy-2-tridécyl-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dié-11-one**

Obtenues à partir du diol *syn* (+)-**23** (35 mg, 0,08 mmol) suivant le *protocole général Va* (1,2 éq. de PIFA) : (+)-aculéatine A (15 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 42 %) et (-)-aculéatine B (10 mg, 24  $\mu\text{mol}$ , 29 %).

**(+)-Aculéatine A :**

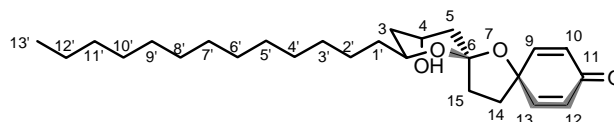


**$[\alpha]_{\text{D}}^{29}$**  = + 4,8 ( $c = 0,6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 860,5  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  (9), 441,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 401,3  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (11).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$  418,3083, trouvée 418,3094.

**(-)-Aculéatine B :**



**$[\alpha]_{\text{D}}^{29}$**  = - 42,5 ( $c = 0,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 441  $[M+Na]^+$  (100), 401  $[M+H-H_2O]^+$  (11).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{26}H_{42}O_4Na$  441,2981, trouvée 441,2974.

**(+)-6-épi-Aculéatine D : (+)-(2R,4S,6R)-4-Hydroxy-2-tridécy-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-diène-11-one et**

**(+)-Aculéatine D : (+)-(2R,4S,6S)-4-Hydroxy-2-tridécy-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-diène-11-one**

Obtenues à partir de l'hémiacétal (+)-**12** (134 mg, 0,32 mmol) suivant le *protocole général Va* (1,2 éq. de PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 65:35) pour donner les produits attendus (+)-6-épi-aculéatine D (51 mg, 121  $\mu$ mol, 38 %) et (+)-aculéatine D (35 mg, 83  $\mu$ mol, 26 %) sous forme d'huiles incolores.

Obtenues à partir de l'acétal (+)-**50** (42 mg, 0,10 mmol) suivant le *protocole général Va* (1,2 éq. de PIFA) : (+)-6-épi-aculéatine D (14 mg, 33  $\mu$ mol, 34 %) et (+)-aculéatine D (14 mg, 34  $\mu$ mol, 35 %).

Obtenues à partir de l'acétal (+)-**50** (37 mg, produit brut) suivant le *protocole général Va* (1,2 éq. de PIFA) : (+)-6-épi-aculéatine D (12 mg, 29  $\mu$ mol, 31 % sur 2 étapes à partir de (–)-**28f**) et (+)-aculéatine D (13 mg, 30  $\mu$ mol, 34 % sur 2 étapes à partir de (–)-**28f**).

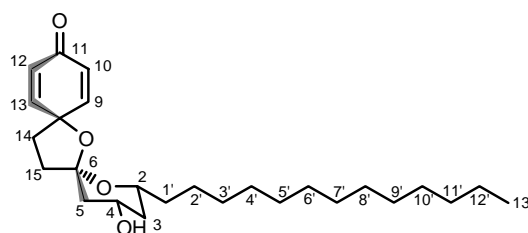
Obtenues à partir de l'hémiacétal (+)-**12** (50 mg, 0,12 mmol) suivant le *protocole général Vb* : (+)-6-épi-aculéatine D (20 mg, 48  $\mu$ mol, 40 %) et (+)-aculéatine D (15 mg, 36  $\mu$ mol, 31 %).

Obtenues à partir de l'hémiacétal (+)-**12** (50 mg, 0,12 mmol) suivant le *protocole général Vc* : (+)-6-épi-aculéatine D (20 mg, 48  $\mu$ mol, 40 %) et (+)-aculéatine D (14 mg, 33  $\mu$ mol, 29 %).

Obtenues à partir de l'acétal (+)-**50** (30 mg, 0,08 mmol) suivant le *protocole général Vc* : (+)-6-épi-aculéatine D (7,8 mg, 18  $\mu$ mol, 26 %) et (+)-aculéatine D (7,5 mg, 18  $\mu$ mol, 25 %).

6-épi-aculéatine D obtenue selon le protocole suivant : à une solution de diol *anti* protégé (–)-**28f** (120 mg, 0,22 mmol) dans 24 mL d'un mélange MeCN/H<sub>2</sub>O (97:3) sont ajoutés, à 0°C, l'acide phosphomolibdique Mo<sub>20</sub>O<sub>65</sub>P<sub>2</sub> (48 mg, 0,02 mmol) et le PIFA (384 mg, 0,89 mmol). Après 30 min d'agitation à 0°C et 72 h à TA, le milieu réactionnel est dilué par ajout d'AcOEt contenant 3 % de Et<sub>3</sub>N. Le milieu réactionnel est alors filtré sur Célite<sup>®</sup>. Après lavage, le filtrat est concentré sous vide. Après purification un seul composé est isolé : la (+)-6-épi-aculéatine D (18 mg, 43  $\mu$ mol, 19 %).

**(+)-6-épi-Aculéatine D :**



$C_{26}H_{42}O_4$

$M = 418,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,49 (cyclohexane/AcOEt 4:6)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, 3xH13') ; 1,19 (ddd,  $J$  = 11,6, 11,6, 11,6 Hz, 1H, H3a) ; 1,24-1,34 (m, 22H, 2xH3', 2xH4', 2xH5', 2xH6', 2xH7', 2xH8', 2xH9', 2xH10', 2xH11', 2xH12', H2'a, H1'a) ; 1,42-1,52 (m, 2H, H1'b, H2'b) ; 1,65 (dd,  $J$  = 11,6, 11,6 Hz, 1H, H5a) ; 1,94-2,07 (m, 3H, H3b, H14a, H15a) ; 2,10 (ddd,  $J$  = 12,4, 4,8, 2,0 Hz, 1H, H5b) ; 2,25 (dd,  $J$  = 10,8, 8,0 Hz, 1H, H15b) ; 2,33-2,44 (m, 1H, H14b) ; 3,77-3,84 (m, 1H, H2) ; 4,05-4,15 (m, 1H, H4) ; 6,11 (dd,  $J$  = 10,2, 2,0 Hz, 1H, H10) ; 6,13 (dd,  $J$  = 10,2, 2,0 Hz, 1H, H12) ; 6,77 (dd,  $J$  = 10,2, 3,0 Hz, 1H, H9) ; 6,82 (dd,  $J$  = 10,2, 3,0 Hz, 1H, H13).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 14,3 (C13') ; 22,9 (C12') ; 25,9 (C2') ; 29,6 (C10') ; 29,8-29,9 (C3', C4', C5', C6', C7', C8', C9') ; 32,1 (C11') ; 34,7 (C14) ; 36,1 (C1') ; 39,0 (C15) ; 40,8 (C3) ; 43,1 (C5) ; 65,4 (C4) ; 69,3 (C2) ; 79,1 (C8) ; 109,2 (C6) ; 127,1 (C10) ; 127,3 (C12) ; 149,5 (C9) ; 151,7 (C13) ; 185,7 (C11).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3410 (m), 2916 (F), 2849 (F), 1664 (F), 1628 (m), 1458 (f), 1385 (f), 1201 (f), 1171 (f), 1053 (m), 1005 (m), 991 (f), 876 (f), 851 (f).

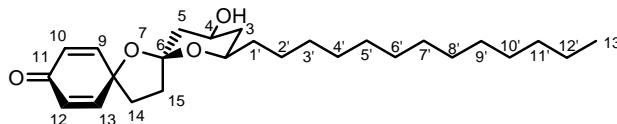
**UV (MeOH) :** 275, 228, 202 nm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +15,0$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 860,5  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  (13), 441,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 401,3  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (11).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$  418,3129, trouvée 418,3115.

**(+)-Aculéatine D :**



$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$

$M = 418,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,22 (cyclohexane/AcOEt 4:6)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}13'$ ) ; 1,23-1,35 (m, 22H,  $2\times\text{H}3'$ ,  $2\times\text{H}4'$ ,  $2\times\text{H}5'$ ,  $2\times\text{H}6'$ ,  $2\times\text{H}7'$ ,  $2\times\text{H}8'$ ,  $2\times\text{H}9'$ ,  $2\times\text{H}10'$ ,  $2\times\text{H}11'$ ,  $2\times\text{H}12'$ ,  $\text{H}2'a$ ,  $\text{H}3a$ ) ; 1,43-1,54 (m, 2H,  $\text{H}1'a$ ,  $\text{H}2'b$ ) ; 1,58-1,69 (m, 1H,  $\text{H}1'b$ ) ; 1,75-1,88 (m, 2H,  $\text{H}5a$ ,  $\text{H}15a$ ) ; 1,96 (m, 1H,  $\text{H}3b$ ) ; 2,07 (ddd,  $J = 12,8, 8,4, 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}14a$ ) ; 2,13 (ddd,  $J = 12,0, 4,4, 1,6$  Hz, 1H,  $\text{H}5b$ ) ; 2,27 (ddd,  $J = 12,6, 11,2, 7,4$  Hz, 1H,  $\text{H}14b$ ) ; 2,39 (ddd,  $J = 12,6, 7,4, 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}15b$ ) ; 3,33-3,41 (m, 1H,  $\text{H}2$ ) ; 3,79-3,90 (m, 1H,  $\text{H}4$ ) ; 6,13 (dd,  $J = 10,2, 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}10$ ) ; 6,15 (dd,  $J = 10,3, 2,0$  Hz, 1H,  $\text{H}12$ ) ; 6,79 (dd,  $J = 10,2, 3,1$  Hz, 1H,  $\text{H}9$ ) ; 7,00 (dd,  $J = 10,3, 3,1$  Hz, 1H,  $\text{H}13$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 14,3$  ( $\text{C}13'$ ) ; 22,9 ( $\text{C}12'$ ) ; 26,1 ( $\text{C}2'$ ) ; 29,6 ( $\text{C}10'$ ) ; 29,6-29,9 ( $\text{C}3'$ ,  $\text{C}4'$ ,  $\text{C}5'$ ,  $\text{C}6'$ ,  $\text{C}7'$ ,  $\text{C}8'$ ,  $\text{C}9'$ ) ; 32,1 ( $\text{C}11'$ ) ; 33,6 ( $\text{C}15$ ) ; 35,1 ( $\text{C}14$ ) ; 36,0 ( $\text{C}1'$ ) ; 41,0 ( $\text{C}3$ ) ; 43,8 ( $\text{C}5$ ) ; 67,0 ( $\text{C}4$ ) ; 71,9 ( $\text{C}2$ ) ; 78,3 ( $\text{C}8$ ) ; 109,4 ( $\text{C}6$ ) ; 127,4 ( $\text{C}10$ ) ; 127,6 ( $\text{C}12$ ) ; 149,1 ( $\text{C}9$ ) ; 151,8 ( $\text{C}13$ ) ; 185,8 ( $\text{C}11$ ).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3410 (m), 2916 (F), 2849 (F), 1709 (f), 1665 (F), 1628 (m), 1455 (f), 1374 (f), 1193 (f), 1116 (f), 1057 (m), 1009 (m), 854 (f).

**UV (MeOH) :** 278, 230, 198 nm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +48,9$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), litt.<sup>5</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +46,5$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 860,4  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  (8), 441,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 401,3  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{H}_2\text{O}]$  (5).

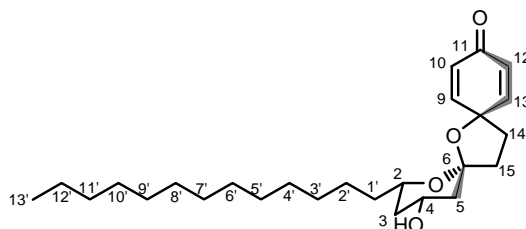
**SMHR (ESI+) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Na}$  441,2981, trouvée 441,2976.

**(-)-6-épi-Aculéatine D : (-)-(2S,4R,6S)-4-Hydroxy-2-tridécyl-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dién-11-one et**

**(-)-Aculéatine D : (-)-(2S,4R,6R)-4-Hydroxy-2-tridécyl-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dién-11-one**

Obtenues à partir de l'hémiacétal (-)-12 (41 mg, 0,10 mmol) suivant le *protocole général Va* (1,2 éq. de PIFA) : (-)-6-épi-aculéatine D (16 mg, 38  $\mu\text{mol}$ , 39 %) et (-)-aculéatine D (14 mg, 33  $\mu\text{mol}$ , 34 %).

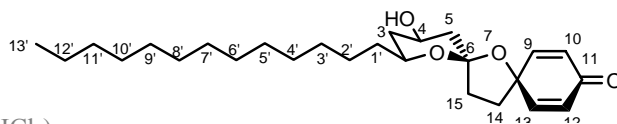
**(-)-6-épi-Aculéatine D :**



$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -15,9$  ( $c = 0,8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 860,5  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  (15), 441,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 401,3  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (12).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$  418,3083, trouvée 418,3096.

**(-)-Aculéatine D :**

$[\alpha]_D^{29} = -47,9$  ( $c = 0,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 860,4  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  (10), 441,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 401,3  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (4).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$  418,3083, trouvée 418,3128.

**(+)-(2S,4S,6R)-2-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-2-méthoxy-6-tridécyltetrahydropyran-4-ol [(+)-50]**Méthode E1

A une solution d'alcool protégé (-)-**28f** (48 mg, 0,09 mmol) dans 20 mL de MeOH est ajouté, à TA, 35 mg de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  20 %. Le milieu réactionnel est agité 2 h sous atmosphère de  $\text{H}_2$  puis il est filtré sur Célite<sup>®</sup>, lavé au MeOH puis AcOEt. Le filtrat est ensuite concentré sous vide pour fournir le produit (+)-**50** (37 mg, 0,09 mmol, 99 %) sous forme d'une huile incolore. Le produit brut est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

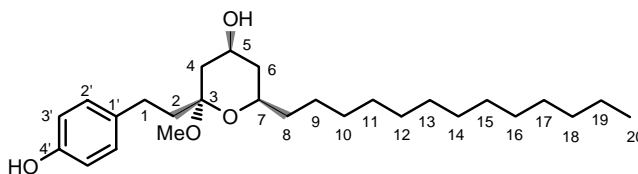
Méthode E2

Le tétrahydropyran-hémiacétal (+)-**12** (75 mg, 0,18 mmol) est mis en solution dans 2,5 mL de MeOH anhydre. Le milieu réactionnel est chauffé 5 h à reflux avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  8:2) pour donner le composé (+)-**50** (57 mg, 0,13 mmol, 73 %).

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4$

$M = 434,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,47 (cyclohexane/AcOEt 5:5)



**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-d<sub>6</sub>)** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, 3xH<sub>20</sub>) ; 1,03-1,13 (m, 1H, H<sub>6a</sub>) ; 1,22-1,37 (m, 23H, 2xH<sub>9</sub>, 2xH<sub>10</sub>, 2xH<sub>11</sub>, 2xH<sub>12</sub>, 2xH<sub>13</sub>, 2xH<sub>14</sub>, 2xH<sub>15</sub>, 2xH<sub>16</sub>, 2xH<sub>17</sub>, 2xH<sub>18</sub>, 2xH<sub>19</sub>, H<sub>4a</sub>) ; 1,37-1,55 (m, 2H, 2xH<sub>8</sub>) ; 1,67-1,77 (m, 1H, H<sub>2a</sub>) ; 1,85-1,99 (m, 2H, H<sub>2b</sub>, H<sub>6b</sub>) ; 2,05-2,14 (m, 1H, H<sub>4b</sub>) ; 2,43-2,61 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>) ; 3,14 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,50-3,58 (m, 1H, H<sub>7</sub>) ; 3,92-4,01 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 6,74 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, 2xH<sub>3'</sub>) ; 7,05 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, 2xH<sub>2'</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH<sub>20</sub>) ; 1,08 (m, 1H, H<sub>6a</sub>) ; 1,21-1,38 (m, 23H, 2xH<sub>9</sub>, 2xH<sub>10</sub>, 2xH<sub>11</sub>, 2xH<sub>12</sub>, 2xH<sub>13</sub>, 2xH<sub>14</sub>, 2xH<sub>15</sub>, 2xH<sub>16</sub>, 2xH<sub>17</sub>, 2xH<sub>18</sub>, 2xH<sub>19</sub>, H<sub>4a</sub>) ; 1,37-1,55 (m, 2H, 2xH<sub>8</sub>) ; 1,68-1,76 (m, 1H, H<sub>2a</sub>) ; 1,85-1,98 (m, 2H, H<sub>6b</sub>, H<sub>2b</sub>) ; 2,08-2,14 (m, 1H, H<sub>4b</sub>) ; 2,42-2,58 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>) ; 3,14 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,50-3,59 (m, 1H, H<sub>7</sub>) ; 3,91-4,01 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 6,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH<sub>3'</sub>) ; 6,99 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH<sub>2'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, acétone-d<sub>6</sub>)** :  $\delta = 14,9$  (C<sub>20</sub>) ; 23,9 (C<sub>19</sub>) ; 27,0 (C<sub>9</sub>) ; 29,8-31,0 (C<sub>1</sub>, C<sub>17</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>) ; 33,2 (C<sub>18</sub>) ; 37,4 (C<sub>8</sub>) ; 40,0 (C<sub>2</sub>) ; 42,6 (C<sub>6</sub>) ; 43,7 (C<sub>4</sub>) ; 47,9 (-OCH<sub>3</sub>) ; 65,4 (C<sub>5</sub>) ; 70,2 (C<sub>7</sub>) ; 102,0 (C<sub>3</sub>) ; 116,6 (2xC<sub>3'</sub>) ; 130,5 (2xC<sub>2'</sub>) ; 134,4 (C<sub>1'</sub>) ; 156,9 (C<sub>4'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** :  $\delta = 14,6$  (C<sub>20</sub>) ; 23,9 (C<sub>19</sub>) ; 26,9 (C<sub>9</sub>) ; 30,2 (C<sub>1</sub>) ; 30,6-31,0 (C<sub>17</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>) ; 33,2 (C<sub>18</sub>) ; 37,2 (C<sub>8</sub>) ; 39,8 (C<sub>2</sub>) ; 41,8 (C<sub>6</sub>) ; 43,0 (C<sub>4</sub>) ; 47,8 (-OCH<sub>3</sub>) ; 65,7 (C<sub>5</sub>) ; 70,4 (C<sub>7</sub>) ; 102,3 (C<sub>3</sub>) ; 116,3 (2xC<sub>3'</sub>) ; 130,3 (2xC<sub>2'</sub>) ; 134,3 (C<sub>1'</sub>) ; 156,6 (C<sub>4'</sub>).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3344 (F), 3054 (F), 2987 (m), 2100 (m), 1650 (F), 1422 (f), 1265 (F), 896 (m), 737 (F), 704 (F).

**UV (MeOH)** : 279, 224, 206 nm.

$[\alpha]_D^{27} = +24,4$  ( $c = 1,1$ , EtOH).

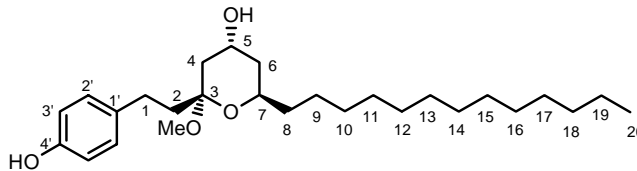
**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 473  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (2), 457  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (41), 443 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Na}$  457,3294, trouvée 457,3301.



**(+)-(2*S*,4*R*,6*R*)-2-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-2-méthoxy-6-tridécyltetrahydropyran-4-ol [(+)-51]**

Le diol 1,3-*syn* (–)-**23** (10 mg, 0,02 mmol) est mis en solution dans 1 mL de MeOH anhydre. Le milieu réactionnel est chauffé une nuit à reflux avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/Et<sub>2</sub>O 9:1) pour donner le composé (+)-**51** (6,5 mg, 0,01 mmol, 63 %) sous forme d'une huile incolore.

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>M = 434,7 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,47 (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acétone-d<sub>6</sub>)** : δ = 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, 3xH<sub>20</sub>) ; 1,25-1,56 (m, 25H, 2xH<sub>9</sub>, 2xH<sub>10</sub>, 2xH<sub>11</sub>, 2xH<sub>12</sub>, 2xH<sub>13</sub>, 2xH<sub>14</sub>, 2xH<sub>15</sub>, 2xH<sub>16</sub>, 2xH<sub>17</sub>, 2xH<sub>18</sub>, 2xH<sub>19</sub>, H<sub>6a</sub>, 2xH<sub>8</sub>) ; 1,63-1,76 (m, 3H, H<sub>2a</sub>, H<sub>4a</sub>, H<sub>6b</sub>) ; 1,87-1,98 (m, 2H, H<sub>4b</sub>, H<sub>2b</sub>) ; 2,44-2,62 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>) ; 3,25 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,83-3,92 (m, 1H, H<sub>7</sub>) ; 3,93-3,99 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, 2xH<sub>3'</sub>) ; 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, 2xH<sub>2'</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** : δ = 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, 3xH<sub>20</sub>) ; 1,25-1,56 (m, 25H, 2xH<sub>9</sub>, 2xH<sub>10</sub>, 2xH<sub>11</sub>, 2xH<sub>12</sub>, 2xH<sub>13</sub>, 2xH<sub>14</sub>, 2xH<sub>15</sub>, 2xH<sub>16</sub>, 2xH<sub>17</sub>, 2xH<sub>18</sub>, 2xH<sub>19</sub>, H<sub>6a</sub>, 2xH<sub>8</sub>) ; 1,66-1,76 (m, 3H, H<sub>2a</sub>, H<sub>4a</sub>, H<sub>6b</sub>) ; 1,89-2,02 (m, 2H, H<sub>4b</sub>, H<sub>2b</sub>) ; 2,43-2,60 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>) ; 3,23 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,86-3,94 (m, 1H, H<sub>7</sub>) ; 4,03-4,07 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, 2xH<sub>3'</sub>) ; 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, 2xH<sub>2'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** : δ = 14,7 (C<sub>20</sub>) ; 23,9 (C<sub>19</sub>) ; 26,8 (C<sub>9</sub>) ; 30,1 (C<sub>1</sub>) ; 30,7-31,0 (C<sub>17</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>) ; 33,3 (C<sub>18</sub>) ; 37,2 (C<sub>8</sub>) ; 38,7 (C<sub>2</sub>) ; 39,0 (C<sub>6</sub>) ; 39,9 (C<sub>4</sub>) ; 47,9 (-OCH<sub>3</sub>) ; 65,9 (C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub>) ; 102,4 (C<sub>3</sub>) ; 116,3 (2xC<sub>3'</sub>) ; 130,2 (2xC<sub>2'</sub>) ; 134,1 (C<sub>1'</sub>) ; 156,6 (C<sub>4'</sub>).

**IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3347 (F), 3050 (m), 2980 (m), 1590 (F), 1261 (F), 891 (m), 723 (F).

**UV (MeOH)** : 280, 224, 206 nm.

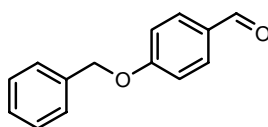
**[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>** = + 41,1 (*c* = 0,4, EtOH).

**Masse (ESI+)** : *m/z* (%) 473 [M+K]<sup>+</sup> (4), 457 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 425 [M-CH<sub>3</sub>OH+Na]<sup>+</sup> (74).

**SMHR (ESI+)** : *m/z* calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Na 457,3294, trouvée 457,3283.

**4-Benzyloxybenzaldéhyde [67]**

A une solution de 4-hydroxybenzaldéhyde (10,0 g, 81,88 mmol) dans 100 mL d'acétone sont ajoutés, à TA, le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33,9 g, 0,25 mol) et le BnBr (11 mL, 90,07 mmol). Après 1 h d'agitation à reflux, le précipité formé est filtré et lavé à l'acétone. Le filtrat est évaporé, repris par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> avant d'être filtré et concentré sous vide. Le produit obtenu est alors cristallisé dans du pentane pour fournir, après filtration et séchage, le composé **67** (16,0 g, 75,40 mmol, 92 %) sous forme de cristaux blancs.

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>M = 212,2 g.mol<sup>-1</sup>Analyses : en accord avec la littérature<sup>254</sup>**4-Benzyloxyphénylméthanol [68]**

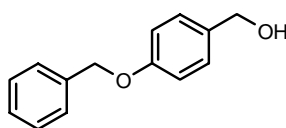
A une suspension de NaBH<sub>4</sub> (2,9 g, 75,40 mmol) dans 250 mL de THF est ajoutée, à TA, une solution d'aldéhyde **67** (16,0 g, 75,40 mmol) dans 50 mL de THF. Après 4 h d'agitation, la réaction est quenchée par

ajout de 75 mL d'eau. Après 20 min d'agitation à TA, la solution obtenue est filtrée sur Célite® et concentrée. L'huile obtenue est reprise par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et de l'eau. Après extraction au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. L'alcool **68** attendu (13,9 g, 64,86 mmol, 86 %) est obtenu sous forme de cristaux blancs.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

M = 214,3 g.mol<sup>-1</sup>

Analyses : en accord avec la littérature<sup>251</sup>



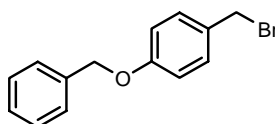
### 1-Benzyloxy-4-bromométhanol [69]

A une solution d'alcool **68** (13,4 g, 62,54 mmol) dans 250 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre est ajouté, sous argon et à 0°C, le PBr<sub>3</sub> (6,5 mL, 68,79 mmol). Après 1 h d'agitation à 0°C et 30 min à TA, le milieu réactionnel est versé dans de l'eau glacée. Après extraction à l'Et<sub>2</sub>O, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée sur silice puis concentrée sous vide pour donner le dérivé bromé **69** (15,4 g, 55,56 mmol, 89 %) sous forme de cristaux jaune pâle (composé très instable à conserver et traiter au maximum à l'abri de la lumière et à utiliser directement après synthèse).

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>OBr

M = 277,2 g.mol<sup>-1</sup>

Analyses : en accord avec la littérature<sup>252</sup>



### 5-(4-Benzyloxyphényl)-3-oxopentanoate d'éthyle [70]

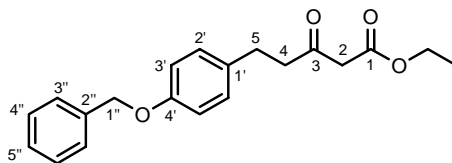
#### Méthode F1

A une dispersion de NaH dans l'huile à 60 % (1,77 g, 44,16 mmol) dans 70 mL de THF anhydre est ajouté, goutte à goutte, à 0°C et sous argon, l'acétoacétate d'éthyle (5,27 g, 40,48 mmol). Après 10 min d'agitation à cette température, une solution commerciale de *n*-BuLi (2,5 M, 14,7 mL, 36,80 mmol) dans le THF est additionnée lentement. Après 10 min. d'agitation, le dérivé bromé **69** (17,0 g, 61,33 mmol) est ajouté. Après 10 min d'agitation à 0°C et 20 min à TA, la réaction est quenchée par ajout de 150 mL d'un mélange HCl (2 N)/Et<sub>2</sub>O (1:2). Après extraction à l'Et<sub>2</sub>O, les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 85:15) pour donner le composé **70** (7,62 g, 23,35 mmol, 55 %) sous forme d'une huile incolore.

#### Méthode F2

A une solution d'acide **73** (38,3 g, 0,15 mol) dans 450 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre, est ajouté, goutte à goutte, sous argon et à TA, le chlorure d'oxalyle (25,9 mL, 0,30 mol). Dans le cas où la réaction ne démarre pas d'elle-même, 2 gouttes de DMF sont ajoutées. Après 3 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est concentré sous vide pour fournir une huile jaune. Simultanément, à une solution d'acide de Meldrum **39** (21,8 g, 0,15 mol) dans 140 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre, est ajoutée, goutte à goutte, sous argon et à 0°C, la pyridine anhydre (24,4 mL, 0,30 mol). Après 1 h d'agitation à 0°C, le chlorure d'acyle précédemment obtenu en solution dans 70 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre est ajouté lentement. Le milieu réactionnel est agité 16 h à 0°C puis 2 h à TA avant d'être quenché par ajout d'une solution aqueuse 1 N de HCl. Après extraction au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. L'huile orange ainsi obtenue, en solution dans 230 mL d'éthanol absolu, est portée 2,5 h à reflux. Le milieu réactionnel est ensuite concentré

sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour donner le composé **70** (35,7 g, 0,11 mol, 72 %) sous forme d'une huile incolore.



$C_{20}H_{22}O_4$

$M = 326,4 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,16$  (cyclohexane/AcOEt 9:1)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 1,26$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $-CH_3$ ) ; 2,79-2,92 (m, 4H, 2xH5, 2xH4) ; 3,41 (s, 2H, 2xH2) ; 4,17 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $-OCH_2CH_3$ ) ; 5,03 (s, 2H, 2xH1'') ; 6,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3') ; 7,09 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2') ; 7,28-7,45 (m, 5H, 2xH3'', 2xH4'', H5'').

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 14,2$  ( $-CH_3$ ) ; 28,7 (C5) ; 44,8 (C4) ; 49,6 (C2) ; 61,5 ( $-OCH_2CH_3$ ) ; 70,1 (C1'') ; 115,0 (2xC3') ; 127,6 (2xC3'') ; 128,0 (C5'') ; 128,7 (2xC4'') ; 129,4 (2xC2') ; 133,0 (C1') ; 137,2 (C2'') ; 157,4 (C4') ; 167,2 (C1) ; 202,1 (C3).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 2984 (f), 2932 (f), 1748 (F), 1715 (F), 1611 (m), 1512 (F), 1454 (f), 1368 (f), 1314 (m), 1240 (F), 1179 (m), 1026 (m), 824 (f), 739 (f).

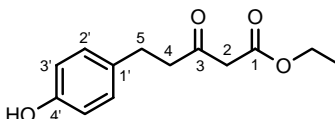
**UV (MeOH)** : 284, 277, 226 nm.

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{20}H_{22}O_4Na$  349,1416, trouvée 349,1416.

**Analyse élémentaire** : calculée pour  $C_{20}H_{22}O_4$  : C 73,60, H 6,79 ; trouvée : C 73,88, H 6,99.

### 5-(4-Hydroxyphényl)-3-oxopentanoate d'éthyle [71]

A une solution de phénol protégé **70** (23,74 g, 72,7 mmol) dans 320 mL de AcOEt est ajouté, à TA, 2,0 g de Pd/C 10 %. Le milieu réactionnel est agité une nuit sous atmosphère de  $H_2$  puis il est filtré sur Célite<sup>®</sup>, lavé à l'AcOEt. Le filtrat est ensuite concentré sous vide pour fournir le produit attendu **71** (17,02 g, 0,07 mol, 99%) sous forme d'huile incolore. Le produit brut est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.



$C_{13}H_{16}O_4$

$M = 236,3 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,17$  (cyclohexane/AcOEt 75:25)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 1,26$  (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $-CH_3$ ) ; 2,80-2,86 (m, 4H, 2xH5, 2xH4) ; 3,43 (s, 2H, 2xH2) ; 4,18 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $-OCH_2CH_3$ ) ; 6,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3') ; 7,01 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2').

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 14,2$  ( $-CH_3$ ) ; 28,8 (C5) ; 45,0 (C4) ; 49,6 (C2) ; 61,8 ( $-OCH_2CH_3$ ) ; 115,6 (2xC3') ; 129,6 (2xC2') ; 132,4 (C1') ; 154,4 (C4') ; 167,6 (C1) ; 202,8 (C3).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3418 (F), 3331 (F), 2982 (m), 2936 (m), 1738 (F), 1713 (F), 1614 (m), 1516 (F), 1447 (m), 1370 (m), 1319 (F), 1264 (F), 1097 (m), 1032 (m), 829 (m).

**UV (MeOH)** : 286, 279, 224, 206 nm.

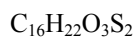
**Masse (IE)** :  $m/z$  (%) 236  $[M]^+$  (94), 190 (42), 164 (66), 147 (92), 108 (100).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{13}H_{16}O_4$  236,1049, trouvée 236,1070.

### {2-[2-(4-Hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-acétate d'éthyle [72]

A une solution de  $\beta$ -cétoster **71** (17,02 g, 0,07 mol) et de 1,3-propanedithiol (7,30 mL, 0,07 mol) dans 90 mL de  $CH_2Cl_2$  anhydre, sont ajoutés, goutte à goutte, sous argon et à TA, 10,1 mL de  $BF_3 \cdot OEt_2$ . Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est quenché par ajout de 90 mL d'une solution aqueuse de NaOH 1 N.

Après extraction au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 85:15) pour donner le composé **72** (18,64 g, 0,06 mol, 79 %) sous forme d'une huile incolore.



$$M = 326,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

**Rf** = 0,37 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 1,29 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,84-1,96 (m, 1H,  $-\text{SCH}_2\text{CHH}-$ ) ; 2,05-2,14 (m, 1H,  $-\text{SCH}_2\text{CHH}-$ ) ; 2,30-2,36 (m, 2H,  $2\times\text{H}1''$ ) ; 2,73-2,84 (m, 4H,  $2\times\text{H}2''$ ,  $2\times-\text{SCHH}-$ ) ; 3,04 (ddd,  $J$  = 14,0, 10,8, 4,8 Hz, 2H,  $2\times-\text{SCHH}-$ ) ; 3,12 (s, 2H,  $2\times\text{H}2$ ) ; 4,18 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ; 6,76 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H,  $2\times\text{H}3''$ ) ; 7,07 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H,  $2\times\text{H}2''$ ).

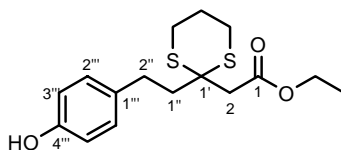
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 14,4 ( $-\text{CH}_3$ ) ; 25,1 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 26,6 ( $2\times-\text{SCH}_2-$ ) ; 27,1 ( $\text{C}2''$ ) ; 41,9 ( $\text{C}1''$ ) ; 43,0 ( $\text{C}2$ ) ; 50,2 ( $\text{C}1'$ ) ; 61,1 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ; 115,5 ( $2\times\text{C}3''$ ) ; 129,8 ( $2\times\text{C}2''$ ) ; 133,6 ( $\text{C}1'''$ ) ; 154,2 ( $\text{C}4''$ ) ; 169,4 ( $\text{C}1$ ).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3426 (F), 3370 (F), 2982 (m), 2930 (m), 1732 (F), 1712 (F), 1615 (m), 1595 (f), 1514 (F), 1443 (m), 1370 (m), 1329 (m), 1192 (F), 1096 (f), 1028 (m), 909 (f), 831 (m).

**UV (MeOH)** : 286, 279, 224, 207 nm.

**Masse (IE)** :  $m/z$  (%) 326 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (37), 251 (10), 239 (20), 219 (85), 205 (42), 145 (52), 107 (100).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$  326,1010, trouvée 326,1034.



### {2-[2-(4-Hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-acéthaldéhyde [65]

Obtenu à partir de l'ester **72** (3,32 g, 10,2 mmol) suivant le *protocole général III*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner l'aldéhyde **65** (2,09 g, 7,4 mmol, 73 %) sous forme d'un solide blanc.



$$M = 282,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

**Rf** = 0,40 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 1,92-2,18 (m, 2H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 2,22-2,30 (m, 2H,  $2\times\text{H}1''$ ) ; 2,72-2,80 (m, 2H,  $2\times\text{H}2''$ ) ; 2,85-2,93 (m, 4H,  $2\times-\text{SCH}_2-$ ) ; 2,94 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 2H,  $2\times\text{H}2$ ) ; 6,77 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H,  $2\times\text{H}3''$ ) ; 7,04 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H,  $2\times\text{H}2''$ ) ; 9,82 (t,  $J$  = 2,6 Hz, 1H,  $\text{H}1$ ).

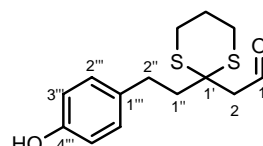
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 24,7 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 26,3 ( $2\times-\text{SCH}_2-$ ) ; 30,0 ( $\text{C}2''$ ) ; 42,7 ( $\text{C}1''$ ) ; 49,3 ( $\text{C}1'$ ) ; 50,5 ( $\text{C}2$ ) ; 115,6 ( $2\times\text{C}3''$ ) ; 129,7 ( $2\times\text{C}2''$ ) ; 133,2 ( $\text{C}1'''$ ) ; 154,2 ( $\text{C}4''$ ) ; 200,5 ( $\text{C}1$ ).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (pastille,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3401 (m), 2940 (f), 1713 (F), 1613 (f), 1514 (F), 1441 (f), 1223 (m), 831 (m).

**UV (MeOH)** : 280, 225 nm.

**Masse (IE)** :  $m/z$  (%) 282 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (8), 264 [ $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ]<sup>+</sup> (8), 207 (5), 175 (21), 107 (100).

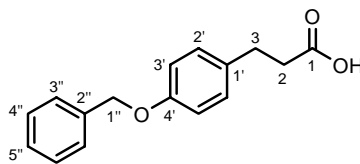
**Analyse élémentaire** : calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$  : C 59,54, H 6,42 ; trouvée : C 59,32, H 6,51.



### Acide 3-(4-benzyloxyphényl)propionique [73]

A une solution aqueuse de NaOH 1 N (301 mL) sont ajoutés, à TA, une solution d'acide 3-(4-hydroxyphényl)propionique (20,0 g, 0,12 mol) et de BnBr (21,5 mL, 0,18 mol) dans 155 mL de THF puis  $\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{SO}_4$  (155 mg, 0,45 mmol). Le milieu réactionnel est agité une nuit avant d'être chauffé 1 h à 80°C. Après refroidissement, 150 mL d'une solution aqueuse 1 N de HCl sont ajoutés lentement. Après extraction au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide. La purification

est effectuée sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> jusque CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) pour donner le composé **73** (30,4 g, 0,12 mol, 99 %) sous forme d'un solide blanc.



C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

M = 256,3 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 2,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>) ; 2,88 (t, J = 7,7 Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>) ; 5,02 (s, 2H, 2xH<sub>1</sub>'') ; 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>') ; 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>') ; 7,28-7,44 (m, 5H, 2xH<sub>3</sub>'', 2xH<sub>4</sub>'', H<sub>5</sub>'').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 29,9 (C<sub>3</sub>) ; 36,1 (C<sub>2</sub>) ; 70,2 (C<sub>1</sub>'') ; 115,1 (2xC<sub>3</sub>') ; 127,7 (2xC<sub>2</sub>') ; 128,1 (2xC<sub>3</sub>'') ; 128,8 (C<sub>5</sub>'') ; 129,4 (2xC<sub>4</sub>'') ; 132,7 (C<sub>1</sub>') ; 137,2 (C<sub>2</sub>'') ; 157,5 (C<sub>4</sub>') ; 179,6 (C<sub>1</sub>).

**IR ν<sub>max</sub> (pastille, cm<sup>-1</sup>)** : 3419 (m), 3030 (m), 2938 (m), 1696 (F), 1612 (f), 1515 (m), 1453 (m), 1386 (f), 1307 (m), 1241 (F), 1213 (m), 1015 (f), 827 (m), 733 (m), 695 (m).

**UV (MeOH)** : 276, 226, 202 nm.

**SMHR (ESI+)** : m/z calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na 279,0997, trouvée 279,0999.

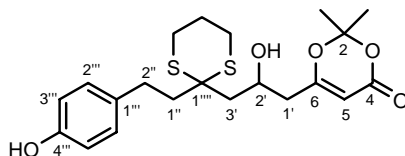
**(±)-6-(2-Hydroxy-3-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-propyl)-2,2-diméthyl-[1,3]-dioxin-4-one [(±)-64]**

Méthode G1

A une solution d'aldéhyde **65** (100 mg, 0,35 mmol) et d'énolate de triméthylsilyle<sup>253</sup> **75** (230 mg, 1,06 mmol) dans 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre, sont ajoutés, goutte à goutte, sous argon et à -78°C, 0,07 mL de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>. Après 1 h d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est quenché par 10 mL d'une solution aqueuse de NaOH 1 N. Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 6:4) pour donner le composé (±)-**64** (120 mg, 0,28 mmol, 80 %) sous forme d'une laque blanche.

Méthode G2

A une solution de HNiPr<sub>2</sub> (0,25 mL, 1,77 mmol) dans 5 mL de THF anhydre sont ajoutés goutte à goutte, sous argon et à 0°C, 0,7 mL d'une solution de n-BuLi 1 M dans l'hexane. Après 20 min d'agitation à 0°C, la 2,2,6-triméthyl-1,3-dioxin-4-one (210 mg, 1,49 mmol) est additionnée lentement à -78°C au milieu réactionnel. Après 45 min d'agitation à cette température, l'aldéhyde **65** (200 mg, 0,71 mmol) est ajouté au milieu. Après 40 min d'agitation à -78°C, on laisse le milieu réactionnel revenir à TA, puis la réaction est quenchée par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (jusqu'à pH 7 environ). Après extraction à l'Et<sub>2</sub>O, les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 6:4) pour donner le composé (±)-**64** (240 mg, 0,57 mmol, 80 %) sous forme d'une laque blanche.



C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

M = 424,6 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,23 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 1,69 ; 1,70 (2s, 6H, 2x-CH<sub>3</sub>) ; 1,90-2,06 (m, 3H, H<sub>3</sub>'a, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 2,11-2,20 (m, 1H, H<sub>1</sub>'a) ; 2,25-2,46 (m, 4H, H<sub>1</sub>'b, H<sub>1</sub>'a, H<sub>3</sub>'b, H<sub>1</sub>'b) ; 2,65-2,82 (m, 6H, H<sub>2</sub>'a, H<sub>2</sub>'b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 4,28-4,33 (m, 1H, H<sub>2</sub>') ; 5,35 (s, 1H, H<sub>5</sub>) ; 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>'') ; 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>'').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 24,7 (-CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 25,4 (-CH<sub>3</sub>) ; 26,1 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,3 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 29,7 (C<sub>2</sub>'') ; 41,8 (C<sub>1</sub>'') ; 42,1 (C<sub>1</sub>') ; 44,6 (C<sub>3</sub>') ; 51,7 (C<sub>1</sub>'') ; 65,8 (C<sub>2</sub>') ; 95,3 (C<sub>5</sub>) ; 106,8 (C<sub>2</sub>) ; 115,5 (2xC<sub>3</sub>'') ; 129,5 (2xC<sub>2</sub>'') ; 133,1 (C<sub>1</sub>'') ; 154,2 (C<sub>4</sub>'') ; 161,4 (C<sub>6</sub>) ; 168,8 (C<sub>4</sub>).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3392 (f), 2927 (f), 1707 (F), 1631 (m), 1596 (f), 1515 (m), 1440 (f), 1392 (m), 1377 (m), 1275 (m), 1204 (m), 1072 (f), 1015 (m), 906 (f), 830 (f), 809 (f), 735 (f), 511 (f).

**UV (MeOH)** : 250, 226, 204 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 463  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (6), 447  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (56), 389  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}+\text{Na}]^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NaS}_2$  447,1276, trouvée 447,1270.

**(±)-2,2-Diméthyl-6-(2-tripropylsilanyloxy-3-{2-[2-(4-tripropylsilanyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-propyl)-[1,3]-dioxin-4-one [(±)-79]**

Obtenue à partir du dérivé phénolique (±)-64 (320 mg, 0,75 mmol) suivant le *protocole général Ia* ( $\text{ClSiPr}_3$ ). La purification est effectuée sur colonne de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour donner le composé disilylé (±)-79 (500 mg, 0,68 mmol, 90 %) sous forme d'huile incolore.

$\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}_2$

$M = 737,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,48 (cyclohexane/AcOEt 8:2)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,59\text{-}0,75$  (m, 12H, 6x-Si $\text{CH}_2$ -); 0,93-1,00 (m, 18H, 6x-Si $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,32-1,48 (m, 12H, 6x-Si $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -); 1,71 ; 1,73 (2s, 6H, 2x- $\text{CH}_3$ ); 1,93-2,00 (m, 2H, 2xH1''); 2,11 (dd,  $J = 15,2, 6,4$  Hz, 1H, H3'a); 2,21-2,25 (m, 3H, H3'b, - $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -); 2,48 (dd,  $J = 14,0, 5,2$  Hz, 1H, H1'a); 2,62 (dd,  $J = 14,0, 6,4$  Hz, 1H, H1'b); 2,71-2,91 (m, 6H, H2'a, H2'b, 2x-S $\text{CH}_2$ -); 4,38-4,44 (m, 1H, H2'); 5,36 (s, 1H, H5); 6,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3'''); 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 16,6\text{-}18,4$  (6x-Si $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 24,9 (- $\text{CH}_3$ , - $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ -); 25,3 (- $\text{CH}_3$ ); 26,0 (- $\text{SCH}_2$ -); 26,3 (- $\text{SCH}_2$ -); 30,1 (C2''); 41,5 (C1''); 43,4 (C1'); 45,5 (C3'); 52,0 (C1'''); 67,2 (C2'); 95,3 (C5); 106,4 (C2); 119,7 (2xC3'''); 129,2 (2xC2'''); 134,1 (C1'''); 153,6 (C4'''); 161,0 (C6); 168,9 (C4).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2954 (F), 2926 (F), 2868 (m), 1735 (F), 1634 (f), 1510 (F), 1456 (f), 1408 (f), 1389 (f), 1375 (m), 1267 (F), 1205 (m), 1085 (f), 1063 (m), 1013 (m), 909 (m), 834 (f), 812 (f), 741 (f).

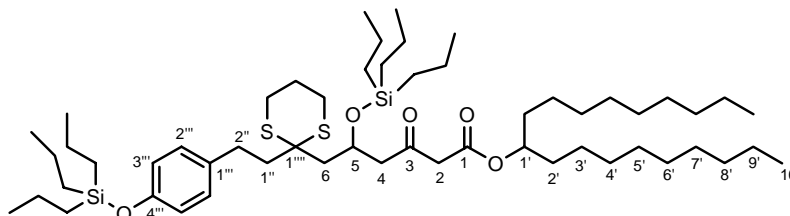
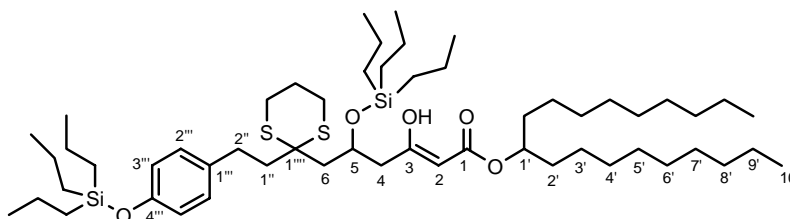
**UV (MeOH)** : 250, 226, 204 nm.

**Masse (FAB+, NBA)** :  $m/z$  (%) 737  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (2), 263 (100), 227 (80).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{NaSi}_2\text{S}_2$  759,3945, trouvée 759,3957.

**(±)-3-Oxo-5-tripropylsilanyloxy-6-{2-[2-(4-tripropylsilanyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de 1-nonyldécyle [(±)-80a]**

A une solution de dérivé silylé (±)-79 (100 mg, 0,14 mmol) dans 3,5 mL de toluène anhydre est ajouté le 10-nonadécaneol commercial (58 mg, 0,20 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux 5 h avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 98:2) pour donner le mélange racémique du  $\beta$ -cétoster (±)-80a (90 mg, 93  $\mu\text{mol}$ , 69 %) sous forme d'une huile incolore. Ce composé est en fait un mélange de deux composés en équilibre, le composé  $\beta$ -cétoster (±)-80a-1 et sa forme énolique (±)-80a-2 correspondante dans un rapport 8:2.

**(±)-80a-1 :****(±)-80a-2 :** $C_{55}H_{102}O_5S_2Si_2$  $M = 963,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  $R_f = 0,79$  (cyclohexane/AcOEt 8:2)**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta =$ 

**(±)-80a-1 :** 0,57-0,64 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,70-0,77 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,86-1,02 (m, 24H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6xH10'); 1,22-1,48 (m, 40H, 4xH3', 4xH4', 4xH5', 4xH6', 4xH7', 4xH8', 4xH9', 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,51-1,59 (m, 4H, 4xH2'); 1,87-2,02 (m, 2H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 2,04 (dd,  $J = 15,0, 6,4$  Hz, 1H, H6a); 2,17-2,26 (m, 2H, 2xH1''); 2,33 (dd,  $J = 15,0, 4,8$  Hz, 1H, H6b); 2,74-2,91 (m, 7H, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-, H4a); 3,02 (dd,  $J = 16,8, 6,8$  Hz, 1H, H4b); 3,48 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H, H2a, H2b); 4,55-4,64 (m, 1H, H5); 4,94 (quint.,  $J = 6,4$  Hz, 1H, H1'); 6,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3'''); 7,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2''').

**(±)-80a-2 :** 0,57-0,64 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,70-0,77 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,86-1,02 (m, 24H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6xH10'); 1,22-1,48 (m, 40H, 4xH3', 4xH4', 4xH5', 4xH6', 4xH7', 4xH8', 4xH9', 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,51-1,59 (m, 4H, 4xH2'); 1,87-2,02 (m, 2H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 2,07 (dd,  $J = 15,8, 6,4$  Hz, 1H, H6a); 2,17-2,26 (m, 2H, 2xH1''); 2,35 (dd,  $J = 15,8, 4,1$  Hz, 1H, H6b); 2,45 (dd,  $J = 13,5, 6,0$  Hz, 1H, H4a); 2,56 (dd,  $J = 13,5, 7,2$  Hz, 1H, H4b); 2,74-2,91 (m, 6H, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-); 4,44-4,52 (m, 1H, H5); 4,92 (quint.,  $J = 6,4$  Hz, 1H, H1'); 5,06 (s, 1H, H2); 6,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3'''); 7,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2''').

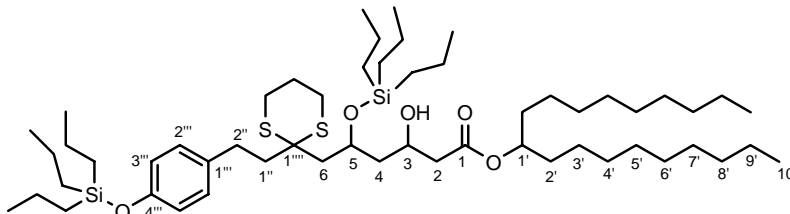
**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta =$  [(±)-80a-1 et 2] 14,1 (2xC10'); 16,6-18,5 (6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 22,7 (2xC9'); 24,9; 25,1 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 25,2 (2xC3'); 26,0; 26,1 (-SCH<sub>2</sub>-); 26,3; 26,4 (-SCH<sub>2</sub>-); 29,3-29,9 (2xC4', 2xC5', 2xC6', 2xC7', C2''); 31,9 (2xC8'); 33,9; 34,0 (2xC2'); 41,7; 41,9 (C1''); 44,0 (C6); 50,2 (C4-1); 50,3 (C2-1); 50,7 (C4-2); 51,8; 52,1 (C1'''); 65,0 (C5-1); 66,7 (C5-2); 75,8; 76,0 (C1'); 91,6 (C2-2); 119,7; 119,8 (2xC3'''); 129,2; 129,3 (2xC2'''); 134,0; 134,3 (C1'''); 153,5; 153,7 (C4'''); 166,8 (C1-1); 172,4 (C3-2); 175,6 (C1-2); 202,2 (C3-1).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ ) :** 2955 (F), 2926 (F), 2867 (m), 1741 (f), 1717 (f), 1644 (f), 1509 (m), 1459 (f), 1410 (f), 1375 (f), 1259 (m), 1064 (m), 1005 (f), 911 (m), 835 (f), 816 (f), 741 (m), 420 (m).

**UV (MeOH) :** 273, 224 nm.**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane) :**  $m/z$  (%) 963 [M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (65), 789 (82), 679 (100), 263 (93).**SMHR (ESI+) :**  $m/z$  calculée pour C<sub>55</sub>H<sub>102</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 985,6605, trouvée 985,6591.

**(±)-3-Hydroxy-5-tripropylsilyloxy-6-{2-[2-(4-tripropylsilyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de 1-nonyldécyle [(±)-81a]**

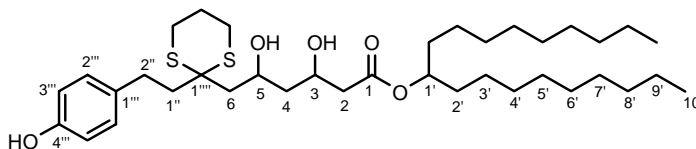
Obtenu à partir du  $\beta$ -cétoester (±)-80a (250 mg, 0,26 mmol) suivant le *protocole général VIc*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le mélange de 4 diastéréoisomères non séparables de l'alcool (±)-81a (240 mg, 0,25 mmol, 96 %) sous forme d'une huile incolore.


 $C_{55}H_{104}O_5S_2Si_2$ 
 $M = 965,7 \text{ g.mol}^{-1}$ 
 $R_f = 0,77 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$ 
**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane) :**  $m/z$  (%) 965 [M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (9), 857 (100), 683 (60), 288 (65).

**(±)-3,5-Dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de 1-nonyldécyle  
[(±)-82a]**

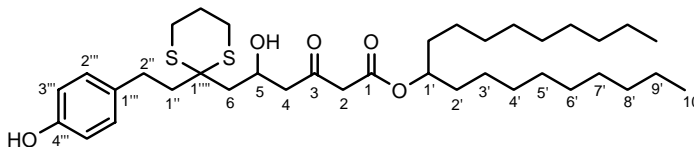
Obtenu à partir du dérivé silylé (±)-81a (190 mg, 0,20 mmol) suivant le *protocole général VII*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1 jusque 5:5) pour donner le mélange de 4 diastéréoisomères non séparables du diol (±)-82a (90 mg, 0,14 mmol, 70 %) sous forme d'une huile incolore.

Obtenu à partir du β-cétoester (±)-62a (130 mg, 0,20 mmol) suivant le *protocole général VIc*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2 jusque 7:3) pour donner le mélange de 4 diastéréoisomères non séparables du diol (±)-82a (113 mg, 0,17 mmol, 87 %) sous forme d'une huile incolore.


 $C_{37}H_{64}O_5S_2$ 
 $M = 653,1 \text{ g.mol}^{-1}$ 
 $R_f = 0,28 \text{ (cyclohexane/AcOEt 7:3)}$ 
**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane) :**  $m/z$  (%) 653 [M+H]<sup>+</sup> (3), 546 (14), 527 (44), 107 (100).

**(±)-5-Hydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxohexanoate de 1-nonyldécyle  
[(±)-62a]**

A une solution de dérivé phénolique (±)-64 (500 mg, 1,18 mmol) dans 17 mL de toluène anhydre est ajouté le 10-nonadécaneol commercial (350 mg, 1,24 mmol). Le milieu réactionnel est porté 5 h à 110°C avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 98:2) pour donner le mélange racémique du β-cétoester (±)-62a (410 mg, 0,63 mmol, 53 %) sous forme d'une huile incolore.


 $C_{37}H_{62}O_5S_2$ 
 $M = 651,0 \text{ g.mol}^{-1}$ 
 $R_f = 0,57 \text{ (cyclohexane/AcOEt 6:4)}$ 

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 6H, 6xH10') ; 1,21-1,34 (m, 28H, 4xH3', 4xH4', 4xH5', 4xH6', 4xH7', 4xH8', 4xH9') ; 1,48-1,59 (m, 4H, 4xH2') ; 1,88-2,08 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,14-2,28 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,33 (dd,  $J = 15,2, 9,2$  Hz, 1H, H6b) ; 2,60 (dd,  $J = 16,8, 6,4$  Hz, 1H, H4a) ; 2,68-2,99 (m, 7H, H4b, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,48 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H, H2a, H2b) ; 4,44-4,52 (m, 1H, H5) ; 4,92 (quint.,  $J = 6,4$  Hz, 1H, H1') ; 6,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta = 14,1$  (2xC10') ; 22,7 (2xC9') ; 24,9 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 25,2 (2xC3') ; 26,0 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,3 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 29,3-29,7 (2xC4', 2xC5', 2xC6', 2xC7', C2'') ; 31,9 (2xC8') ; 33,9 (2xC2') ; 41,7 (C1'') ; 43,8 (C6) ;



50,1 ; 50,2 (C2, C4) ; 51,9 (C1''''') ; 65,0 (C5) ; 76,2 (C1') ; 115,4 (2xC3''') ; 129,5 (2xC2''') ; 133,3 (C1''') ; 154,1 (C4''') ; 167,1 (C1) ; 202,3 (C3).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3399 (m), 2925 (F), 2854 (m), 1708 (m), 1638 (f), 1515 (m), 1457 (f), 1261 (m), 1236 (f), 1203 (f), 1171 (f), 1061 (f), 829 (f), 669 (f), 477 (f).

**UV (MeOH) :** 278, 249, 224, 203 nm.

**Masse (DCI,  $\text{NH}_3$  + isobutane) :**  $m/z$  (%) 651  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (95), 633  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (15), 384 (100), 367 (94).

**(±)-5-Hydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]dithian-2-yl}-3-oxohexanoate de propyle [(±)-62b]**

A une solution de dérivé phénolique (±)-64 (500 mg, 1,18 mmol) dans 15 mL de toluène anhydre est ajouté le 1-propanol commercial (142 mg, 2,36 mmol). Le milieu réactionnel est porté 9 h à 110°C avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 6:4) pour donner le mélange racémique du  $\beta$ -cétoester (±)-62b (233 mg, 0,55 mmol, 46 %) sous forme d'une huile incolore. Ce produit est en fait un mélange de deux composés en équilibre : le  $\beta$ -cétoester et sa forme énolique correspondante dans un rapport 91:9.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}_2$

$M = 426,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,45 (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 0,94$  (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H, 3xH3') ; 1,61-1,72 (m, 2H, 2xH2') ; 1,86-2,05 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,13-2,30 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,34 (dd,  $J = 15,2, 8,8$  Hz, 1H, H6b) ; 2,65 (dd,  $J = 16,8, 4,8$  Hz, 1H, H4a) ; 2,69-2,98 (m, 7H, H4b, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,51 (d,  $J = 1,6$  Hz, 2H, H2a, H2b) ; 4,10 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H, 2xH1') ; 4,46-4,54 (m, 1H, H5) ; 6,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2''').

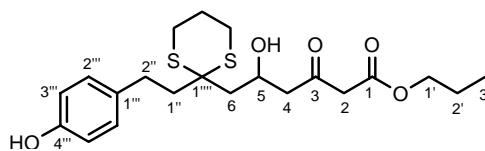
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 10,4$  (C3') ; 21,9 (C2') ; 25,0 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,1 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,4 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 29,6 (C2'') ; 41,9 (C1'') ; 43,9 (C6) ; 50,0 ; 50,3 (C2, C4) ; 51,9 (C1''''') ; 65,2 (C5) ; 67,3 (C1') ; 115,5 (2xC3''') ; 129,6 (2xC2''') ; 133,3 (C1''') ; 154,3 (C4''') ; 167,5 (C1) ; 202,4 (C3).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3411 (F), 2933 (m), 1738 (F), 1727 (F), 1710 (F), 1613 (m), 1515 (F), 1462 (f), 1442 (m), 1413 (m), 1381 (f), 1349 (m), 1322 (m), 1265 (m), 1236 (m), 1171 (f), 1061 (f), 829 (f).

**UV (MeOH) :** 279, 248, 226, 208 nm.

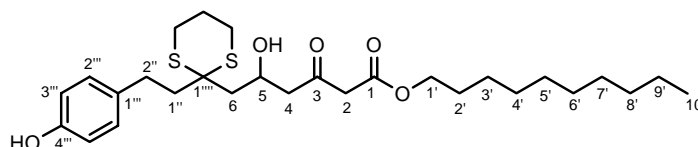
**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 449  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (25), 409  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (8).

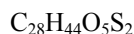
**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}_2$  426,1535, trouvée 426,1574.



**(±)-5-Hydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]dithian-2-yl}-3-oxo-hexanoate de décyle [(±)-62c]**

A une solution de dérivé phénolique (±)-64 (500 mg, 1,18 mmol) dans 17 mL de toluène anhydre est ajouté le 1-décanol commercial (373 mg, 2,36 mmol). Le milieu réactionnel est porté 6 h à 110°C avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2 à 7:3) pour donner le mélange racémique du  $\beta$ -cétoester (±)-62c (387 mg, 0,74 mmol, 63 %) sous forme d'une huile incolore. Ce produit est en fait un mélange de deux composés en équilibre : le  $\beta$ -cétoester et sa forme énolique correspondante dans un rapport 93:7.





M = 524,8 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,50 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, J = 6,6 Hz, 3H, 3xH10') ; 1,20-1,38 (m, 14H, 2xH3', 2xH4', 2xH5', 2xH6', 2xH7', 2xH8', 2xH9') ; 1,59-1,68 (m, 2H, 2xH2') ; 1,87-2,06 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,13-2,28 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,34 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 1H, H6b) ; 2,62 (dd, J = 17,2, 4,6 Hz, 1H, H4a) ; 2,67-2,98 (m, 7H, H4b, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,50 (d, J = 1,6 Hz, 2H, H2a, H2b) ; 4,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H, 2xH1') ; 4,45-4,52 (m, 1H, H5) ; 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,1 (C10') ; 22,6 (C9') ; 24,9 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 25,8 (C3') ; 26,0 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,3 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 28,4 (C2') ; 29,2-29,5 (C4', C5', C6', C7', C2'') ; 31,8 (C8') ; 41,7 (C1'') ; 43,8 (C6) ; 49,9 ; 50,2 (C2, C4) ; 51,8 (C1''') ; 65,1 (C5) ; 65,8 (C1') ; 115,4 (2xC3''') ; 129,6 (2xC2''') ; 133,3 (C1'') ; 154,1 (C4''') ; 167,4 (C1) ; 202,3 (C3).

**IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3413 (m), 2925 (F), 2854 (m), 1738 (F), 1711 (F), 1614 (f), 1596 (f), 1515 (F), 1442 (f), 1415 (f), 1315 (f), 1264 (m), 1228 (m), 1203 (f), 1171 (f), 1162 (f), 830 (f).

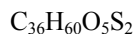
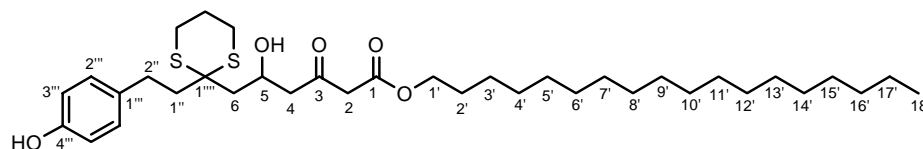
**UV (MeOH)** : 278, 246, 225, 203 nm.

**Masse (FAB+, NBA)** : m/z (%) 547 [M+Na]<sup>+</sup> (25), 524 [M]<sup>+</sup> (63), 507 (82), 239 (100).

**SMHR (ESI+)** : m/z calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>NaS<sub>2</sub> 547,2528, trouvée 547,2522.

**(±)-5-Hydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxohexanoate de octadécyle [(±)-62d]**

A une solution de dérivé phénolique (±)-64 (500 mg, 1,18 mmol) dans 16 mL de toluène anhydre est ajouté le 1-octadécanol commercial (956 mg, 3,53 mmol). Le milieu réactionnel est porté 6 h à 110°C avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur colonne de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2 à 7:3) pour donner le mélange racémique du β-cétoester (±)-62d (480 mg, 0,75 mmol, 64 %) sous forme d'une huile incolore. Ce produit est en fait un mélange de deux composés en équilibre : le β-cétoester et sa forme énolique correspondante dans un rapport 9:1.



M = 637,0 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,46 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, J = 6,6 Hz, 3H, 3xH18') ; 1,23-1,33 (m, 30H, 2xH3', 2xH4', 2xH5', 2xH6', 2xH7', 2xH8', 2xH9', 2xH10', 2xH11', 2xH12', 2xH13', 2xH14', 2xH15', 2xH16', 2xH17') ; 1,59-1,68 (m, 2H, 2xH2') ; 1,88-2,07 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,14-2,27 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,34 (dd, J = 15,0, 8,8 Hz, 1H, H6b) ; 2,61 (dd, J = 17,2, 4,6 Hz, 1H, H4a) ; 2,69-2,99 (m, 7H, H4b, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,50 (d, J = 2,0 Hz, 2H, H2a, H2b) ; 4,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H, 2xH1') ; 4,44-4,52 (m, 1H, H5) ; 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,1 (C18') ; 22,7 (C17') ; 24,9 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 25,8 (C3') ; 26,0 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,3 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 28,4 (C2') ; 29,2-29,7 (C4', C5', C6', C7', C8', C9', C10', C11', C12', C13', C14', C15', C2'') ; 31,9 (C16') ; 41,7 (C1'') ; 43,8 (C6) ; 49,9 (C2) ; 50,2 (C4) ; 51,8 (C1''') ; 65,0 (C5) ; 65,8 (C1') ; 115,4 (2xC3''') ; 129,6 (2xC2''') ; 133,4 (C1'') ; 154,0 (C4''') ; 167,4 (C1) ; 202,2 (C3).

**IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3412 (m), 2920 (F), 2852 (m), 1738 (m), 1711 (m), 1659 (f), 1614 (f), 1515 (m), 1467 (f), 1443 (f), 1414 (f), 1315 (f), 1264 (m), 1231 (m), 1171 (f), 827 (f), 737 (f).

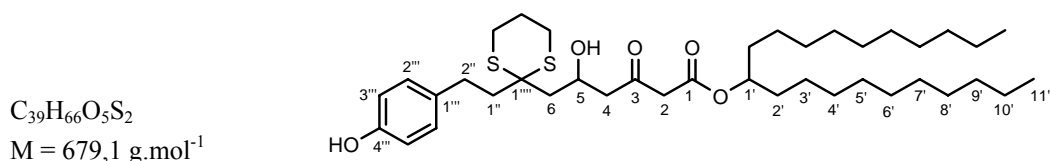
**UV (MeOH)** : 279, 246, 225, 203 nm.

**Masse (FAB+, NBA) :**  $m/z$  (%) 659 [M+Na]<sup>+</sup> (6), 636 [M]<sup>+</sup> (4), 511 (74), 239 (100).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour C<sub>36</sub>H<sub>60</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 636,3882, trouvée 636,3845.

**(±)-5-Hydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxohexanoate de 1-décylundécyle [(±)-62e]**

A une solution de dérivé phénolique (±)-64 (500 mg, 1,18 mmol) dans 15 mL de toluène anhydre est ajouté le 11-hénécicosanol commercial (736 mg, 2,36 mmol). Le milieu réactionnel est porté 9 h à 110°C avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le mélange racémique du β-cétoester (±)-62e (279 mg, 0,41 mmol, 35 %) sous forme d'une huile incolore. Ce produit est en fait un mélange de deux composés en équilibre : le β-cétoester et sa forme énolique correspondante dans un rapport 88:12.



**Rf** = 0,59 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ = 0,88 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 6H, 6xH11') ; 1,20-1,34 (m, 32H, 4xH3', 4xH4', 4xH5', 4xH6', 4xH7', 4xH8', 4xH9', 4xH10') ; 1,50-1,58 (m, 4H, 4xH2') ; 1,88-2,08 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,15-2,31 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,33 (dd,  $J$  = 15,2, 8,8 Hz, 1H, H6b) ; 2,59 (dd,  $J$  = 17,2, 4,4 Hz, 1H, H4a) ; 2,68-2,99 (m, 7H, H4b, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,48 (d,  $J$  = 4,4 Hz, 2H, H2a, H2b) ; 4,44-4,52 (m, 1H, H5) ; 4,92 (quint.,  $J$  = 6,2 Hz, 1H, H1') ; 6,75 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,06 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ = 14,3 (2xC11') ; 22,9 (2xC10') ; 25,1 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 25,5 (2xC3') ; 26,2 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,5 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 29,5-29,8 (2xC4', 2xC5', 2xC6', 2xC7', 2xC8', C2'') ; 32,1 (2xC9') ; 34,1 (2xC2') ; 41,9 (C1'') ; 44,0 (C6) ; 50,4 ; 50,5 (C2, C4) ; 52,1 (C1''') ; 65,2 (C5) ; 76,4 (C1') ; 115,6 (2xC3''') ; 129,8 (2xC2''') ; 133,7 (C1''') ; 154,2 (C4''') ; 167,3 (C1) ; 202,5 (C3).

**IR v<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>) :** 3413 (m), 2924 (F), 2854 (F), 1728 (m), 1710 (m), 1642 (f), 1613 (f), 1515 (m), 1464 (f), 1442 (f), 1414 (f), 1357 (f), 1311 (m), 1263 (m), 1238 (m), 1170 (f), 1063 (f), 829 (f).

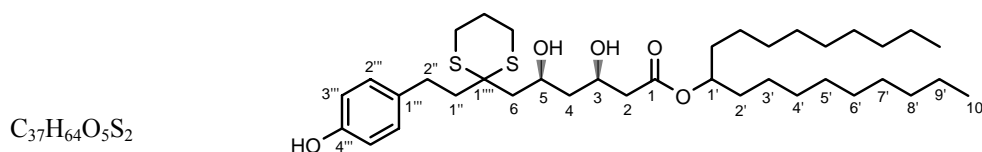
**UV (MeOH) :** 279, 248, 226, 203 nm.

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 701 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 679 [M+H]<sup>+</sup> (11).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour C<sub>39</sub>H<sub>66</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 678,4352, trouvée 678,4365.

**(±)-(3R,5S)-3,5-Dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de 1-nonyldécyle [(±)-83a]**

Obtenu à partir de la cétone (±)-62a (130 mg, 0,20 mmol) suivant le *protocole général VIa*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le mélange racémique du diol de configuration *syn* (±)-83a (100 mg, 0,15 mmol, 77 %) sous forme d'une huile incolore.



**Rf** = 0,48 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 6H, 6xH10') ; 1,18-1,34 (m, 28H, 4xH3', 4xH4', 4xH5', 4xH6', 4xH7', 4xH8', 4xH9') ; 1,47-1,58 (m, 5H, 4xH2', H4a) ; 1,66-1,78 (m, 1H, H4b) ; 1,89-2,07 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,11-2,31 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,36 (dd,  $J$  = 15,2, 9,2 Hz, 1H, H6b) ; 2,42-2,57 (m, 2H, H2a, H2b) ; 2,61-3,00 (m, 6H, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 4,24-4,33 (m, 2H, H3, H5) ; 4,91 (quint.,  $J$  = 6,4 Hz, 1H, H1') ; 6,77 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,05 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 14,1 (2xC10') ; 22,7 (2xC9') ; 24,8 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 25,3 (2xC3') ; 26,0 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,3 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 29,3-29,7 (2xC4', 2xC5', 2xC6', 2xC7', C2'') ; 31,9 (2xC8') ; 34,0 (2xC2') ; 41,9 (C2, C1'') ; 43,1 (C4) ; 44,9 (C6) ; 51,9 (C1''') ; 68,3 (C3) ; 68,9 (C5) ; 75,2 (C1') ; 115,5 (2xC3''') ; 129,5 (2xC2''') ; 133,1 (C1'') ; 154,3 (C4''') ; 172,3 (C1).

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3393 (m), 2925 (F), 2854 (m), 1728 (m), 1716 (m), 1707 (m), 1515 (m), 1456 (f), 1439 (f), 1423 (f), 1376 (f), 1263 (m), 1222 (m), 1204 (m), 1170 (f), 1075 (f), 830 (f), 669 (f).

**UV (MeOH)** : 279, 248, 224, 202 nm.

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane)** :  $m/z$  (%) 653 [M+H]<sup>+</sup> (2), 107 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>37</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>NaS<sub>2</sub> 675,4093, trouvée 675,4084.

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>37</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>K 691,3832, trouvée 691,3830.

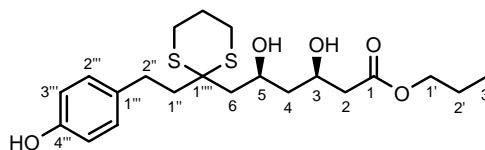
**(±)-(3S,5R)-3,5-Dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de propyle  
[(±)-83b]**

Obtenu à partir de la cétone (±)-62b (200 mg, 0,47 mmol) suivant le *protocole général VIa*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le mélange racémique du diol de configuration *syn* (±)-83b (135 mg, 0,31 mmol, 67 %) sous forme d'une huile incolore.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

M = 428,6 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0,27 (cyclohexane/AcOEt 5:5)



**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,93 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H, 3xH3') ; 1,47-1,54 (m, 1H, H4a) ; 1,60-1,77 (m, 3H, 2xH2', H4b) ; 1,87-2,06 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,10-2,20 (m, 1H, H1''a) ; 2,21-2,30 (m, 1H, H1''b) ; 2,35 (dd,  $J$  = 15,4, 9,0 Hz, 1H, H6b) ; 2,48 (dd,  $J$  = 16,0, 4,8 Hz, 1H, H2a) ; 2,55 (dd,  $J$  = 16,0, 7,6 Hz, 1H, H2b) ; 2,61-2,70 (m, 1H, H2''a) ; 2,73-3,00 (m, 5H, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 4,06 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 2H, 2xH1') ; 4,24-4,36 (m, 2H, H3, H5) ; 6,76 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,03 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 10,5 (C3') ; 22,0 (C2') ; 24,9 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,1 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,4 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 29,8 (C2'') ; 41,9 (C2) ; 42,0 (C1'') ; 43,1 (C4) ; 45,0 (C6) ; 51,9 (C1''') ; 66,6 (C1') ; 68,4 (C3) ; 69,1 (C5) ; 115,6 (2xC3''') ; 129,6 (2xC2''') ; 133,1 (C1'') ; 154,5 (C4''') ; 172,6 (C1).

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3389 (F), 2936 (F), 1714 (F), 1614 (f), 1595 (f), 1515 (F), 1441 (m), 1423 (m), 1336 (f), 1265 (F), 1228 (F), 1204 (F), 1171 (F), 1074 (m), 907 (f), 831 (m), 736 (f), 669 (f).

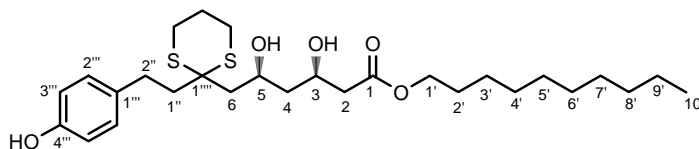
**UV (MeOH)** : 279, 248, 225, 206 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 451 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 429 [M+H]<sup>+</sup> (1), 197 (20).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 428,1691, trouvée 428,1713.

(±)-(3R,5S)-3,5-Dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de décyle  
[(±)-83c]

Obtenu à partir de la cétone (±)-62c (360 mg, 0,69 mmol) suivant le *protocole général Via*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2 à 7:3) pour donner le mélange racémique du diol de configuration *syn* (±)-83c (311 mg, 0,59 mmol, 86 %) sous forme d'une huile incolore.



$C_{28}H_{46}O_5S_2$

$M = 526,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,33$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}10'$ ) ; 1,23-1,35 (m, 14H,  $2\times\text{H}3'$ ,  $2\times\text{H}4'$ ,  $2\times\text{H}5'$ ,  $2\times\text{H}6'$ ,  $2\times\text{H}7'$ ,  $2\times\text{H}8'$ ,  $2\times\text{H}9'$ ) ; 1,49 (ddd,  $J = 14,4, 3,4, 2,8$  Hz, 1H, H4a) ; 1,57-1,66 (m, 2H,  $2\times\text{H}2'$ ) ; 1,71 (ddd,  $J = 14,4, 9,6, 9,6$  Hz, 1H, H4b) ; 1,89-2,06 (m, 3H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ , H6a) ; 2,11-2,31 (m, 2H,  $2\times\text{H}1''$ ) ; 2,36 (dd,  $J = 15,2, 9,2$  Hz, 1H, H6b) ; 2,46 (dd,  $J = 16,0, 4,8$  Hz, 1H, H2a) ; 2,53 (dd,  $J = 16,0, 8,0$  Hz, 1H, H2b) ; 2,62-2,71 (m, 1H,  $\text{H}2''\text{a}$ ) ; 2,73-3,00 (m, 5H,  $\text{H}2''\text{b}$ ,  $2\times-\text{SCH}_2-$ ) ; 4,09 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}1'$ ) ; 4,24-4,34 (m, 2H, H3, H5) ; 6,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}3''$ ) ; 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}2''$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,1$  ( $\text{C}10'$ ) ; 22,6 ( $\text{C}9'$ ) ; 24,8 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 25,8 ( $\text{C}3'$ ) ; 26,0 ( $-\text{SCH}_2-$ ) ; 26,3 ( $-\text{SCH}_2-$ ) ; 28,5 ( $\text{C}2'$ ) ; 29,2-29,7 ( $\text{C}4'$ ,  $\text{C}5'$ ,  $\text{C}6'$ ,  $\text{C}7'$ ,  $\text{C}2''$ ) ; 31,8 ( $\text{C}8'$ ) ; 41,8 ( $\text{C}2$ ) ; 41,9 ( $\text{C}1''$ ) ; 43,0 ( $\text{C}4$ ) ; 44,9 ( $\text{C}6$ ) ; 51,8 ( $\text{C}1''''$ ) ; 65,0 ( $\text{C}1'$ ) ; 68,2 ( $\text{C}3$ ) ; 68,9 ( $\text{C}5$ ) ; 115,5 ( $2\times\text{C}3''$ ) ; 129,5 ( $2\times\text{C}2''$ ) ; 133,1 ( $\text{C}1''$ ) ; 154,3 ( $\text{C}4''$ ) ; 172,5 ( $\text{C}1$ ).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3428 (m), 2925 (f), 2854 (m), 1737 (m), 1711 (m), 1614 (f), 1515 (m), 1442 (f), 1415 (f), 1315 (f), 1264 (m), 1228 (m), 1171 (f), 1062 (f), 830 (f).

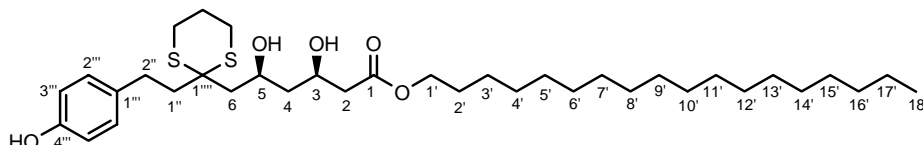
**UV (MeOH)** : 279, 249, 225, 203 nm.

**Masse (FAB+, NBA)** :  $m/z$  (%) 549 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (46), 526 [ $\text{M}$ ] $^+$  (50), 255 (100), 239 (94).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{NaS}_2$  549,2684, trouvée 549,2700.

(±)-(3R,5S)-3,5-Dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de octadécyle [(±)-83d]

Obtenu à partir de la cétone (±)-62d (450 mg, 0,71 mmol) suivant le *protocole général Via*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1 à 7:3) pour donner le mélange racémique du diol de configuration *syn* (±)-83d (257 mg, 0,40 mmol, 57 %) sous forme d'une huile incolore.



$C_{36}H_{62}O_5S_2$

$M = 639,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,34$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}18'$ ) ; 1,22-1,35 (m, 30H,  $2\times\text{H}3'$ ,  $2\times\text{H}4'$ ,  $2\times\text{H}5'$ ,  $2\times\text{H}6'$ ,  $2\times\text{H}7'$ ,  $2\times\text{H}8'$ ,  $2\times\text{H}9'$ ,  $2\times\text{H}10'$ ,  $2\times\text{H}11'$ ,  $2\times\text{H}12'$ ,  $2\times\text{H}13'$ ,  $2\times\text{H}14'$ ,  $2\times\text{H}15'$ ,  $2\times\text{H}16'$ ,  $2\times\text{H}17'$ ) ; 1,45-1,51 (m, 1H, H4a) ; 1,57-1,66 (m, 2H,  $2\times\text{H}2'$ ) ; 1,68-1,75 (m, 1H, H4b) ; 1,90-2,06 (m, 3H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ , H6a) ; 2,11-2,31 (m, 2H,  $2\times\text{H}1''$ ) ; 2,36 (dd,  $J = 15,2, 8,8$  Hz, 1H, H6b) ; 2,47 (dd,  $J = 16,0, 4,8$  Hz, 1H, H2a) ; 2,53 (dd,  $J = 16,0, 7,8$  Hz, 1H, H2b) ; 2,62-2,71 (m, 1H,  $\text{H}2''\text{a}$ ) ; 2,73-3,01 (m, 5H,  $\text{H}2''\text{b}$ ,  $2\times-\text{SCH}_2-$ ) ; 4,09 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}1'$ ) ; 4,23-4,40 (m, 2H, H3, H5) ; 6,77 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}3''$ ) ; 7,04 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}2''$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 14,1 (C18') ; 22,7 (C17') ; 24,8 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 25,9 (C3') ; 26,0 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,3 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 28,5 (C2') ; 29,2-29,7 (C4', C5', C6', C7', C8', C9', C10', C11', C12', C13', C14', C15', C2'') ; 31,9 (C16') ; 41,8 (C2) ; 41,9 (C1'') ; 43,0 (C4) ; 44,9 (C6) ; 51,8 (C1''') ; 65,0 (C1') ; 68,2 (C3) ; 68,9 (C5) ; 115,5 (2xC3''') ; 129,5 (2xC2''') ; 133,1 (C1''') ; 154,3 (C4''') ; 172,5 (C1).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3413 (m), 2919 (F), 2851 (m), 1726 (m), 1711 (m), 1613 (f), 1514 (m), 1467 (f), 1442 (f), 1414 (f), 1265 (m), 1230 (m), 1171 (m), 1076 (f), 830 (f), 737 (f).

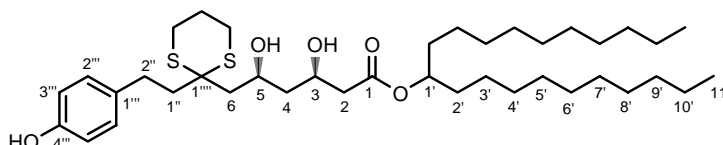
**UV (MeOH)** : 280, 250, 225, 204 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 677 [M+K]<sup>+</sup> (7), 661 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>36</sub>H<sub>62</sub>O<sub>5</sub>NaS<sub>2</sub> 661,3936, trouvée 661,3941.

**(±)-(3R,5S)-3,5-Dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de 1-décylundécyle [(±)-83e]**

Obtenu à partir de la cétone (±)-62e (250 mg, 0,37 mmol) suivant le *protocole général VIa*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le mélange racémique du diol de configuration *syn* (±)-83e (249 mg, 0,37 mmol, 99 %) sous forme d'une huile incolore.



C<sub>39</sub>H<sub>68</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

M = 681,1 g.mol<sup>-1</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0,54 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 6H, 6xH11') ; 1,19-1,34 (m, 32H, 4xH3', 4xH4', 4xH5', 4xH6', 4xH7', 4xH8', 4xH9', 4xH10') ; 1,47-1,56 (m, 5H, 4xH2', H4a) ; 1,67-1,76 (m, 1H, H4b) ; 1,89-2,08 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,12-2,31 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,36 (dd,  $J$  = 15,2, 8,8 Hz, 1H, H6b) ; 2,46 (dd,  $J$  = 15,8, 4,8 Hz, 1H, H2a) ; 2,53 (dd,  $J$  = 15,8, 7,6 Hz, 1H, H2b) ; 2,62-2,71 (m, 1H, H2''a) ; 2,74-2,99 (m, 5H, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 4,25-4,34 (m, 2H, H3, H5) ; 4,91 (quint.,  $J$  = 6,0 Hz, 1H, H1') ; 6,76 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,04 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 14,3 (2xC11') ; 22,9 (2xC10') ; 25,1 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 25,5 (2xC3') ; 26,2 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,5 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 29,5-29,9 (2xC4', 2xC5', 2xC6', 2xC7', 2xC8', C2'') ; 32,0 (2xC9') ; 34,2 (2xC2') ; 42,1 (C2, C1'') ; 43,2 (C4) ; 45,1 (C6) ; 52,1 (C1''') ; 68,5 (C3) ; 69,1 (C5) ; 75,4 (C1') ; 115,7 (2xC3''') ; 129,7 (2xC2''') ; 133,4 (C1''') ; 154,4 (C4''') ; 172,5 (C1).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3408 (F), 2925 (F), 2854 (F), 1710 (m), 1614 (f), 1515 (m), 1455 (m), 1377 (f), 1337 (f), 1265 (m), 1223 (m), 1170 (m), 1082 (f), 830 (f), 721 (f).

**UV (MeOH)** : 279, 246, 226, 203 nm.

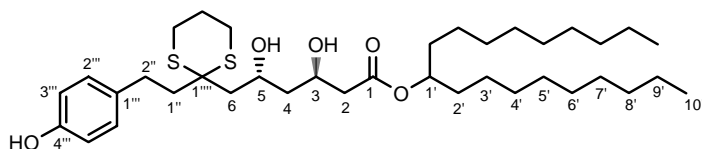
**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 703 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 681 [M+H]<sup>+</sup> (6).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>39</sub>H<sub>68</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 680,4508, trouvée 680,4531.

**(±)-(3R,5R)-3,5-Dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de 1-nonyldécyle [(±)-84a]**

Obtenu à partir de la cétone (±)-62a (110 mg, 0,18 mmol) suivant le *protocole général VIb*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le mélange racémique du diol de configuration *anti* (±)-84a (89 mg, 0,14 mmol, 78 %) sous forme d'une huile incolore.

Mélange *anti/syn* 8:2.



$C_{37}H_{64}O_5S_2$

$M = 653,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,48$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 6H,  $6\times\text{H}10'$ ) ; 1,17-1,34 (m, 28H,  $4\times\text{H}3'$ ,  $4\times\text{H}4'$ ,  $4\times\text{H}5'$ ,  $4\times\text{H}6'$ ,  $4\times\text{H}7'$ ,  $4\times\text{H}8'$ ,  $4\times\text{H}9'$ ) ; 1,46-1,56 (m, 4H,  $4\times\text{H}2'$ ) ; 1,58-1,73 (m, 2H, H4a, H4b) ; 1,86-2,07 (m, 3H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ , H6a) ; 2,09-2,30 (m, 2H,  $2\times\text{H}1''$ ) ; 2,43 (dd,  $J = 15,2, 9,6$  Hz, 1H, H6b) ; 2,53 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}2$ ) ; 2,60-3,02 (m, 6H,  $\text{H}2''\text{a}$ ,  $\text{H}2''\text{b}$ ,  $2\times-\text{SCH}_2-$ ) ; 4,32-4,42 (m, 2H, H3, H5) ; 4,85-4,96 (m, 1H,  $\text{H}1'$ ) ; 6,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}3''$ ) ; 7,02 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}2''$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,1$  ( $2\times\text{C}10'$ ) ; 22,7 ( $2\times\text{C}9'$ ) ; 24,8 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 25,3 ( $2\times\text{C}3'$ ) ; 26,0 ( $-\text{SCH}_2-$ ) ; 26,3 ( $-\text{SCH}_2-$ ) ; 29,3-29,7 ( $2\times\text{C}4'$ ,  $2\times\text{C}5'$ ,  $2\times\text{C}6'$ ,  $2\times\text{C}7'$ ,  $\text{C}2''$ ) ; 31,9 ( $2\times\text{C}8'$ ) ; 34,0 ( $2\times\text{C}2'$ ) ; 41,6 ( $\text{C}2$ ) ; 42,0 ( $\text{C}1''$ ) ; 43,1 ( $\text{C}4$ ) ; 44,7 ( $\text{C}6$ ) ; 51,9 ( $\text{C}1''''$ ) ; 65,5 ( $\text{C}3$ ) ; 65,9 ( $\text{C}5$ ) ; 75,2 ( $\text{C}1'$ ) ; 115,4 ( $2\times\text{C}3''$ ) ; 129,5 ( $2\times\text{C}2''$ ) ; 133,1 ( $\text{C}1''''$ ) ; 154,2 ( $\text{C}4''$ ) ; 172,7 ( $\text{C}1$ ).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3385 (m), 2924 (f), 2854 (m), 1717 (m), 1707 (m), 1515 (m), 1457 (f), 1438 (f), 1420 (f), 1375 (f), 1339 (f), 1261 (m), 1226 (m), 1170 (m), 1073 (f), 830 (f), 669 (f).

**UV (MeOH)** : 279, 248, 224, 203 nm.

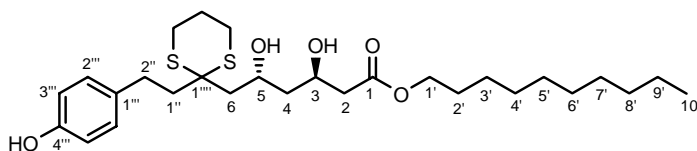
**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 691  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (13), 675  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{37}H_{64}O_5NaS_2$  675,4093, trouvée 675,4095.

(±)-(3R,5R)-3,5-Dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de décyle  
[(±)-84c]

Obtenu à partir de la cétone (±)-62c (375 mg, 0,72 mmol) suivant le *protocole général VIb*. La purification est effectuée sur colonne de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2 à 7:3) pour donner le mélange racémique du diol de configuration *anti* (±)-84c (297 mg, 0,56 mmol, 79 %) sous forme d'une huile incolore.

Mélange *anti/syn* 8:2.



$C_{28}H_{46}O_5S_2$

$M = 526,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,31$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}10'$ ) ; 1,23-1,35 (m, 14H,  $2\times\text{H}3'$ ,  $2\times\text{H}4'$ ,  $2\times\text{H}5'$ ,  $2\times\text{H}6'$ ,  $2\times\text{H}7'$ ,  $2\times\text{H}8'$ ,  $2\times\text{H}9'$ ) ; 1,57-1,70 (m, 4H,  $2\times\text{H}2'$ , H4a, H4b) ; 1,87-2,07 (m, 3H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ , H6a) ; 2,09-2,19 (m, 1H,  $\text{H}1''\text{a}$ ) ; 2,20-2,30 (m, 1H,  $\text{H}1''\text{b}$ ) ; 2,32-2,47 (dd,  $J = 15,8, 9,3$  Hz, 1H, H6b) ; 2,51-2,56 (m, 2H,  $2\times\text{H}2$ ) ; 2,60-2,70 (m, 1H,  $\text{H}2''\text{a}$ ) ; 2,73-2,86 (m, 3H,  $\text{H}2''\text{b}$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ) ; 2,88-3,02 (m, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ) ; 4,10 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}1'$ ) ; 4,33-4,42 (m, 2H, H3, H5) ; 6,74 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}3''$ ) ; 7,02 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}2''$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,3$  ( $\text{C}10'$ ) ; 22,8 ( $\text{C}9'$ ) ; 25,0 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 26,0 ( $\text{C}3'$ ) ; 26,2 ( $-\text{SCH}_2-$ ) ; 26,5 ( $-\text{SCH}_2-$ ) ; 28,7 ( $\text{C}2'$ ) ; 29,4-29,9 ( $\text{C}4'$ ,  $\text{C}5'$ ,  $\text{C}6'$ ,  $\text{C}7'$ ,  $\text{C}2''$ ) ; 32,0 ( $\text{C}8'$ ) ; 41,7 ( $\text{C}2$ ) ; 42,2 ( $\text{C}1''$ ) ; 43,3 ( $\text{C}4$ ) ; 44,9 ( $\text{C}6$ ) ; 52,1 ( $\text{C}1''''$ ) ; 65,2 ( $\text{C}1'$ ) ; 65,7 ; 66,2 ( $\text{C}3$ ,  $\text{C}5$ ) ; 115,6 ( $2\times\text{C}3''$ ) ; 129,7 ( $2\times\text{C}2''$ ) ; 133,3 ( $\text{C}1''''$ ) ; 154,4 ( $\text{C}4''$ ) ; 173,0 ( $\text{C}1$ ).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3389 (f), 2925 (f), 2854 (f), 1723 (f), 1614 (f), 1515 (f), 1443 (m), 1367 (f), 1240 (m), 1171 (m), 1070 (f), 831 (f), 722 (f).

**UV (MeOH)** : 281, 250, 225, 204 nm.

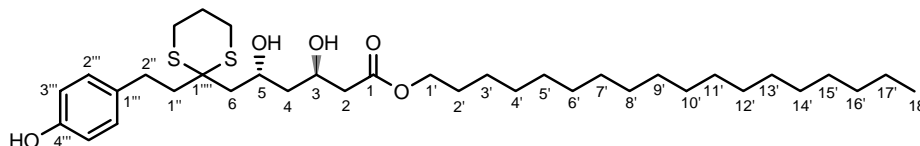
**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 565  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (8), 549  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{28}H_{46}O_5NaS_2$  549,2684, trouvée 549,2683.

**(±)-(3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de octadécyle [(±)-84d]**

Obtenu à partir de la cétone (±)-**62d** (200 mg, 0,31 mmol) suivant le *protocole général VIb*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le mélange racémique du diol de configuration *anti* (±)-**84d** (169 mg, 0,26 mmol, 84 %) sous forme d'une huile incolore.

Mélange *anti/syn* 8:2.



$C_{36}H_{62}O_5S_2$

$M = 639,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,53$  (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH18') ; 1,23-1,35 (m, 30H, 2xH3', 2xH4', 2xH5', 2xH6', 2xH7', 2xH8', 2xH9', 2xH10', 2xH11', 2xH12', 2xH13', 2xH14', 2xH15', 2xH16', 2xH17') ; 1,58-1,74 (m, 4H, 2xH2', H4a, H4b) ; 1,86-2,10 (m, 3H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ , H6a) ; 2,09-2,30 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,32-2,55 (m, 3H, H6b, 2xH2) ; 2,56-3,01 (m, 6H, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 4,09 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H, 2xH1') ; 4,33-4,43 (m, 2H, H3, H5) ; 6,74 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,04 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,3$  (C18') ; 22,8 (C17') ; 25,0 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 26,0 (C3') ; 26,2 ( $-\text{SCH}_2-$ ) ; 26,4 ( $-\text{SCH}_2-$ ) ; 28,7 (C2') ; 29,4-29,8 (C4', C5', C6', C7', C8', C9', C10', C11', C12', C13', C14', C15', C2'') ; 32,1 (C16') ; 41,7 (C2) ; 42,1 (C1'') ; 43,2 (C4) ; 44,8 (C6) ; 52,1 (C1''') ; 65,2 (C1') ; 65,7 ; 66,1 (C3, C5) ; 115,6 (2xC3''') ; 129,6 (2xC2''') ; 133,1 (C1''') ; 154,5 (C4''') ; 173,0 (C1).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3408 (m), 2919 (F), 2851 (m), 1727 (m), 1613 (f), 1515 (m), 1467 (f), 1442 (f), 1346 (f), 1264 (m), 1228 (m), 1170 (m), 1072 (f), 830 (f), 737 (f), 721 (f), 669 (f).

**UV (MeOH)** : 286, 246, 224, 202 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 661  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (88), 639  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (3), 107 (100).

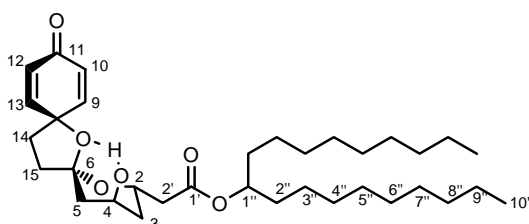
**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{36}H_{62}O_5NaS_2$  661,3936, trouvée 661,3931.

**(±)-(2*R*,4*S*,6*S*)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de 1-nonyldécyle [(±)-85a] et**

**(±)-(2*R*,4*S*,6*R*)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de 1-nonyldécyle [(±)-86a]**

A une solution de diol *syn* (±)-**83a** (85 mg, 0,13 mmol) dans 3,5 mL d'un mélange MeCN/H<sub>2</sub>O (6:1) est ajouté, en une fois et à 0°C, le PIFA (146 mg, 0,34 mmol). Après 15 min d'agitation à 0°C, 0,5 éq. supplémentaires de PIFA sont ajoutés. Après 10 min d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> avant d'être extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2 jusque 7:3) pour donner les produits attendus (±)-**85a** (14 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 19 %) et (±)-**86a** (13 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 18 %) sous forme d'huiles incolores.

(±)-**85a** :



$C_{34}H_{56}O_6$



$M = 560,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,46 (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,87$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}10''$ ) ;  $0,88$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}10''$ ) ;  $1,18$ - $1,36$  (m,  $28\text{H}$ ,  $4\times\text{H}3''$ ,  $4\times\text{H}4''$ ,  $4\times\text{H}5''$ ,  $4\times\text{H}6''$ ,  $4\times\text{H}7''$ ,  $4\times\text{H}8''$ ,  $4\times\text{H}9''$ ) ;  $1,47$ - $1,58$  (m,  $5\text{H}$ ,  $4\times\text{H}2''$ ,  $\text{H}3\text{a}$ ) ;  $1,79$ - $1,87$  (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}3\text{b}$ ) ;  $1,91$ - $2,07$  (m,  $4\text{H}$ ,  $\text{H}5\text{a}$ ,  $\text{H}15\text{a}$ ,  $\text{H}5\text{b}$ ,  $\text{H}14\text{a}$ ) ;  $2,14$ - $2,22$  (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}15\text{b}$ ) ;  $2,28$ - $2,37$  (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}14\text{b}$ ) ;  $2,45$ - $2,52$  (m,  $2\text{H}$ ,  $\text{H}2'\text{a}$ ,  $\text{H}2'\text{b}$ ) ;  $4,13$ - $4,19$  (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}4$ ) ;  $4,61$ - $4,70$  (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}2$ ) ;  $4,94$  (quint.,  $J = 6,2$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}1''$ ) ;  $6,09$  (dd,  $J = 10,0$ ,  $2,0$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}10$ ) ;  $6,11$  (dd,  $J = 10,0$ ,  $2,0$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}12$ ) ;  $6,76$  (dd,  $J = 10,0$ ,  $3,2$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}9$ ) ;  $7,21$  (dd,  $J = 10,0$ ,  $3,2$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}13$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,1$  ( $2\times\text{C}10''$ ) ;  $22,6$  ( $2\times\text{C}9''$ ) ;  $25,4$  ( $2\times\text{C}3''$ ) ;  $29,3$  ( $2\times\text{C}7''$ ) ;  $29,5$ - $29,7$  ( $2\times\text{C}4''$ ,  $2\times\text{C}5''$ ,  $2\times\text{C}6''$ ) ;  $31,8$  ( $2\times\text{C}8''$ ) ;  $34,0$  ( $\text{C}14$ ) ;  $34,2$  ( $2\times\text{C}2''$ ) ;  $37,4$  ( $\text{C}3$ ) ;  $38,6$  ;  $38,8$  ( $\text{C}5$ ,  $\text{C}15$ ) ;  $41,0$  ( $\text{C}2'$ ) ;  $62,6$  ( $\text{C}4$ ) ;  $64,6$  ( $\text{C}2$ ) ;  $74,8$  ( $\text{C}8$ ) ;  $80,0$  ( $\text{C}1''$ ) ;  $108,8$  ( $\text{C}6$ ) ;  $127,0$  ( $\text{C}10$ ) ;  $127,4$  ( $\text{C}12$ ) ;  $148,4$  ( $\text{C}9$ ) ;  $151,5$  ( $\text{C}13$ ) ;  $170,9$  ( $\text{C}1'$ ) ;  $185,4$  ( $\text{C}11$ ).

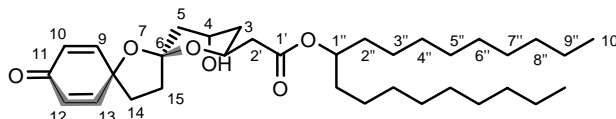
**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** :  $3541$  (f),  $2925$  (F),  $2854$  (m),  $1732$  (m),  $1673$  (m),  $1633$  (f),  $1396$  (f),  $1180$  (m),  $1156$  (f),  $1124$  (f),  $1096$  (m),  $1046$  (m),  $1007$  (f),  $997$  (f),  $976$  (f),  $860$  (f).

**UV (MeOH)** :  $231$  nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%)  $599$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  (28),  $583$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{Na}$   $583,3975$ , trouvée  $583,3970$ .

**( $\pm$ )-86a :**



$\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6$

$M = 560,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,35 (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,87$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}10''$ ) ;  $0,88$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}10''$ ) ;  $1,20$ - $1,34$  (m,  $28\text{H}$ ,  $4\times\text{H}3''$ ,  $4\times\text{H}4''$ ,  $4\times\text{H}5''$ ,  $4\times\text{H}6''$ ,  $4\times\text{H}7''$ ,  $4\times\text{H}8''$ ,  $4\times\text{H}9''$ ) ;  $1,47$ - $1,58$  (m,  $4\text{H}$ ,  $4\times\text{H}2''$ ) ;  $1,62$ - $1,72$  (m,  $2\text{H}$ ,  $\text{H}3\text{a}$ ,  $\text{H}3\text{b}$ ) ;  $1,87$ - $2,09$  (m,  $4\text{H}$ ,  $\text{H}5\text{a}$ ,  $\text{H}15\text{a}$ ,  $\text{H}5\text{b}$ ,  $\text{H}14\text{a}$ ) ;  $2,31$ - $2,40$  (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}14\text{b}$ ) ;  $2,46$  (dd,  $J = 15,8$ ,  $4,4$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}2'\text{a}$ ) ;  $2,62$  (dd,  $J = 15,8$ ,  $8,8$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}2'\text{b}$ ) ;  $2,73$ - $2,80$  (m,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}15\text{b}$ ) ;  $4,37$ - $4,48$  (m,  $2\text{H}$ ,  $\text{H}4$ ,  $\text{H}2$ ) ;  $4,89$  (quint.,  $J = 6,4$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}1''$ ) ;  $6,09$  (dd,  $J = 10,4$ ,  $2,0$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}10$ ) ;  $6,11$  (dd,  $J = 10,2$ ,  $2,0$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}12$ ) ;  $6,76$  (dd,  $J = 10,4$ ,  $2,8$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}9$ ) ;  $6,92$  (dd,  $J = 10,2$ ,  $2,8$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}13$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,1$  ( $2\times\text{C}10''$ ) ;  $22,6$  ( $2\times\text{C}9''$ ) ;  $25,3$  ( $2\times\text{C}3''$ ) ;  $29,3$  ( $2\times\text{C}7''$ ) ;  $29,5$ - $29,7$  ( $2\times\text{C}4''$ ,  $2\times\text{C}5''$ ,  $2\times\text{C}6''$ ) ;  $31,8$  ( $2\times\text{C}8''$ ) ;  $34,0$  ( $\text{C}2''\text{a}$ ) ;  $34,1$  ( $\text{C}2''\text{b}$ ) ;  $35,2$  ( $\text{C}15$ ) ;  $35,5$  ( $\text{C}3$ ) ;  $37,1$  ( $\text{C}14$ ) ;  $40,3$  ( $\text{C}5$ ) ;  $40,9$  ( $\text{C}2'$ ) ;  $64,7$  ( $\text{C}4$ ) ;  $66,5$  ( $\text{C}2$ ) ;  $74,9$  ( $\text{C}8$ ) ;  $77,9$  ( $\text{C}1''$ ) ;  $108,6$  ( $\text{C}6$ ) ;  $127,1$  ( $\text{C}10$ ) ;  $127,2$  ( $\text{C}12$ ) ;  $148,9$  ( $\text{C}9$ ) ;  $152,0$  ( $\text{C}13$ ) ;  $170,9$  ( $\text{C}1'$ ) ;  $185,6$  ( $\text{C}11$ ).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** :  $3490$  (m),  $2925$  (F),  $2855$  (m),  $1732$  (m),  $1671$  (m),  $1630$  (f),  $1458$  (f),  $1395$  (f),  $1284$  (f),  $1250$  (f),  $1223$  (f),  $1205$  (f),  $1173$  (m),  $1124$  (f),  $1095$  (f),  $1072$  (f),  $1027$  (m),  $1008$  (m),  $979$  (f),  $963$  (f),  $857$  (f).

**UV (MeOH)** :  $230$  nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%)  $599$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  (14),  $583$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100).

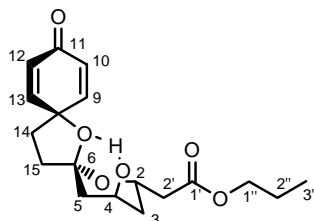
**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{Na}$   $583,3975$ , trouvée  $583,3978$ .

(±)-(2*R*,4*S*,6*S*)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispéro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de propyle [(±)-85b] et

(±)-(2*R*,4*S*,6*R*)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispéro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de propyle [(±)-86b]

Obtenus à partir du diol *syn* (±)-83b (120 mg, 0,28 mmol) suivant le *protocole générale Va* (3,2 éq. de PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 5:5) pour donner les produits attendus (±)-85b (16 mg, 48 µmol, 17 %) et (±)-86b (20 mg, 59 µmol, 21 %) sous forme d'huiles incolores.

(±)-85b :



$C_{18}H_{24}O_6$

$M = 336,4 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,28$  (cyclohexane/AcOEt 3:7)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,96$  (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $3 \times \text{H3}''$ ) ; 1,47-1,56 (m, 1H, H3a) ; 1,63-1,73 (m, 2H,  $2 \times \text{H2}''$ ) ; 1,80-1,87 (m, 1H, H3b) ; 1,91-2,06 (m, 4H, H5a, H15a, H5b, H14a) ; 2,17-2,25 (m, 1H, H15b) ; 2,30-2,39 (m, 1H, H14b) ; 2,44-2,55 (m, 2H, H2'a, H2'b) ; 4,01-4,08 (m, 1H, H4) ; 4,10-4,20 (m, 2H,  $2 \times \text{H1}''$ ) ; 4,60-4,68 (m, 1H, H2) ; 6,10 (dd,  $J = 10,1, 2,0$  Hz, 1H, H10) ; 6,19 (dd,  $J = 10,1, 2,0$  Hz, 1H, H12) ; 6,76 (dd,  $J = 10,1, 3,0$  Hz, 1H, H9) ; 7,16 (dd,  $J = 10,1, 3,0$  Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 10,6$  ( $\text{C3}''$ ) ; 22,2 ( $\text{C2}''$ ) ; 34,2 (C14) ; 37,7 (C3) ; 38,8 ; 39,1 (C5, C15) ; 41,0 ( $\text{C2}'$ ) ; 62,7 (C4) ; 64,7 (C2) ; 66,4 ( $\text{C1}''$ ) ; 80,3 (C8) ; 109,1 (C6) ; 127,3 (C10) ; 127,6 (C12) ; 148,7 (C9) ; 151,6 (C13) ; 171,4 ( $\text{C1}'$ ) ; 185,6 (C11).

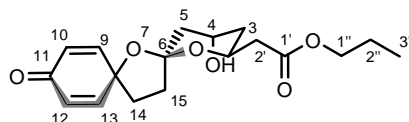
**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3541 (f), 2928 (m), 1734 (F), 1672 (F), 1631 (f), 1397 (f), 1180 (m), 1155 (f), 1096 (m), 1046 (m), 997 (m), 976 (m), 954 (f), 860 (m), 841 (f).

**UV (MeOH)** : 231 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 359 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100), 319 [ $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$  (3), 107 (41).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{18}H_{24}O_6$  336,1573, trouvée 336,1565.

(±)-86b :



$C_{18}H_{24}O_6$

$M = 336,4 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,21$  (cyclohexane/AcOEt 3:7)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,96$  (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $3 \times \text{H3}''$ ) ; 1,58-1,72 (m, 4H,  $2 \times \text{H2}''$ , H3a, H3b) ; 1,87-2,11 (m, 4H, H5a, H15a, H5b, H14a) ; 2,26-2,36 (m, 1H, H14b) ; 2,48 (dd,  $J = 15,5, 4,2$  Hz, 1H, H2'a) ; 2,64 (dd,  $J = 15,5, 9,2$  Hz, 1H, H2'b) ; 2,72-2,79 (m, 1H, H15b) ; 4,01-4,13 (m, 2H,  $2 \times \text{H1}''$ ) ; 4,37-4,48 (m, 2H, H4, H2) ; 6,11 (dd,  $J = 10,2, 3,6$  Hz, 1H, H10) ; 6,11 (dd,  $J = 10,2, 3,6$  Hz, 1H, H12) ; 6,77 (dd,  $J = 10,2, 3,0$  Hz, 1H, H9) ; 6,91 (dd,  $J = 10,2, 3,0$  Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 10,6$  ( $\text{C3}''$ ) ; 22,2 ( $\text{C2}''$ ) ; 35,3 (C15) ; 35,7 (C3) ; 37,3 (C14) ; 40,4 (C5) ; 41,1 ( $\text{C2}'$ ) ; 64,9 (C4) ; 66,5 (C2) ; 66,9 ( $\text{C1}''$ ) ; 78,1 (C8) ; 108,9 (C6) ; 127,2 (C10) ; 127,4 (C12) ; 149,3 (C9) ; 152,2 (C13) ; 171,6 ( $\text{C1}'$ ) ; 185,9 (C11).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3467 (m), 2966 (m), 1733 (F), 1670 (F), 1630 (m), 1458 (f), 1397 (f), 1315 (f), 1286 (f), 1251 (f), 1224 (f), 1174 (m), 1120 (f), 1097 (f), 1072 (m), 1027 (m), 1006 (m), 964 (f), 933 (f), 858 (m).

**UV (MeOH)** : 234, 223 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 359 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100), 319 [ $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$  (3), 107 (39).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{18}H_{24}O_6$  336,1573, trouvée 336,1567.

(±)-(2*R*,4*S*,6*S*)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispéro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de décyle [(±)-85c] et

(±)-(2*R*,4*S*,6*R*)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispéro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de décyle [(±)-86c]

Obtenus à partir du diol *syn* (±)-83c (265 mg, 0,50 mmol) suivant le *protocole générale Va* (3,2 éq. de PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 6:4) pour donner les produits attendus (±)-85c (38 mg, 87 µmol, 17 %) et (±)-86c (32 mg, 74 µmol, 15 %) sous forme d'huiles incolores.

(±)-85c :

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>

M = 434,6 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,24 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, 3xH10'') ; 1,20-1,38 (m, 14H, 2xH3'', 2xH4'', 2xH5'', 2xH6'', 2xH7'', 2xH8'', 2xH9'') ; 1,47-1,56 (m, 1H, H3a) ; 1,60-1,70 (m, 2H, 2xH2'') ; 1,79-1,87 (m, 1H, H3b) ; 1,91-2,06 (m, 4H, H5a, H15a, H5b, H14a) ; 2,16-2,24 (m, 1H, H15b) ; 2,29-2,39 (m, 1H, H14b) ; 2,43-2,55 (m, 2H, H2'a, H2'b) ; 4,03-4,11 (m, 1H, H4) ; 4,12-4,20 (m, 2H, 2xH1'') ; 4,58-4,68 (m, 1H, H2) ; 6,10 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, 1H, H10) ; 6,19 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, 1H, H12) ; 6,76 (dd, *J* = 10,0, 3,2 Hz, 1H, H9) ; 7,16 (dd, *J* = 10,0, 3,2 Hz, 1H, H13).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,1 (C10'') ; 22,6 (C9'') ; 25,9 (C3'') ; 28,6 (C2'') ; 29,3 (C7'') ; 29,5 (C4'', C5'', C6'') ; 31,8 (C8'') ; 34,0 (C14) ; 37,4 (C3) ; 38,6 ; 38,8 (C5, C15) ; 40,8 (C2') ; 62,5 (C4) ; 64,5 (C2) ; 64,8 (C1'') ; 80,0 (C8) ; 108,9 (C6) ; 127,0 (C10) ; 127,4 (C12) ; 148,4 (C9) ; 151,4 (C13) ; 171,2 (C1') ; 185,4 (C11).

**IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3452 (m), 2954 (m), 2925 (F), 2855 (m), 1736 (m), 1672 (m), 1630 (f), 1462 (f), 1398 (f), 1267 (f), 1249 (f), 1225 (f), 1208 (f), 1179 (m), 1157 (m), 1123 (f), 1096 (m), 1046 (m), 997 (f), 975 (f), 860 (f).

**UV (MeOH)** : 229 nm.

**Masse (ESI+)** : *m/z* (%) 457 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 399 (12), 107 (11).

**SMHR (ESI+)** : *m/z* calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>Na 457,2566, trouvée 457,2564.

(±)-86c :

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>

M = 434,6 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,15 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, 3xH10'') ; 1,23-1,37 (m, 14H, 2xH3'', 2xH4'', 2xH5'', 2xH6'', 2xH7'', 2xH8'', 2xH9'') ; 1,58-1,75 (m, 4H, 2xH2''), H3a, H3b) ; 1,87-2,11 (m, 4H, H5a, H15a, H5b, H14a) ; 2,29 (ddd, *J* = 12,0, 7,8, 4,4 Hz, 1H, H14b) ; 2,47 (dd, *J* = 15,2, 4,2 Hz, 1H, H2'a) ; 2,64 (dd, *J* = 15,2, 9,2 Hz, 1H, H2'b) ; 2,75 (ddd, *J* = 13,0, 7,3, 1,6 Hz, 1H, H15b) ; 4,08 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H, H1'a) ; 4,10 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H, H1'b) ; 4,37-4,47 (m, 2H, H4, H2) ; 6,10 (dd, *J* = 10,4, 3,5 Hz, 1H, H10) ; 6,11 (dd, *J* = 10,4, 3,5 Hz, 1H, H12) ; 6,76 (dd, *J* = 10,4, 2,9 Hz, 1H, H9) ; 6,91 (dd, *J* = 10,4, 2,9 Hz, 1H, H13).

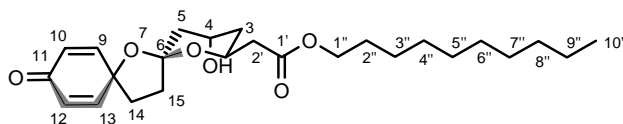
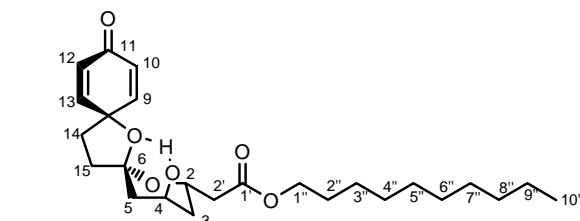
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,3 (C10'') ; 22,9 (C9'') ; 25,2 (C2'') ; 26,2 (C3'') ; 28,9 (C7'') ; 29,5-29,9 (C4'', C5'', C6'') ; 32,1 (C8'') ; 35,3 (C15) ; 35,7 (C3) ; 37,3 (C14) ; 40,4 (C5) ; 41,1 (C2') ; 64,9 (C4) ; 65,1 (C2) ; 66,9 (C1'') ; 78,1 (C8) ; 108,8 (C6) ; 127,3 (C10) ; 127,4 (C12) ; 149,2 (C9) ; 152,2 (C13) ; 171,6 (C1') ; 185,8 (C11).

**IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3425 (m), 2954 (m), 2925 (F), 2855 (m), 1732 (m), 1671 (m), 1631 (f), 1463 (f), 1395 (f), 1285 (f), 1249 (f), 1226 (f), 1172 (m), 1120 (f), 1074 (f), 1027 (m), 1007 (f), 979 (f), 858 (f).

**UV (MeOH)** : 228 nm.

**Masse (ESI+)** : *m/z* (%) 457 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 399 (8), 107 (14).

**SMHR (ESI+)** : *m/z* calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>Na 457,2566, trouvée 457,2561.

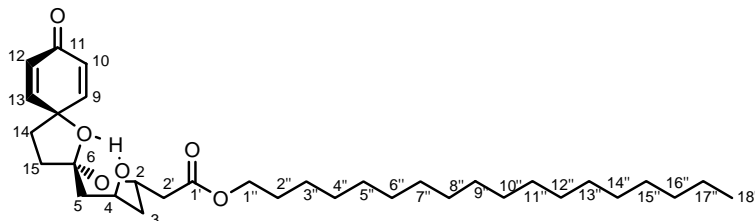


(±)-(2*R*,4*S*,6*S*)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispéro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de octadécyle [(±)-85d] et

(±)-(2*R*,4*S*,6*R*)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispéro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de octadécyle [(±)-86d]

Obtenus à partir du diol *syn* (±)-83d (180 mg, 0,28 mmol) suivant le *protocole générale Va* (3,2 éq. de PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner les produits attendus (±)-85d (30 mg, 55 µmol, 19 %) et (±)-86d (22 mg, 40 µmol, 14 %) sous forme d'huiles incolores.

(±)-85d :



$C_{33}H_{54}O_6$

$M = 546,8 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,31$  (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH18''); 1,22-1,39 (m, 30H, 2xH3'', 2xH4'', 2xH5'', 2xH6'', 2xH7'', 2xH8'', 2xH9'', 2xH10'', 2xH11'', 2xH12'', 2xH13'', 2xH14'', 2xH15'', 2xH16'', 2xH17''); 1,51 (ddd,  $J = 13,6, 12,0$  Hz, 2,8 Hz, 1H, H3a); 1,60-1,68 (m, 2H, 2xH2''); 1,80-1,86 (m, 1H, H3b); 1,91-2,05 (m, 4H, H5a, H15a, H5b, H14a); 2,16-2,24 (m, 1H, H15b); 2,29-2,38 (m, 1H, H14b); 2,42-2,55 (m, 2H, H2'a, H2'b); 4,03-4,10 (m, 1H, H4); 4,11-4,20 (m, 2H, 2xH1''); 4,60-4,67 (m, 1H, H2); 6,10 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H, H10); 6,19 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H, H12); 6,76 (dd,  $J = 10,0, 3,2$  Hz, 1H, H9); 7,16 (dd,  $J = 10,0, 3,2$  Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta = 14,3$  (C18''); 22,9 (C17''); 26,1 (C3''); 28,9 (C2''); 29,5 (C15''); 29,6-29,9 (C4'', C5'', C6'', C7'', C8'', C9'', C10'', C11'', C12'', C13'', C14''); 32,1 (C16''); 34,2 (C14); 37,7 (C3); 38,8; 39,1 (C5, C15); 41,0 (C2'); 62,7 (C4); 64,7 (C2); 65,1 (C1''); 80,3 (C8); 109,0 (C6); 127,3 (C10); 127,7 (C12); 148,6 (C9); 151,6 (C13); 171,4 (C1'); 185,5 (C11).

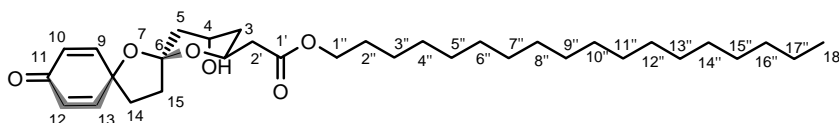
**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ ) :** 2919 (f), 2851 (m), 1737 (m), 1672 (m), 1631 (f), 1467 (f), 1398 (f), 1225 (f), 1207 (f), 1178 (m), 1156 (f), 1123 (f), 1096 (m), 1046 (m), 1007 (f), 997 (f), 976 (f), 933 (f), 860 (f), 841 (f).

**UV (MeOH) :** 231 nm.

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 569  $[M+Na]^+$  (100), 529  $[M+H-H_2O]^+$  (4), 511 (20).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $C_{33}H_{54}O_6$  546,3920, trouvée 546,3901.

(±)-86d :



$C_{33}H_{54}O_6$

$M = 546,8 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,22$  (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, 3xH18''); 1,22-1,40 (m, 30H, 2xH3'', 2xH4'', 2xH5'', 2xH6'', 2xH7'', 2xH8'', 2xH9'', 2xH10'', 2xH11'', 2xH12'', 2xH13'', 2xH14'', 2xH15'', 2xH16'', 2xH17''); 1,58-1,72 (m, 4H, 2xH2'', H3a, H3b); 1,87-2,13 (m, 4H, H5a, H15a, H5b, H14a); 2,19-2,37 (m, 1H, H14b); 2,44-2,57 (m, 1H, H2'a); 2,64 (dd,  $J = 15,2, 9,2$  Hz, 1H, H2'b); 2,72-2,79 (m, 1H, H15b); 4,03-4,18 (m, 2H, 2xH1''); 4,37-4,47 (m, 2H, H4, H2); 6,11 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H10); 6,11 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H12); 6,76 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H9); 6,90 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta = 14,3$  (C18''); 22,9 (C17''); 26,2 (C3''); 28,9 (C2''); 29,5 (C15''); 29,6-29,9 (C4'', C5'', C6'', C7'', C8'', C9'', C10'', C11'', C12'', C13'', C14''); 32,1 (C16''); 35,4 (C15); 35,7 (C3); 37,4 (C14); 40,5 (C5); 41,1 (C2'); 65,0 (C4); 65,1 (C2); 67,0 (C1''); 78,1 (C8); 108,8 (C6); 127,5 (C10, C12); 149,2 (C9); 152,1 (C13); 171,2 (C1'); 185,8 (C11).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3442 (F), 2918 (m), 2850 (m), 1667 (m), 1634 (m), 1468 (f), 1398 (f), 1175 (f), 1072 (f), 995 (f).

**UV (MeOH) :** 269, 229 nm.

**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 569  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 529  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (20), 511 (38).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_6$  546,3920, trouvée 546,3922.

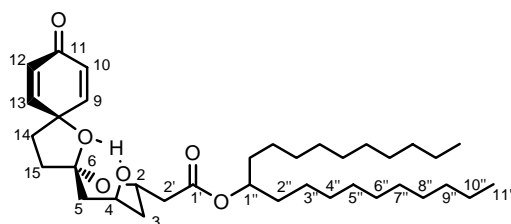
**(±)-(2R,4S,6S)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de 1-décylundécyle [(±)-85e] et**  
**(±)-(2R,4S,6R)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de 1-décylundécyle [(±)-86e]**

Obtenus à partir du diol *syn* (±)-**83e** (230 mg, 0,34 mmol) suivant le *protocole générale Va* (3,2 éq. de PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour donner les produits attendus (±)-**85e** (24 mg, 41  $\mu\text{mol}$ , 12 %) et (±)-**86e** (22 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 11 %) sous forme d'huiles incolores.

**(±)-85e :**

$\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_6$

$M = 588,9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



**Rf** = 0,46 (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 0,87$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}11''$ ) ;  $0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}1''$ ) ; 1,20-1,36 (m, 32H,  $4\times\text{H}3''$ ,  $4\times\text{H}4''$ ,  $4\times\text{H}5''$ ,  $4\times\text{H}6''$ ,  $4\times\text{H}7''$ ,  $4\times\text{H}8''$ ,  $4\times\text{H}9''$ ,  $4\times\text{H}10''$ ) ; 1,48-1,56 (m, 5H, H3a,  $4\times\text{H}2''$ ) ; 1,79-1,86 (m, 1H, H3b) ; 1,91-2,05 (m, 4H, H5a, H15a, H5b, H14a) ; 2,14-2,22 (m, 1H, H15b) ; 2,28-2,36 (m, 1H, H14b) ; 2,45-2,49 (m, 2H, H2'a, H2'b) ; 4,12-4,19 (m, 1H, H4) ; 4,61-4,69 (m, 1H, H2) ; 4,93 (quint., 1H, H1'') ; 6,10 (dd,  $J = 10,2$ , 2,0 Hz, 1H, H10) ; 6,20 (dd,  $J = 10,0$ , 2,0 Hz, 1H, H12) ; 6,75 (dd,  $J = 10,2$ , 2,8 Hz, 1H, H9) ; 7,16 (dd,  $J = 10,0$ , 2,8 Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 14,3$  ( $2\times\text{C}11''$ ) ; 22,9 ( $2\times\text{C}10''$ ) ; 25,6 ( $2\times\text{C}3''$ ) ; 29,5 ( $2\times\text{C}8''$ ) ; 29,8 ( $2\times\text{C}4''$ ,  $2\times\text{C}5''$ ,  $2\times\text{C}6''$ ,  $2\times\text{C}7''$ ) ; 32,1 ( $2\times\text{C}9''$ ) ; 34,2 (C14) ; 34,5 ( $2\times\text{C}2''$ ) ; 37,6 (C3) ; 38,9 ; 39,1 (C5, C15) ; 41,2 (C2') ; 62,8 (C4) ; 64,8 (C2) ; 75,0 (C8) ; 80,3 (C1'') ; 109,1 (C6) ; 127,3 (C10) ; 127,7 (C12) ; 148,6 (C9) ; 151,7 (C13) ; 171,2 (C1') ; 185,6 (C11).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 2925 (F), 2854 (m), 1731 (m), 1673 (m), 1633 (f), 1466 (f), 1396 (f), 1267 (f), 1180 (m), 1156 (f), 1124 (f), 1096 (m), 1046 (m), 1007 (f), 997 (f), 976 (f), 873 (f), 860 (f), 842 (f).

**UV (MeOH) :** 232 nm.

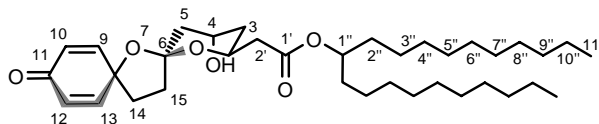
**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 611  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 571  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (2).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_6$  588,4390, trouvée 588,4380.

**(±)-86e :**

$\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_6$

$M = 588,9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



**Rf** = 0,37 (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 6H,  $6\times\text{H}11''$ ) ; 1,20-1,34 (m, 32H,  $4\times\text{H}3''$ ,  $4\times\text{H}4''$ ,  $4\times\text{H}5''$ ,  $4\times\text{H}6''$ ,  $4\times\text{H}7''$ ,  $4\times\text{H}8''$ ,  $4\times\text{H}9''$ ,  $4\times\text{H}10''$ ) ; 1,48-1,57 (m, 4H,  $4\times\text{H}2''$ ) ; 1,60-1,67 (m, 2H, H3a, H3b) ; 1,87-2,11 (m, 4H, H5a, H15a, H5b, H14a) ; 2,31-2,40 (m, 1H, H14b) ; 2,45 (dd,  $J = 15,8$ , 4,2 Hz, 1H, H2'a) ; 2,63 (dd,  $J = 15,8$ , 9,0 Hz, 1H, H2'b) ; 2,73-2,80 (m, 1H, H15b) ; 4,36-4,48 (m, 2H, H4, H2) ; 4,89 (quint.,  $J = 6,4$  Hz, 1H, H1'') ; 6,09 (dd,  $J = 10,2$ , 2,0 Hz, 1H, H10) ; 6,11 (dd,  $J = 10,2$ , 2,0 Hz, 1H, H12) ; 6,76 (dd,  $J = 10,2$ , 3,1 Hz, 1H, H9) ; 6,92 (dd,  $J = 10,2$ , 3,1 Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,3$  ( $2\times\text{C}11''$ ) ;  $22,9$  ( $2\times\text{C}10''$ ) ;  $25,6$  ( $2\times\text{C}3''$ ) ;  $29,3$  ( $2\times\text{C}8''$ ) ;  $29,7$ - $29,8$  ( $2\times\text{C}4''$ ,  $2\times\text{C}5''$ ,  $2\times\text{C}6''$ ,  $2\times\text{C}7''$ ) ;  $32,1$  ( $2\times\text{C}9''$ ) ;  $34,3$  ( $2\times\text{C}2''$ ) ;  $35,4$  ( $\text{C}15$ ) ;  $35,7$  ( $\text{C}3$ ) ;  $37,3$  ( $\text{C}14$ ) ;  $40,5$  ( $\text{C}5$ ) ;  $41,2$  ( $\text{C}2'$ ) ;  $64,9$  ( $\text{C}4$ ) ;  $66,7$  ( $\text{C}2$ ) ;  $75,1$  ( $\text{C}8$ ) ;  $78,1$  ( $\text{C}1''$ ) ;  $108,8$  ( $\text{C}6$ ) ;  $127,3$  ( $\text{C}10$ ) ;  $127,4$  ( $\text{C}12$ ) ;  $149,2$  ( $\text{C}9$ ) ;  $152,2$  ( $\text{C}13$ ) ;  $171,2$  ( $\text{C}1'$ ) ;  $185,8$  ( $\text{C}11$ ).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3450 (m), 2926 (F), 2855 (m), 1732 (m), 1672 (m), 1631 (f), 1465 (f), 1394 (f), 1314 (f), 1283 (f), 1249 (f), 1223 (f), 1173 (m), 1124 (f), 1095 (f), 1072 (f), 1027 (m), 1008 (m), 963 (f), 934 (f), 857 (f).

**UV (MeOH)** : 233 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 611 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100), 571 [ $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$  (3).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Na}$  611,4288, trouvée 611,4297.

**( $\pm$ )-(2R,4R,6S)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de 1-nonyldécyle [( $\pm$ )-87a] et**

**( $\pm$ )-(2R,4R,6R)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de 1-nonyldécyle [( $\pm$ )-88a]**

A une solution de diol *anti* ( $\pm$ )-84a (76 mg, 0,12 mmol) dans 3,5 mL d'un mélange MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (6:1) est ajouté, en une fois et à  $0^\circ\text{C}$ , le PIFA (200 mg, 0,47 mmol). Après 10 min d'agitation à  $0^\circ\text{C}$ , le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  avant d'être extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2 à 7:3) pour donner les produits attendus ( $\pm$ )-87a (4 mg, 7,1  $\mu\text{mol}$ , 6 %) et ( $\pm$ )-88a (4 mg, 7,1  $\mu\text{mol}$ , 6 %) sous forme d'huiles incolores.

**( $\pm$ )-87a :**

$\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6$

$M = 560,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,25 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,87$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}10''$ ) ;  $0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}10''$ ) ; 1,21-1,34 (m, 29H,  $4\times\text{H}3''$ ,  $4\times\text{H}4''$ ,  $4\times\text{H}5''$ ,  $4\times\text{H}6''$ ,  $4\times\text{H}7''$ ,  $4\times\text{H}8''$ ,  $4\times\text{H}9''$ , H3a) ; 1,48-1,61 (m, 5H,  $4\times\text{H}2''$ , H5a) ; 1,92-2,12 (m, 4H, H3b, H15a, H5b, H14a) ; 2,17-2,24 (m, 1H, H14b) ; 2,29-2,37 (m, 1H, H15b) ; 2,43-2,55 (m, 2H, H2'a, H2'b) ; 4,12-4,22 (m, 1H, H4) ; 4,31-4,38 (m, 1H, H2) ; 4,92 (quint.,  $J = 6,6$  Hz, 1H, H1'') ; 6,10 (dd,  $J = 10,0$ , 2,0 Hz, 1H, H10) ; 6,18 (dd,  $J = 10,4$ , 2,0 Hz, 1H, H12) ; 6,76 (dd,  $J = 10,0$ , 3,2 Hz, 1H, H9) ; 7,12 (dd,  $J = 10,4$ , 3,2 Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,1$  ( $2\times\text{C}10''$ ) ;  $22,6$  ( $2\times\text{C}9''$ ) ;  $25,3$  ( $2\times\text{C}3''$ ) ;  $29,3$  ( $2\times\text{C}7''$ ) ;  $29,5$ - $30,1$  ( $2\times\text{C}4''$ ,  $2\times\text{C}5''$ ,  $2\times\text{C}6''$ ) ;  $31,8$  ( $2\times\text{C}8''$ ) ;  $34,2$  ( $\text{C}14$ ,  $2\times\text{C}2''$ ) ;  $38,5$  ( $\text{C}15$ ) ;  $40,0$  ( $\text{C}3$ ) ;  $40,8$  ( $\text{C}2'$ ) ;  $42,2$  ( $\text{C}5$ ) ;  $64,6$  ( $\text{C}4$ ) ;  $65,3$  ( $\text{C}2$ ) ;  $74,8$  ( $\text{C}8$ ) ;  $78,9$  ( $\text{C}1''$ ) ;  $108,7$  ( $\text{C}6$ ) ;  $127,0$  ( $\text{C}10$ ) ;  $127,2$  ( $\text{C}12$ ) ;  $148,8$  ( $\text{C}9$ ) ;  $152,0$  ( $\text{C}13$ ) ;  $170,9$  ( $\text{C}1'$ ) ;  $185,1$  ( $\text{C}11$ ).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3444 (F), 2925 (F), 2855 (m), 1732 (m), 1670 (m), 1634 (m), 1458 (f), 1394 (f), 1183 (f), 1129 (f), 994 (f), 980 (f), 861 (f).

**UV (MeOH)** : 335, 227, 201 nm.

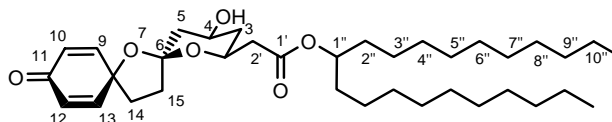
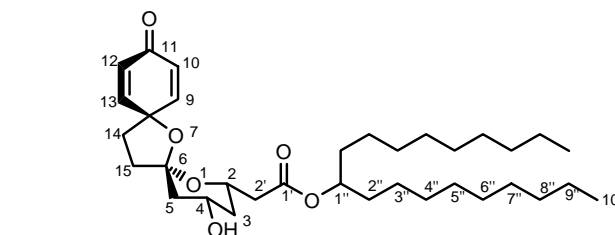
**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 1144 [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 899 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  (7), [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{Na}$  583,3975, trouvée 583,3972.

**( $\pm$ )-88a :**

$\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6$

$M = 560,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



**Rf** = 0,25 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,87 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, 3xH10'') ; 0,88 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, 3xH10'') ; 1,22-1,34 (m, 29H, 4xH3'', 4xH4'', 4xH5'', 4xH6'', 4xH7'', 4xH8'', 4xH9'', H3a) ; 1,48-1,60 (m, 4H, 4xH2'') ; 1,77-1,91 (m, 2H, H5a, H14a) ; 1,98-2,09 (m, 2H, H3b, H15a) ; 2,12-2,18 (m, 1H, H5b) ; 2,28-2,38 (m, 1H, H15b) ; 2,45-2,55 (m, 2H, H2'a, H14b) ; 2,63-2,70 (dd,  $J$  = 16,0, 8,8 Hz, 1H, H2'b) ; 3,87-3,97 (m, 2H, H4, H2) ; 4,89 (quint.,  $J$  = 6,2 Hz, 1H, H1'') ; 6,09 (dd,  $J$  = 10,0, 2,0 Hz, 1H, H10) ; 6,13 (dd,  $J$  = 10,2, 2,0 Hz, 1H, H12) ; 6,77 (dd,  $J$  = 10,0, 3,0 Hz, 1H, H9) ; 6,91 (dd,  $J$  = 10,2, 3,0 Hz, 1H, H13).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 14,1 (2xC10'') ; 22,6 (2xC9'') ; 25,3 (2xC3'') ; 29,3 (2xC7'') ; 29,5 (2xC4'', 2xC5'', 2xC6'') ; 31,8 (2xC8'') ; 33,4 ; 34,0 (C14, 2xC2'') ; 34,8 (C3, C15) ; 40,8 (C2') ; 43,3 (C5) ; 66,5 (C4) ; 68,1 (C2) ; 75,0 (C8) ; 78,3 (C1'') ; 109,1 (C6) ; 127,2 (C10) ; 127,5 (C12) ; 148,5 (C9) ; 151,3 (C13) ; 170,9 (C1') ; 185,3 (C11).

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3448 (F), 2925 (F), 2855 (m), 1731 (m), 1670 (m), 1637 (m), 1458 (f), 1174 (f), 1065 (f), 1032 (f), 1000 (f), 857 (f).

**UV (MeOH)** : 321, 273, 224, 201 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 599 [M+K]<sup>+</sup> (3), 583 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

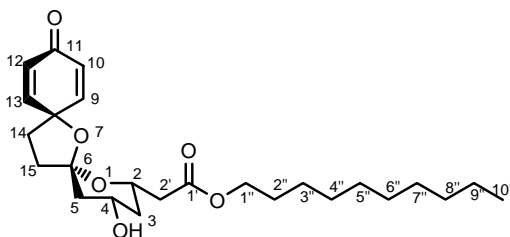
**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>Na 583,3975, trouvée 583,3970.

(±)-(2*R*,4*R*,6*S*)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de décyle [(±)-87c] et

(±)-(2*R*,4*R*,6*R*)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de décyle [(±)-88c]

Obtenus à partir du diol *anti* (±)-84c (270 mg, 0,51 mmol) suivant le *protocole générale Va* (3,2 éq. de PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3 à 5:5) pour donner les produits attendus (±)-87c (36 mg, 84  $\mu$ mol, 16 %) et (±)-88c (38 mg, 88  $\mu$ mol, 17 %) sous forme d'huiles incolores.

(±)-87c :



C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>

$M = 434,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,29 (cyclohexane/AcOEt 4:6)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 3H, 3xH10'') ; 1,20-1,39 (m, 15H, 2xH3'', 2xH4'', 2xH5'', 2xH6'', 2xH7'', 2xH8'', 2xH9'', H3a) ; 1,58-1,70 (m, 3H, 2xH2'') ; H5a) ; 1,94-2,12 (m, 4H, H3b, H15a, H5b, H14a) ; 2,18-2,25 (m, 1H, H14b) ; 2,30-2,37 (m, 1H, H15b) ; 2,44-2,57 (m, 2H, H2'a, H2'b) ; 4,02-4,10 (m, 1H, H1'a) ; 4,12-4,21 (m, 2H, H1'b, H4) ; 4,28-4,36 (m, 1H, H2) ; 6,10 (dd,  $J$  = 10,0, 1,0 Hz, 1H, H10) ; 6,16 (dd,  $J$  = 10,0, 1,0 Hz, 1H, H12) ; 6,77 (dd,  $J$  = 10,0, 3,0 Hz, 1H, H9) ; 7,08 (dd,  $J$  = 10,0, 3,0 Hz, 1H, H13).

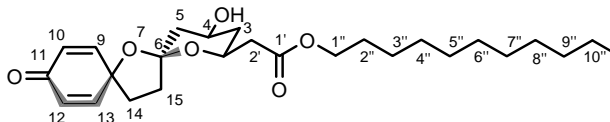
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 14,3 (C10'') ; 22,9 (C9'') ; 26,1 (C3'') ; 28,8 (C7'') ; 29,5-29,7 (C4'', C5'', C6'') ; 32,1 (C8'') ; 34,7 (C14, C2'') ; 38,8 (C15) ; 40,2 (C3) ; 41,1 (C2') ; 42,7 (C5) ; 65,1 (C4, C1'') ; 66,0 (C2) ; 79,4 (C8) ; 109,0 (C6) ; 127,1 (C10) ; 127,4 (C12) ; 149,3 (C9) ; 152,2 (C13) ; 171,4 (C1') ; 185,8 (C11).

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3435 (m), 2925 (F), 2855 (m), 1736 (F), 1671 (F), 1630 (f), 1455 (f), 1397 (f), 1325 (f), 1262 (f), 1180 (m), 1141 (f), 1055 (f), 995 (m), 861 (f).

**UV (MeOH)** : 271, 231 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 473 [M+K]<sup>+</sup> (8), 457 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>Na 457,2566, trouvée 457,2559.

**(±)-88c :** $C_{25}H_{38}O_6$  $M = 434,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  $R_f = 0,20$  (cyclohexane/AcOEt 4:6)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $H_{10''}$ ) ; 1,23-1,38 (m, 15H,  $2xH_{3''}$ ,  $2xH_{4''}$ ,  $2xH_{5''}$ ,  $2xH_{6''}$ ,  $2xH_{7''}$ ,  $2xH_{8''}$ ,  $2xH_{9''}$ , H3a) ; 1,59-1,70 (m, 2H,  $2xH_{2''}$ ) ; 1,77-1,90 (m, 2H, H5a, H14a) ; 1,98-2,10 (m, 2H, H3b, H15a) ; 2,14 (ddd,  $J = 12,4, 4,4$  Hz, 1,2 Hz, 1H, H5b) ; 2,24-2,34 (m, 1H, H15b) ; 2,45-2,54 (m, 2H,  $H_{2'a}$ , H14b) ; 2,67 (dd,  $J = 15,6, 8,8$  Hz, 1H,  $H_{2'b}$ ) ; 3,87-3,96 (m, 2H, H4, H2) ; 4,04-4,15 (m, 2H,  $2xH_{1''}$ ) ; 6,11 (dd,  $J = 9,4, 2,0$  Hz, 1H, H10) ; 6,13 (dd,  $J = 10,4, 2,0$  Hz, 1H, H12) ; 6,77 (dd,  $J = 9,4, 2,9$  Hz, 1H, H9) ; 6,90 (dd,  $J = 10,4, 2,9$  Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta = 14,3$  ( $C_{10''}$ ) ; 22,9 ( $C_{9''}$ ) ; 26,1 ( $C_{3''}$ ) ; 28,9 ( $C_{2''}$ ) ; 29,5-29,7 ( $C_{4''}$ ,  $C_{5''}$ ,  $C_{6''}$ ,  $C_{7''}$ ) ; 32,1 ( $C_{8''}$ ) ; 33,6 ( $C_{14}$ ) ; 35,0 ( $C_{15}$ ) ; 40,0 ( $C_3$ ) ; 41,0 ( $C_{2'}$ ) ; 43,3 ( $C_5$ ) ; 65,2 ( $C_4$ ) ; 66,7 ( $C_2$ ) ; 68,5 ( $C_{1''}$ ) ; 78,5 ( $C_8$ ) ; 109,4 ( $C_6$ ) ; 127,4 ( $C_{10}$ ) ; 127,7 ( $C_{12}$ ) ; 148,8 ( $C_9$ ) ; 151,5 ( $C_{13}$ ) ; 171,4 ( $C_{1'}$ ) ; 185,7 ( $C_{11}$ ).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ ) :** 3428 (F), 2925 (m), 2854 (m), 1732 (m), 1669 (F), 1632 (F), 1456 (f), 1396 (f), 1323 (f), 1289 (f), 1250 (f), 1173 (m), 1001 (f), 859 (f).

**UV (MeOH) :** 321, 230, 204 nm.

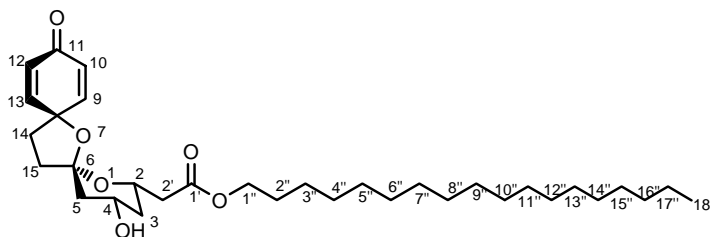
**Masse (ESI+) :**  $m/z$  (%) 473 [ $M+K$ ] $^+$  (7), 457 [ $M+Na$ ] $^+$  (100).

**SMHR (ESI+) :**  $m/z$  calculée pour  $C_{25}H_{38}O_6Na$  457,2566, trouvée 457,2565.

**(±)-(2R,4R,6S)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispéro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-diène-2-yl)-acétoate de octadécyle [(±)-87d] et**

**(±)-(2R,4R,6R)-(4-Hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispéro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-diène-2-yl)-acétoate de octadécyle [(±)-88d]**

Obtenus à partir du diol *anti* (±)-84d (150 mg, 0,23 mmol) suivant le *protocole générale Va* (3,2 éq. de PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner les produits attendus (±)-87d (20 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 16 %) et (±)-88d (20 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 16 %) sous forme d'huiles incolores.

**(±)-87d :** $C_{33}H_{54}O_6$  $M = 546,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  $R_f = 0,25$  (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta = 0,89$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $3xH_{18''}$ ) ; 1,23-1,39 (m, 31H,  $2xH_{3''}$ ,  $2xH_{4''}$ ,  $2xH_{5''}$ ,  $2xH_{6''}$ ,  $2xH_{7''}$ ,  $2xH_{8''}$ ,  $2xH_{9''}$ ,  $2xH_{10''}$ ,  $2xH_{11''}$ ,  $2xH_{12''}$ ,  $2xH_{13''}$ ,  $2xH_{14''}$ ,  $2xH_{15''}$ ,  $2xH_{16''}$ ,  $2xH_{17''}$ , H3a) ; 1,52-1,80 (m, 3H,  $2xH_{2''}$ , H5a) ; 1,95-2,13 (m, 4H, H3b, H15a, H5b, H14a) ; 2,17-2,26 (m, 1H, H14b) ; 2,29-2,38 (m, 1H, H15b) ; 2,43-2,58 (m, 2H,  $H_{2'a}$ ,  $H_{2'b}$ ) ; 4,04-4,21 (m, 3H,  $2xH_{1''}$ , H4) ; 4,29-4,36 (m, 1H, H2) ; 6,11 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H, H10) ; 6,17 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H, H12) ; 6,77 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H9) ; 7,09 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta = 14,4$  ( $C_{18''}$ ) ; 22,9 ( $C_{17''}$ ) ; 26,1 ( $C_{3''}$ ) ; 28,9 ( $C_{2''}$ ) ; 29,5-29,9 ( $C_{4''}$ ,  $C_{5''}$ ,  $C_{6''}$ ,  $C_{7''}$ ,  $C_{8''}$ ,  $C_{9''}$ ,  $C_{10''}$ ,  $C_{11''}$ ,  $C_{12''}$ ,  $C_{13''}$ ,  $C_{14''}$ ,  $C_{15''}$ ) ; 32,1 ( $C_{16''}$ ) ; 34,7 ( $C_{14}$ ) ; 38,8 ( $C_{15}$ ) ; 40,2 ( $C_3$ ) ; 41,1 ( $C_{2'}$ ) ; 42,7 ( $C_5$ ) ; 65,1 ( $C_4$ ,  $C_{1''}$ ) ; 66,0 ( $C_2$ ) ; 79,4 ( $C_8$ ) ; 109,0 ( $C_6$ ) ; 127,1 ( $C_{10}$ ) ; 127,4 ( $C_{12}$ ) ; 149,2 ( $C_9$ ) ; 152,2 ( $C_{13}$ ) ; 171,4 ( $C_{1'}$ ) ; 185,8 ( $C_{11}$ ).

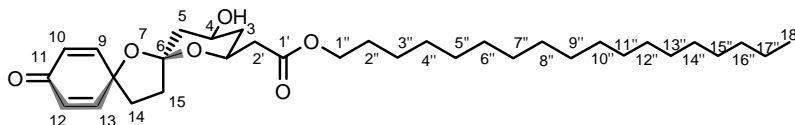


**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3423 (m), 2919 (F), 2851 (F), 1734 (m), 1670 (m), 1629 (f), 1467 (f), 1399 (f), 1265 (f), 1179 (m), 1056 (f), 995 (m), 862 (f), 737 (m).

**UV (MeOH)** : 319, 228, 205 nm.

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_6$  546,3920, trouvée 546,3912.

(±)-**88d** :



$\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_6$

$M = 546,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,14 (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,89$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $3x\text{H}18''$ ) ; 1,23-1,38 (m, 31H,  $2x\text{H}3''$ ,  $2x\text{H}4''$ ,  $2x\text{H}5''$ ,  $2x\text{H}6''$ ,  $2x\text{H}7''$ ,  $2x\text{H}8''$ ,  $2x\text{H}9''$ ,  $2x\text{H}10''$ ,  $2x\text{H}11''$ ,  $2x\text{H}12''$ ,  $2x\text{H}13''$ ,  $2x\text{H}14''$ ,  $2x\text{H}15''$ ,  $2x\text{H}16''$ ,  $2x\text{H}17''$ , H3a) ; 1,58-1,73 (m, 2H,  $2x\text{H}2''$ ) ; 1,78-1,91 (m, 2H, H5a, H14a) ; 1,99-2,10 (m, 2H, H3b, H15a) ; 2,15 (ddd,  $J = 12,4, 4,4$  Hz, 1,2 Hz, 1H, H5b) ; 2,25-2,35 (m, 1H, H15b) ; 2,46-2,55 (m, 2H, H2'a, H14b) ; 2,67 (dd,  $J = 15,6, 8,8$  Hz, 1H, H2'b) ; 3,88-3,97 (m, 2H, H4, H2) ; 4,05-4,16 (m, 2H,  $2x\text{H}1''$ ) ; 6,11 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H, H10) ; 6,14 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H, H12) ; 6,78 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H9) ; 6,91 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,4$  (C18'') ; 22,9 (C17'') ; 26,2 (C3'') ; 28,9 (C2'') ; 29,5 (C15'') ; 29,6-29,9 (C4'') ; 29,9 (C5'') ; 30,6 (C6'') ; 30,7 (C7'') ; 30,8 (C8'') ; 30,9 (C9'') ; 31,0 (C10'') ; 31,1 (C11'') ; 31,2 (C12'') ; 31,3 (C13'') ; 31,4 (C14'') ; 32,2 (C16'') ; 33,6 (C14) ; 35,0 (C15) ; 40,0 (C3) ; 41,0 (C2') ; 43,3 (C5) ; 65,2 (C4) ; 66,8 (C2) ; 68,5 (C1'') ; 78,5 (C8) ; 109,4 (C6) ; 127,4 (C10) ; 127,7 (C12) ; 148,8 (C9) ; 151,5 (C13) ; 171,4 (C1') ; 185,6 (C11).

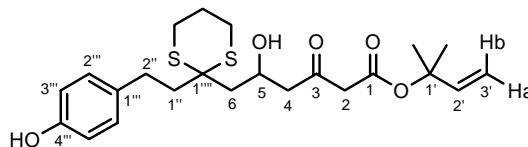
**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3443 (F), 2918 (m), 2850 (m), 1732 (m), 1667 (F), 1634 (F), 1468 (m), 1323 (f), 1174 (f), 1000 (f), 857 (m).

**UV (MeOH)** : 228, 205 nm.

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{Na}$  569,3818, trouvée 569,3799.

### (±)-5-Hydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]dithian-2-yl}-3-oxohexanoate de 1,1-diméthylallyle [(±)-**62f**]

A une solution de dérivé phénolique (±)-**64** (40 mg, 0,09 mmol) dans 1,5 mL de toluène anhydre est ajouté le 2-méthyl-3-butèn-2-ol commercial (8,5 mg, 0,10 mmol). Le milieu réactionnel est porté 5 h à 110°C avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le mélange racémique du  $\beta$ -cétoster (±)-**62f** (12 mg, 0,03 mmol, 28 %) sous forme d'une huile incolore.



$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}_2$

$M = 452,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,25 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 1,55$  (s, 6H,  $2x\text{-CH}_3$ ) ; 1,88-2,09 (m, 3H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ , H6a) ; 2,16-2,29 (m, 2H,  $2x\text{H}1''$ ) ; 2,33 (dd,  $J = 15,2, 8,8$  Hz, 1H, H6b) ; 2,56 (dd,  $J = 16,8, 4,4$  Hz, 1H, H4a) ; 2,68-3,00 (m, 7H, H4b, H2''a, H2''b,  $2x\text{-SCH}_2-$ ) ; 3,42 (d,  $J = 1,6$  Hz, 2H, H2a, H2b) ; 4,43-4,49 (m, 1H, H5) ; 5,11 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H, H3'a) ; 5,20 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H, H3'b) ; 6,09 (dd,  $J = 17,4, 10,8$  Hz, 1H, H2') ; 6,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2x\text{H}3'''$ ) ; 7,08 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2x\text{H}2'''$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 24,9$  ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 26,0 ( $-\text{SCH}_2-$ ) ; 26,3 ( $-\text{SCH}_2-$ ,  $2x\text{-CH}_3$ ) ; 29,5 (C2'') ; 41,6 (C1'') ; 43,9 (C6) ; 50,2 (C4) ; 50,9 (C2) ; 51,9 (C1''') ; 64,9 (C5) ; 82,5 (C1') ; 113,4 (C3') ; 115,4 ( $2x\text{C}3'''$ ) ; 129,6 ( $2x\text{C}2'''$ ) ; 133,7 (C1''') ; 141,7 (C2') ; 153,9 (C4''') ; 166,0 (C1) ; 202,4 (C3).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3423 (F), 2925 (f), 1734 (m), 1707 (m), 1647 (m), 1638 (m), 1616 (m), 1515 (m), 1400 (f), 1365 (f), 1321 (f), 1263 (m), 1237 (m), 1123 (m), 830 (m), 550 (m), 510 (m).

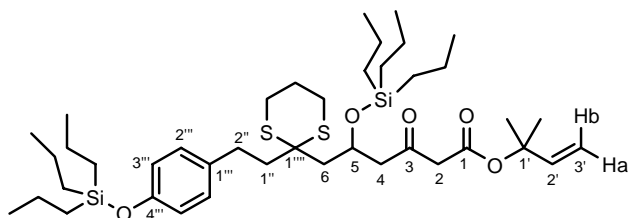
**UV (MeOH)** : 278, 249, 225, 204 nm.

**Masse (EI)** :  $m/z$  (%) 452  $[\text{M}]^+$  (1), 107 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{NaS}_2$  475,1589, trouvée 475,1586.

**(±)-3-Oxo-5-tripropylsilyloxy-6-{2-[2-(4-tripropylsilyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]dithian-2-yl}-hexanoate de 1,1-diméthylallyle [(±)-80f]**

A une solution de dérivé silylé (±)-79 (300 mg, 0,41 mmol) dans 8 mL de toluène anhydre est ajouté le 2-méthyl-3-butène-2-ol commercial (50 mg, 0,58 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux 5 h avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur colonne de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour donner le mélange racémique du  $\beta$ -cétoester (±)-80f (181 mg, 0,24 mmol, 58 %) sous forme d'une huile incolore. Ce produit est en fait un mélange de deux composés en équilibre : le  $\beta$ -cétoester (±)-80f-1 et sa forme énolique (±)-80f-2 correspondante dans un rapport 8:2.



$\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}_2$

$M = 765,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,66 (cyclohexane/AcOEt 8:2)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta =$

(±)-80f-1 : 0,55-0,62 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,69-0,75 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,86-1,00 (m, 18H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,24-1,47 (m, 12H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,55 (s, 6H, 2x-CH<sub>3</sub>); 1,87-2,08 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a); 2,17-2,23 (m, 2H, 2xH1''); 2,29 (dd,  $J = 15,0, 4,9$  Hz, 1H, H6b); 2,72-2,95 (m, 6H, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-); 3,00 (dd,  $J = 16,8, 7,0$  Hz, 2H, H4a, H4b); 3,40 (d,  $J = 2,7$  Hz, 2H, H2a, H2b); 4,54-4,60 (m, 1H, H5); 5,08 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H, H3'a); 5,20 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H, H3'b); 6,10 (dd,  $J = 17,4, 10,9$  Hz, 1H, H2'); 6,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3'''); 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2''').

(±)-80f-2 : 0,55-0,62 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,69-0,75 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,86-1,00 (m, 18H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,24-1,47 (m, 12H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,56 (s, 6H, 2x-CH<sub>3</sub>); 1,87-2,08 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a); 2,17-2,23 (m, 2H, 2xH1''); 2,29-2,50 (m, 3H, H4a, H4b, H6b); 2,72-2,95 (m, 6H, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-); 4,39-4,45 (m, 1H, H5); 5,01 (s, 1H, H2); 5,07 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H, H3'a); 5,17 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H, H3'b); 6,12 (dd,  $J = 17,4, 10,9$  Hz, 1H, H2'); 6,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3'''); 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta =$  [(±)-80f-1 et 2] 16,6-18,4 (6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,0 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 26,0 (-SCH<sub>2</sub>-); 26,3 (-SCH<sub>2</sub>-, 2x-CH<sub>3</sub>); 29,7 (C2''-2); 29,9 (C2''-1); 41,8; 41,9 (C1''); 45,5; 45,6 (C6, C4-2); 51,5 (C2-1); 51,7 (C4-1); 52,1; 52,2 (C1'''''); 66,6; 66,7 (C5); 82,2 (C1'); 100,0 (C2-2); 113,2 (C3'); 115,2 (2xC3''''-2); 119,7 (2xC3''''-1); 129,2 (2xC2''''-1); 129,4 (2xC2''''-2); 133,7 (C1''''-2); 134,3 (C1''''-1); 141,9 (C2'); 153,6 (C4'''); 165,8 (C1-1); 171,5 (C3-2); 174,9 (C1-2); 201,5 (C3-1).

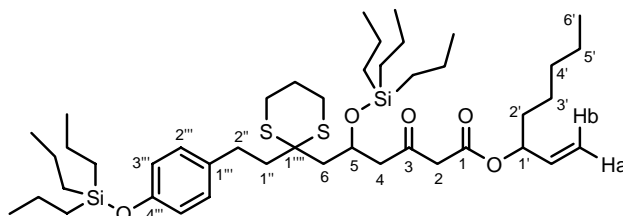
**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3444 (F), 2955 (f), 2926 (f), 2868 (f), 1645 (m), 1509 (f), 1456 (f), 1408 (f), 1374 (f), 1333 (f), 1258 (f), 1205 (f), 1168 (f), 1062 (f), 1031 (f), 908 (f).

**UV (MeOH)** : 274, 251, 224, 207 nm.

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane)** :  $m/z$  (%) 765  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (1), 263 (100).

**(±)-3-Oxo-5-triisopropylsilyloxy-6-{2-[2-(4-triisopropylsilyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]dithian-2-yl}-hexanoate de 1-vinylhexyle [(±)-80g]**

A une solution de dérivé silylé (±)-79 (259 mg, 0,35 mmol) dans 4 mL de toluène anhydre est ajouté l'oct-3-en-1-ol (90 mg, 0,70 mmol). Le milieu réactionnel est porté au reflux 5 h, puis 2,5 éq. d'alcool homoallylique sont ajoutés. Après 9 h d'agitation, le milieu réactionnel est concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5) pour donner le β-cétoester (±)-80g (206 mg, 0,25 mmol, 73 %) sous forme d'une huile incolore. Ce composé est en fait un mélange de deux composés en équilibre, le composé β-cétoester (±)-80g-1 et sa forme énolique (±)-80g-2 correspondante dans un rapport 7:3.



$C_{44}H_{78}O_5S_2Si_2$

$M = 807,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,66 (cyclohexane/AcOEt 8:2)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  =

(±)-80g-1 : 0,55-0,62 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,68-0,76 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,85-1,00 (m, 21H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3xH<sub>6</sub>'); 1,23-1,47 (m, 18H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 2xH<sub>3</sub>', 2xH<sub>4</sub>', 2xH<sub>5</sub>') ; 1,55-1,74 (m, 2H, 2xH<sub>2</sub>') ; 1,86-2,10 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H<sub>6a</sub>) ; 2,17-2,25 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>'') ; 2,32 (dd,  $J = 14,6, 4,4$  Hz, 1H, H<sub>6b</sub>) ; 2,70-2,97 (m, 7H, H<sub>2</sub>''a, H<sub>2</sub>''b, H<sub>4a</sub>, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,00 (ddd,  $J = 16,7, 7,0, 2,2$  Hz, 1H, H<sub>4b</sub>) ; 3,48 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H, H<sub>2a</sub>, H<sub>2b</sub>) ; 4,55-4,63 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 5,14-5,33 (m, 3H, H<sub>1</sub>', Ha, H<sub>b</sub>) ; 5,72-5,88 (m, 1H, -CH=) ; 6,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>'') ; 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>'').

(±)-80g-2 : 0,55-0,62 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,68-0,76 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,85-1,00 (m, 21H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3xH<sub>6</sub>'); 1,23-1,47 (m, 18H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 2xH<sub>3</sub>', 2xH<sub>4</sub>', 2xH<sub>5</sub>') ; 1,55-1,74 (m, 2H, 2xH<sub>2</sub>') ; 1,86-2,10 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H<sub>6a</sub>) ; 2,17-2,25 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>'') ; 2,28-2,35 (m, 1H, H<sub>4a</sub>) ; 2,44 (dd,  $J = 14,0, 5,8$  Hz, 1H, H<sub>6b</sub>) ; 2,56 (dd,  $J = 8,6, 6,8$  Hz, 1H, H<sub>4b</sub>) ; 2,70-2,97 (m, 6H, H<sub>2</sub>''a, H<sub>2</sub>''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 4,42-4,51 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 5,09 (s, 1H, H<sub>2</sub>) ; 5,14-5,33 (m, 3H, H<sub>1</sub>', Ha et H<sub>b</sub>) ; 5,72-5,88 (m, 1H, -CH=) ; 6,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>'') ; 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>'').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = [(±)-80g-1 et 2] 14,1 (2xC<sub>6</sub>') ; 16,6-18,5 (6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 22,5 ; 22,7 (2xC<sub>5</sub>') ; 24,7 ; 25,0 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,0 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,4 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,9-29,9 (C<sub>3</sub>', C<sub>2</sub>'') ; 31,5 ; 31,9 (2xC<sub>4</sub>') ; 33,8 ; 34,0 (2xC<sub>2</sub>') ; 41,6 ; 41,9 (C<sub>1</sub>'') ; 43,4 ; 45,0 ; 45,4 (C<sub>4</sub>-2, C<sub>6</sub>) ; 50,6 (C<sub>2</sub>-1) ; 51,8 ; 52,1 ; 52,2 (C<sub>4</sub>-1, C<sub>1</sub>'') ; 66,6 (C<sub>5</sub>) ; 74,5 (C<sub>1</sub>') ; 91,5 (C<sub>2</sub>-2) ; 116,4 ; 117,3 (=CH<sub>2</sub>) ; 119,7 (2xC<sub>3</sub>'') ; 129,2 (2xC<sub>2</sub>'') ; 134,3 (C<sub>1</sub>'') ; 136,0 ; 136,6 (-CH=) ; 153,6 (C<sub>4</sub>'') ; 166,2 (C<sub>1</sub>-1) ; 171,9 (C<sub>3</sub>-2) ; 175,6 (C<sub>1</sub>-2) ; 201,2 (C<sub>3</sub>-1).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2955 (F), 2926 (F), 2868 (m), 1743 (f), 1717 (f), 1509 (m), 1458 (f), 1409 (f), 1334 (f), 1259 (m), 1168 (f), 1063 (m), 1033 (f), 1004 (f), 910 (m), 815 (f), 742 (f).

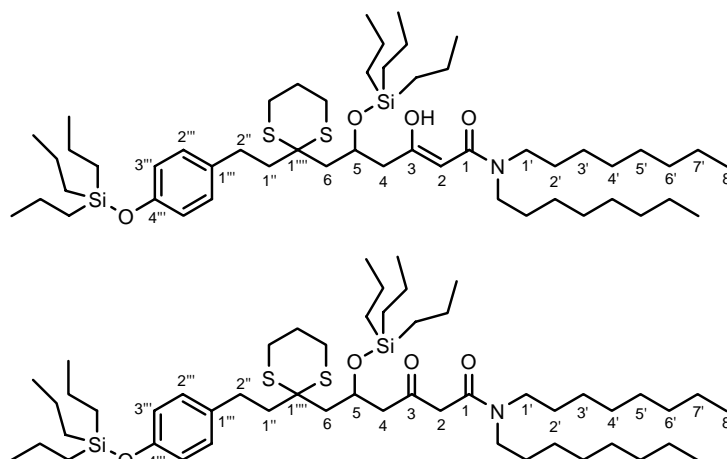
**UV (MeOH)** : 253, 223, 201 nm.

**Masse (DCI,  $\text{NH}_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 807 [M+H]<sup>+</sup> (25), 395 (62), 263 (100).

**(±)-N,N-Dioctyl-5-triisopropylsilyloxy-6-{2-[2-(4-triisopropylsilyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]dithian-2-yl}-3-oxohexanamide [(±)-90a]**

A une solution de dérivé phénolique (±)-79 (210 mg, 0,22 mmol) dans 7 mL de toluène anhydre est ajoutée la di-*n*-octylamine (78 mg, 0,33 mmol), puis le milieu réactionnel est porté à 110°C. Après 6 h d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 98:2) pour donner l'amide [(±)-90a] (184 mg, 0,20 mmol, 70 %) sous forme d'une

huile incolore. Ce composé est en fait un mélange de deux composés en équilibre, le composé  $\beta$ -cétoamide ( $\pm$ )-**90a-1** et sa forme énolique ( $\pm$ )-**90a-2** correspondante dans un rapport 3:7.



$C_{52}H_{97}NO_4S_2Si_2$

$M = 920,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,69 (cyclohexane/AcOEt 8:2)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  =

( $\pm$ )-**90a-1** : 0,57-0,62 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,70-0,74 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,86-0,99 (m, 24H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6xH<sub>8</sub>') ; 1,25-1,47 (m, 32H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 4xH<sub>3</sub>', 4xH<sub>4</sub>', 4xH<sub>5</sub>', 4xH<sub>6</sub>', 4xH<sub>7</sub>') ; 1,49-1,60 (m, 4H, 4xH<sub>2</sub>') ; 1,85-2,08 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H<sub>6a</sub>) ; 2,17-2,24 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>'') ; 2,32-2,53 (m, 1H, H<sub>6b</sub>) ; 2,68-2,90 (m, 6H, 2xH<sub>2</sub>'', 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 2,92-3,07 (m, 2H, H<sub>4a</sub>, H<sub>4b</sub>) ; 3,13-3,21 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>') ; 3,25-3,36 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>') ; 3,50 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>) ; 4,54-4,60 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 6,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>'') ; 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>'').

( $\pm$ )-**90a-2** : 0,57-0,62 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,70-0,74 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>-); 0,86-0,99 (m, 24H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6xH<sub>8</sub>') ; 1,25-1,47 (m, 32H, 6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 4xH<sub>3</sub>', 4xH<sub>4</sub>', 4xH<sub>5</sub>', 4xH<sub>6</sub>', 4xH<sub>7</sub>') ; 1,49-1,60 (m, 4H, 4xH<sub>2</sub>') ; 1,85-2,08 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H<sub>6a</sub>) ; 2,17-2,24 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>'') ; 2,32-2,53 (m, 3H, H<sub>6b</sub>, H<sub>4a</sub>, H<sub>4b</sub>) ; 2,68-2,90 (m, 6H, H<sub>2</sub>'', H<sub>2</sub>'', 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,13-3,21 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>') ; 3,25-3,36 (m, 2H, 2xH<sub>1</sub>') ; 4,43-4,51 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 5,11 (s, 1H, H<sub>2</sub>) ; 6,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>'') ; 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>'').

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  = [( $\pm$ )-**90a-1** et **2**] 14,1 (2xC<sub>8</sub>') ; 16,6-18,5 (6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 22,6 (2xC<sub>7</sub>') ; 25,1 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,0 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,3 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,9-29,9 (2xC<sub>2</sub>'', 2xC<sub>3</sub>'', 2xC<sub>4</sub>'', 2xC<sub>5</sub>'', C<sub>2</sub>'') ; 31,8 (2xC<sub>6</sub>') ; 41,6 ; 41,9 (C<sub>1</sub>'') ; 45,1 ; 45,4 ; 45,8 (C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-**2**) ; 46,0 (C<sub>1</sub>') ; 48,0 ; 48,6 (C<sub>1</sub>') ; 50,2 (C<sub>2</sub>-**1**) ; 50,8 (C<sub>4</sub>-**1**) ; 52,3 ; 52,4 (C<sub>1</sub>'') ; 66,6 (C<sub>5</sub>-**1**) ; 68,2 (C<sub>5</sub>-**2**) ; 88,7 (C<sub>2</sub>-**2**) ; 119,6 (2xC<sub>3</sub>'') ; 129,2 (2xC<sub>2</sub>'') ; 134,4 (C<sub>1</sub>'') ; 153,5 (C<sub>4</sub>'') ; 165,9 (C<sub>1</sub>-**1**) ; 171,3 (C<sub>3</sub>-**2**) ; 174,5 (C<sub>1</sub>-**2**) ; 203,2 (C<sub>3</sub>-**1**).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 2955 (F), 2926 (F), 2867 (m), 1635 (f), 1593 (f), 1510 (m), 1490 (f), 1458 (f), 1408 (f), 1375 (f), 1260 (m), 1207 (m), 1169 (f), 1063 (m), 1031 (f), 911 (m), 835 (f), 814 (f), 741 (m).

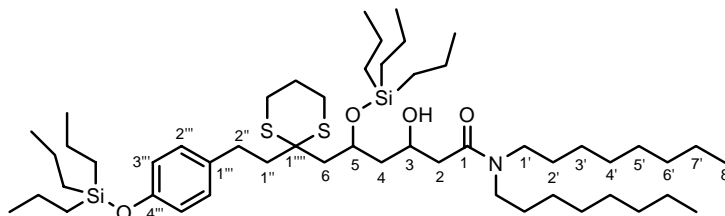
**UV (MeOH)** : 259, 224, 210 nm.

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane)** :  $m/z$  (%) 920 [M+H]<sup>+</sup> (1), 242 (28), 131 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{52}H_{97}NO_4NaSi_2S_2$  942,6295, trouvée 942,6273.

**( $\pm$ )-N,N-Dioctyl-3-hydroxy-5-tripropylsilyloxy-6-{2-[2-(4-tripropylsilyloxy-phényl)-éthyl]-[1,3]dithian-2-yl}-hexanamide [( $\pm$ )-**92a**]**

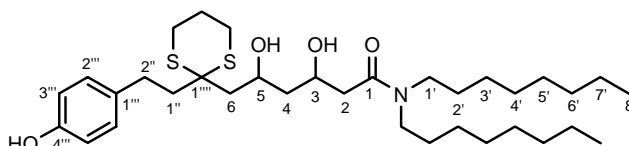
Obtenu à partir du  $\beta$ -cétoamide ( $\pm$ )-**90a** (140 mg, 0,15 mmol) suivant le *protocole général VIc*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5) pour donner le mélange de 4 diastéréoisomères non séparables de l'alcool ( $\pm$ )-**92a** (91 mg, 0,10 mmol, 65 %) sous forme d'une huile incolore.


 $C_{52}H_{99}NO_4S_2Si_2$ 
 $M = 922,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 
 $R_f = 0,44$  (cyclohexane/AcOEt 8:2)

**Masse (DCI,  $NH_3$  + isobutane) :**  $m/z$  (%) 922  $[M+H]^+$  (100), 640 (25).

(±)-*N,N*-Dioctyl-3,5-dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanamide [(±)-**93a**]

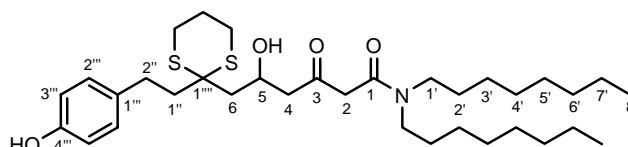
Obtenu à partir du dérivé silylé (±)-**92a** (91 mg, 0,10 mmol) suivant le *protocole général VII*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2 jusque 6:4) pour donner le mélange de 4 diastéréoisomères non séparables du diol (±)-**93a** (45 mg, 0,07 mmol, 74 %) sous forme d'une huile incolore.


 $C_{34}H_{59}NO_4S_2$ 
 $M = 610,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 
 $R_f = 0,20$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**Masse (DCI,  $NH_3$  + isobutane) :**  $m/z$  (%) 610  $[M+H]^+$  (100), 484 (19), 242 (42).

(±)-*N,N*-Dioctyl-5-hydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxo-hexanamide [(±)-**63a**]

Obtenu à partir du dérivé silylé (±)-**90a** (518 mg, 0,56 mmol) suivant le *protocole général VII*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le composé (±)-**63a** (203 mg, 0,33 mmol, 60 %) sous forme d'une huile légèrement jaune. Ce composé est en fait un mélange de deux composés en équilibre, le composé  $\beta$ -cétoamide (±)-**63a-1** et sa forme énolique (±)-**63a-2** correspondante dans un rapport 8:2.


 $C_{34}H_{57}NO_4S_2$ 
 $M = 608,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 
 $R_f = 0,58$  (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :**  $\delta =$ 

(±)-**63a-1** : 0,88-0,89 (2t,  $J = 7,2$  Hz, 6H, 6xH8') ; 1,21-1,34 (m, 20H, 4xH3', 4xH4', 4xH5', 4xH6', 4xH7') ; 1,49-1,59 (m, 4H, 4xH2') ; 1,84-2,06 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,13-2,38 (m, 3H, 2xH1'') , H6b) ; 2,38-2,52 (m, 1H, H4a) ; 2,63-2,98 (m, 7H, 2xH2'', H4b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,13-3,21 (m, 2H, 2xH1') ; 3,24-3,41 (m, 2H, 2xH1') ; 3,55 (s, 2H, 2xH2) ; 4,39-4,46 (m, 1H, H5) ; 6,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,03 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, 2xH2''').

(±)-**63a-2** : 0,88-0,89 (2t,  $J = 7,2$  Hz, 6H, 6xH8') ; 1,21-1,34 (m, 20H, 4xH3', 4xH4', 4xH5', 4xH6', 4xH7') ; 1,49-1,59 (m, 4H, 4xH2') ; 1,84-2,06 (m, 2H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 2,08-2,15 (m, 1H, H6a) ; 2,13-2,52 (m, 5H, 2xH1'') , H6b, H4a, H4b) ; 2,63-2,98 (m, 6H, H2''a, H2''b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,13-3,21 (m, 2H, 2xH1') ; 3,24-3,41 (m, 2H, 2xH1') ; 4,39-4,46 (m, 1H, H5) ; 5,14 (s, 1H, H2) ; 6,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,03 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = [(±)-**63a-1**] 14,1 (2xC8') ; 22,6 (2xC7') ; 24,9 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,0 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,2 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,8-29,5 (2xC2', 2xC3', 2xC4', 2xC5', C2'') ; 31,7 ; 31,8 (2xC6') ; 41,4 (C1'') ; 43,7 (C6) ; 46,2 (C1') ; 48,7 (C1') ; 49,3 (C2) ; 50,4 (C4) ; 52,0 (C1''''') ; 65,1 (C5) ; 115,6 (2xC3''') ; 129,4 (2xC2''') ; 132,8 (C1''') ; 154,7 (C4''') ; 166,7 (C1) ; 203,7 (C3).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3402 (m), 2952 (m), 2926 (F), 2855 (m), 1715 (f), 1619 (F), 1593 (m), 1514 (m), 1487 (f), 1464 (f), 1455 (f), 1373 (f), 1266 (f), 1236 (f), 821 (f).

**UV (MeOH)** : 256, 223, 209 nm.

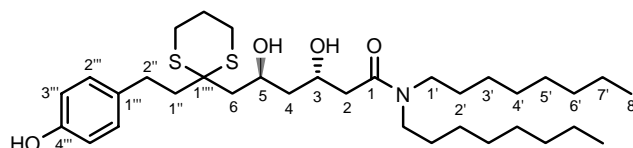
**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 646 [M+K]<sup>+</sup> (18), 630 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub> 630,3627, trouvée 630,3624.

**(±)-(3R,5R)-N,N-Dihexyl-3,5-dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl]}-hexanamide [(±)-**91a**]**

Obtenu à partir de la cétone (±)-**63a** (90 mg, 0,15 mmol) suivant le *protocole général VIIb*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le mélange racémique du diol de configuration *anti* (±)-**91a** (29 mg, 0,05 mmol, 32 %) sous forme d'une huile incolore.

*Remarque* : récupération 35 mg (39 %) du produit de départ.



C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

M = 610,0 g.mol<sup>-1</sup>

**Rf** = 0,53 (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 0,87-0,89 (2t,  $J$  = 7,2 Hz, 6H, 6xH8') ; 1,20-1,34 (m, 20H, 4xH3', 4xH4', 4xH5', 4xH6', 4xH7') ; 1,46-1,58 (m, 4H, 4xH2') ; 1,61-1,74 (m, 2H, H4a, H4b) ; 1,88-2,06 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,11-2,31 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,39-2,46 (m, 2H, 2xH2) ; 2,54 (dd,  $J$  = 3,0, 16,4 Hz, 1H, H6b) ; 2,60-3,00 (m, 6H, 2xH2'', 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,11-3,23 (dt,  $J$  = 8,0, 8,0 Hz, 2H, 2xH1') ; 3,26-3,33 (dt,  $J$  = 4,4, 7,6 Hz, 2H, 2xH1') ; 4,30-4,42 (m, 2H, H3, H5) ; 6,74 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,01 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 14,0 (2xC8') ; 22,6 (2xC7') ; 25,0 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,0 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,3 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,8 ; 27,0 ; 27,7 ; 28,8 ; 29,1 ; 29,2 et 29,3 (2xC2', 2xC3', 2xC4', 2xC5') ; 29,7 (C2'') ; 31,7 ; 31,8 (2xC6') ; 39,1 (C2) ; 41,7 (C1'') ; 43,6 (C4) ; 44,9 (C6) ; 46,0 (C1') ; 48,0 (C1') ; 52,1 (C1''''') ; 66,0 (C3, C5) ; 115,4 (2xC3''') ; 129,5 (2xC2''') ; 133,1 (C1''') ; 154,3 (C4''') ; 172,1 (C1).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3418 (F), 2926 (F), 2855 (m), 1614 (F), 1515 (m), 1456 (m), 1375 (f), 1269 (m), 1236 (m), 1171 (f), 1073 (f), 830 (f).

**UV (MeOH)** : 281, 214, 204 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 648 [M+K]<sup>+</sup> (14), 632 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub> 632,3783, trouvée 632,3784.

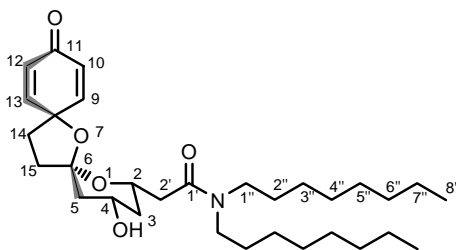
**(±)-(2R,4R,6S)-N,N-Dioctyl-2-(4-hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétamide [(±)-**96a**] et**

**(±)-(2R,4R,6R)-N,N-Dioctyl-2-(4-hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétamide [(±)-**97a**]**

Obtenus à partir du diol *anti* (±)-**91a** (55 mg, 90,2  $\mu\text{mol}$ ) suivant le *protocole générale Va* (3,2 éq. de PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 6:4 à 5:5) pour donner les produits

attendus ( $\pm$ )-**96a** (6,5 mg, 12,6  $\mu$ mol, 14 %) et ( $\pm$ )-**97a** (4,4 mg, 8,5  $\mu$ mol, 9 %) sous forme d'huiles incolores.

( $\pm$ )-**96a** :



$C_{31}H_{51}O_5N$

$M = 517,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,33 (cyclohexane/AcOEt 4:6)

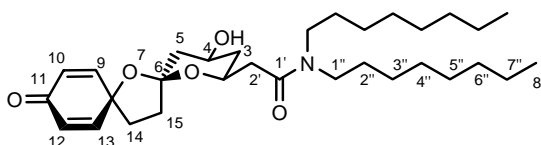
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,80\text{-}0,94$  (m, 6H, 6xH8''); 1,17-1,40 (m, 21H, 4xH3'', 4xH4'', 4xH5'', 4xH6'', 4xH7'', H3a); 1,46-1,80 (m, 6H, 4xH2'', H5a, H3b); 1,85-2,19 (m, 4H, H15a, H5b, H14a, H14b); 2,24-2,35 (m, 2H, H2'a, H2'b); 2,58-2,68 (m, 1H, H15b); 3,10-3,22 (m, 2H, H1''a, H1''b); 3,26-3,37 (m, 1H, H1''c); 3,38-3,50 (m, 1H, H1''d); 4,12-4,22 (m, 1H, H4); 4,38-4,45 (m, 1H, H2); 6,06-6,11 (m, 1H, H10); 6,14-6,18 (m, 1H, H12); 6,73-6,78 (m, 1H, H9); 7,05-7,09 (m, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,3$  (2xC8''); 22,9 (2xC7''); 27,1; 27,3 (2xC3''); 29,5-29,6 (2xC2'', 2xC4'', 2xC5''); 32,0 (2xC6''); 34,7 (C14); 38,9 (C15); 39,3 (C3); 40,7 (C2'); 42,7 (C5); 46,7; 48,6 (2xC1''); 65,2 (C2); 67,2 (C4); 79,4 (C8); 108,9 (C6); 127,1 (C10); 127,3 (C12); 149,3 (C9); 152,7 (C13); 170,1 (C1'); 185,9 (C11).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3059 (m), 2962 (F), 2875 (m), 1723 (F), 1491 (m), 1448 (m), 1368 (m), 1262 (f), 1065 (m), 1027 (F), 911 (m), 706 (F), 632 (m).

**UV (MeOH)** : 270, 231 nm.

( $\pm$ )-**97a** :



$C_{31}H_{51}O_5N$

$M = 517,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,20 (cyclohexane/AcOEt 4:6)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,80\text{-}0,99$  (m, 6H, 6xH8''); 1,19-1,42 (m, 21H, 4xH3'', 4xH4'', 4xH5'', 4xH6'', 4xH7'', H3a); 1,47-1,80 (m, 6H, 4xH2'', H5a, H14a); 1,88-2,12 (m, 4H, H3b, H15a, H5b, H14b); 2,28-2,45 (m, 3H, H15b, H2'a, H2'b); 3,10-3,23 (m, 2H, H1''a, H1''b); 3,25-3,34 (m, 1H, H1''c); 3,36-3,48 (m, 1H, H1''d); 4,35-4,41 (m, 1H, H4); 4,50-4,58 (m, 1H, H2); 6,09 (dd,  $J = 9,6, 1,8$  Hz, 1H, H10); 6,15 (dd,  $J = 10,0, 1,8$  Hz, 1H, H12); 6,76 (dd,  $J = 9,6, 3,0$  Hz, 1H, H9); 6,90 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,3$  (2xC8''); 22,9 (2xC7''); 27,1; 27,3 (2xC3''); 29,5-30,1 (2xC2'', 2xC4'', 2xC5''); 32,0 (2xC6''); 35,5 (C14); 38,5 (C15); 39,3 (C3); 40,5 (C2'); 42,1 (C5); 46,5 (2xC1''); 63,6 (C2); 65,1 (C4); 78,4 (C8); 109,4 (C6); 127,2 (C10); 127,3 (C12); 149,4 (C9); 152,3 (C13); 170,1 (C1'); 185,5 (C11).

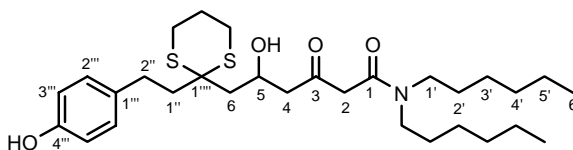
**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3438 (m), 2925 (F), 2854 (m), 1630 (m), 1462 (f), 1261 (f), 1088 (m), 1063 (m), 981 (f), 858 (f), 727 (f).

**UV (MeOH)** : 320, 231, 203 nm.

( $\pm$ )-*N,N*-Dihexyl-5-hydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxohexanamide [( $\pm$ )-**63b**]

A une solution de dérivé phénolique ( $\pm$ )-**64** (500 mg, 1,18 mmol) dans 15 mL de toluène anhydre est ajoutée la di-*n*-hexylamine (655 mg, 3,53 mmol), puis le milieu réactionnel est porté à 110°C. Après 6 h d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5 jusque 85:15) pour donner l'amide ( $\pm$ )-**63b** (293 mg, 0,53 mmol, 45 %) sous

forme d'une huile incolore. Ce composé est en fait un mélange de deux composés en équilibre, le composé  $\beta$ -cétamide ( $\pm$ )-**63b-1** et sa forme énolique ( $\pm$ )-**63b-2** correspondante dans un rapport 8:2.



$C_{30}H_{49}NO_4S_2$

$M = 551,9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,28$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,84$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH6') ; 0,93 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH6'') ; 1,23-1,35 (m, 12H, 4xH3', 4xH4', 4xH5') ; 1,48-1,60 (m, 4H, 4xH2') ; 1,85-2,07 (m, 3H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H6a) ; 2,10-2,50 (m, 4H, 2xH1'', H6b, H4a) ; 2,64-3,01 (m, 7H, 2xH2'', H4b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 3,12-3,42 (m, 4H, 4xH1') ; 3,54 (s, 2H, 2xH2) ; 4,36-4,46 (m, 1H, H5) ; 6,76 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,02 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, H2''').

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 14,1$  (2xC6') ; 22,7 (2xC5') ; 25,1 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,2 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,5 (-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,6 ; 26,8 ; 27,7 ; 29,1 ; 29,7 (2xC2', 2xC3', C2'') ; 31,6 ; 31,7 (2xC4') ; 41,4 (C1'') ; 43,8 (C6) ; 46,4 (C1') ; 48,9 (C1') ; 49,4 (C2) ; 50,6 (C4) ; 52,2 (C1''') ; 65,3 (C5) ; 115,9 (2xC3''') ; 129,7 (2xC2''') ; 133,1 (C1''') ; 154,8 (C4''') ; 166,9 (C1) ; 203,7 (C3).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3230 (m), 2954 (m), 2927 (F), 2856 (m), 1611 (F), 1587 (m), 1513 (F), 1467 (m), 1452 (m), 1443 (m), 1352 (f), 1262 (F), 1236 (F), 1173 (m), 1027 (f), 765 (m), 750 (m), 701 (f).

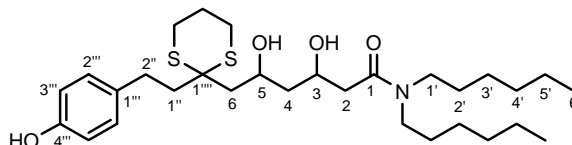
**UV (MeOH)** : 282, 225, 205 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 590 [M+K]<sup>+</sup> (5), 574 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{30}H_{49}NO_4NaS_2$  574,3001, trouvée 574,2991.

( $\pm$ )-*N,N*-Dihexyl-3,5-dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanamide [( $\pm$ )-**93b**]

A une suspension de  $NaBH_4$  (50 mg, 1,32 mmol) dans 9 mL de MeOH est ajoutée à 0°C une solution de cétone ( $\pm$ )-**63b** (242 mg, 0,44 mmol) dans 6 mL de  $CH_2Cl_2$ . Après 3 h d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $NH_4Cl$ . Après dilution du milieu réactionnel dans un mélange  $CH_2Cl_2$  et  $H_2O$ , celui-ci est extrait au  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le mélange de 4 diastéréoisomères non séparables de l'alcool ( $\pm$ )-**93b** (173 mg, 0,03 mmol, 76 %) sous forme d'une huile jaune.



$C_{30}H_{51}NO_4S_2$

$M = 553,9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,26$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**Masse (DCI,  $NH_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 576 [M+Na]<sup>+</sup> (18), 554 [M+H]<sup>+</sup> (21), 428 (100).



(±)-(2*R*,4*S*,6*S*)-*N,N*-Dihexyl-2-(4-hydroxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-diène-2-yl)-acétamide [(±)-**94b**]

Obtenus à partir du mélange de diols (±)-**93b** (120 mg, 0,22 mmol) suivant le *protocole générale Va* (3,2 éq. de PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3 puis CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) pour donner le produit majoritaire attendu (±)-**94b** (8,5 mg, 18 μmol, 8 %) sous forme d'huile incolore.

(±)-**94b** :

C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>O<sub>5</sub>N

M = 461,6 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, 3xH6''); 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, 3xH6''); 1,24-1,35 (m, 12H, 4xH3'', 4xH4'', 4xH5''); 1,47-1,65 (m, 6H, H3a, 4xH2'', H3b); 1,85-2,05 (m, 4H, H5a, H15a, H5b, H14a); 2,08-2,17 (m, 1H, H15b); 2,24-2,33 (m, 2H, H14b, H2'a); 2,62 (dd, *J* = 14,8, 9,4 Hz, 1H, H2'b); 3,13-3,23 (m, 2H, H1''a, H1''b); 3,30-3,38 (m, 1H, H1''c); 3,43-3,51 (m, 1H, H1''d); 4,13-4,18 (m, 1H, H4); 4,69-4,78 (m, 1H, H2); 6,10 (dd, *J* = 10,0, 1,8 Hz, 1H, H10); 6,19 (dd, *J* = 10,0, 1,8 Hz, 1H, H12); 6,75 (dd, *J* = 10,0, 3,0 Hz, 1H, H9); 7,22 (dd, *J* = 10,0, 3,0 Hz, 1H, H13).

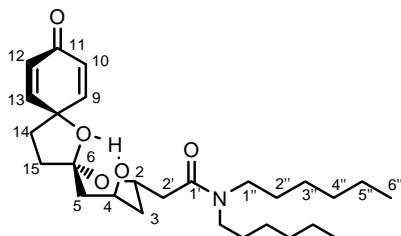
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,2 (2xC6''); 22,8 (2xC5''); 26,7; 26,9 (2xC3''); 28,2; 29,5 (2xC2''), 31,8 (2xC5''); 34,2 (C14); 38,0 (C3); 38,8; 39,1; 39,2 (C5, C15, C2'); 46,7; 48,6 (2xC1''); 63,7 (C4); 64,9 (C2); 80,2 (C8); 109,0 (C6); 127,2 (C10); 127,5 (C12); 148,8 (C9); 152,2 (C13); 170,1 (C1'); 185,7 (C11).

**IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3452 (m), 2954 (m), 2927 (F), 2855 (m), 1671 (F), 1632 (F), 1462 (m), 1371 (f), 1225 (f), 1097 (m), 1045 (m), 999 (f), 858 (f).

**UV (MeOH)** : 317, 228, 210 nm.

**Masse (ESI+)** : *m/z* (%) 500 [M+K]<sup>+</sup> (6), 484 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** : *m/z* calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>5</sub>Na 484,3039, trouvée 484,3040.



(±)-(2*R*,4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2-tridécy-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadécan-11-one [(±)-**98**]

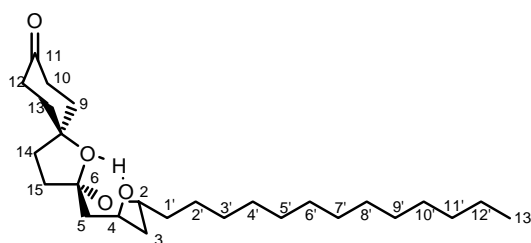
A une solution de (±)-**aculéatine A** (35 mg, 0,08 mol) dans 5 mL de EtOH est ajouté, à TA, 10 mg de Pd/C 10 %. Le milieu réactionnel est agité une nuit sous atmosphère de H<sub>2</sub> puis il est filtré sur Célite<sup>®</sup>, lavé à l'AcOEt. Le filtrat est ensuite concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3) pour donner le produit attendu (±)-**98** (25 mg, 0,06 mmol, 71 %) sous forme d'huile incolore.

C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>

M = 422,6 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0,19 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, 3xH13'); 1,22-1,35 (m, 20H, 2xH3', 2xH4', 2xH5', 2xH6', 2xH7', 2xH8', 2xH9', 2xH10', 2xH11', 2xH12'); 1,39-1,55 (m, 5H, 2xH1', 2xH2', H3a); 1,75-2,19 (m, 11H, H3b, H13a, H9a, H5a, H14a, H14b, H5b, H13b, H9b, H14b, H15b); 2,27-2,40 (m, 2H, H10a, H12a); 2,55-2,72 (m, 2H, H10b, H12b); 3,75-3,82 (m, 1H, H2 ou H4); 4,02-4,18 (m, 2H, H2 ou H4).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 14,3 (C13') ; 22,9 (C12') ; 25,9 (C2') ; 29,6 (C10') ; 29,8-29,9 (C3', C4', C5', C6', C7', C8', C9') ; 32,1 (C11') ; 34,2 (C14) ; 36,2 (C1') ; 37,6 (C9) ; 38,1 (C3) ; 38,5 (C10, C12, C13) ; 38,9 (C15) ; 39,7 (C5) ; 65,4 ; 65,6 (C4, C2) ; 83,8 (C8) ; 107,7 (C6) ; 211,0 (C11).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2925 (F), 2854 (F), 1719 (F), 1458 (f), 1265 (f), 1202 (f), 1103 (m), 964 (m), 870 (f), 739 (m).

**UV (MeOH)** : 350, 279, 250, 221, 203 nm.

**Masse (FAB+, NBA)** :  $m/z$  (%) 423  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (5), 405  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (8), 291 (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Na}$  445,3294, trouvée 445,3294.

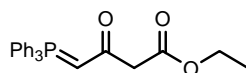
### 3-Oxo-4-(triphénylphosphoranylidène)butanoate d'éthyle [99]

A une solution de 4-chloro-3-oxobutanoate d'éthyle commercial (18,81 g, 114,3 mmol) dans 200 mL de THF anhydre est ajoutée, à TA, la  $\text{PPh}_3$  (30,0 g, 114,3 mmol). Le milieu réactionnel est porté 18 h à reflux avant d'être concentré sous vide. L'huile obtenue est reprise par  $\text{H}_2\text{O}$  puis lavée par de l' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase aqueuse est alors basifiée par une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (jusque pH 8). Après extraction à l' $\text{AcOEt}$ , les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis concentrées sous vide. La purification est effectuée par recristallisation dans l' $\text{Et}_2\text{O}$  pour donner, après filtration et séchage, le composé **99** (14,96 g, 38,0 mmol, 34 %) sous forme d'un solide légèrement jaune.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{P}$

$M = 390,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Analyses : en accord avec la littérature<sup>254</sup>



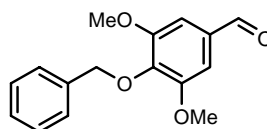
### 4-Benzyloxy-3,5-diméthoxybenzaldéhyde [100]

A une solution de  $\text{KOH}$  (3,69 g, 65,8 mmol) dans 40 mL d'eau est ajoutée, en plusieurs fractions, une solution d'aldéhyde commercial (6,0 g, 32,9 mmol) et de  $\text{BnBr}$  (5,9 mL, 49,4 mmol) dans 70 mL de THF. Le  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0,56 g, 1,6 mmol) est alors ajouté puis le milieu réactionnel est agité une nuit à TA. Après extraction au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/ $\text{AcOEt}$  85:15) pour donner l'aldéhyde **100** (8,43 g, 31,0 mmol, 94 %) sous forme d'un solide blanc.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$

$M = 272,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

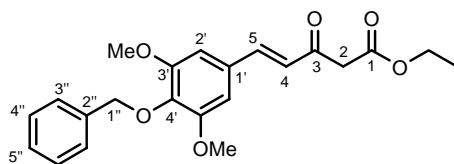
Analyses : en accord avec la littérature<sup>255</sup>



### 5-(4-Benzyloxy-3,5-diméthoxyphényl)-3-oxopentanoate d'éthyle [101]

A une solution de phosphoranylidène **99** (6,09 g, 15,61 mmol) dans 25 mL de DMPU et 30 mL de THF anhydre, est ajoutée, sous argon et à TA, une dispersion de  $\text{NaH}$  dans l'huile à 60 % (1,32 g, 33,0 mmol, 60 % dans l'huile). Après 20 min d'agitation à TA, l'aldéhyde **100** (2,50 g, 9,18 mmol) en solution dans 10 mL de THF est ajouté lentement au milieu réactionnel. Après 50 min d'agitation à TA, le milieu réactionnel est porté 1,5 h à 40°C. Après une nuit d'agitation à TA, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Après extraction à l' $\text{Et}_2\text{O}$ , les phases organiques sont séchées sur

MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour donner le composé **101** (2,33 g, 6,06 mmol, 66 %) sous forme d'une huile légèrement jaune. Proportion des isomères *Z* et *E* : 53 % de l'isomère *E* dans le mélange (chacun des isomères est en équilibre avec sa forme énolique).



C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>

M = 384,4 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,51 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

Masse (FAB+, NBA) : m/z (%) 385 [M+H]<sup>+</sup> (46), 293 (100).

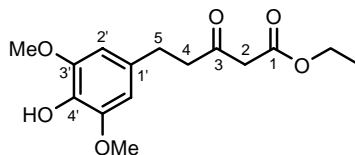
### 5-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-3-oxopentanoate d'éthyle [102]

#### Méthode H1

A une solution de composé **101** (578 mg, 1,50 mmol) dans 12 mL de AcOEt est ajouté, à TA, 80 mg de Pd/C 5 %. Le milieu réactionnel est agité une nuit sous atmosphère de H<sub>2</sub> puis il est filtré sur Célite<sup>®</sup>, lavé à l'AcOEt. Le filtrat est ensuite concentré sous vide pour fournir le produit attendu **102** (423 mg, 1,42 mmol, 95 %) sous forme d'huile incolore. Le produit brut est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

#### Méthode H2

A une solution de composé **112** (490 mg, 1,27 mmol) dans 5 mL de AcOEt est ajouté, à TA, 30 mg de Pd/C 5 %. Le milieu réactionnel est agité une nuit sous atmosphère de H<sub>2</sub> puis il est filtré sur Célite<sup>®</sup>, lavé à l'AcOEt. Le filtrat est ensuite concentré sous vide pour fournir le produit attendu **102** (372 mg, 1,26 mmol, 99 %). Le produit brut est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.



C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>

M = 296,3 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,26 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 2,81-2,86 (m, 4H, 2xH<sub>5</sub>, 2xH<sub>4</sub>) ; 3,43 (s, 2H, 2xH<sub>2</sub>) ; 3,84 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>) ; 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 6,41 (s, 2H, 2xH<sub>2</sub>').

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 14,0 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 29,5 (C<sub>5</sub>) ; 44,7 (C<sub>4</sub>) ; 49,3 (C<sub>2</sub>) ; 56,1 (2x-OCH<sub>3</sub>) ; 61,2 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 104,9 (2xC<sub>2</sub>') ; 131,5 (C<sub>4</sub>') ; 133,0 (C<sub>1</sub>') ; 147,0 (2xC<sub>3</sub>') ; 167,1 (C<sub>1</sub>) ; 202,1 (C<sub>3</sub>).

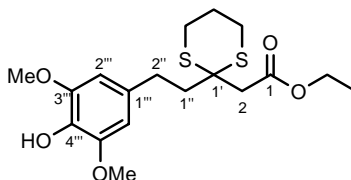
IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>) : 3443 (F), 2981 (m), 2940 (m), 1739 (F), 1713 (F), 1614 (F), 1519 (F), 1462 (m), 1429 (f), 1367 (f), 1317 (m), 1216 (m), 1114 (F), 1034 (m), 804 (f).

UV (MeOH) : 273, 232, 210 nm.

SMHR (IE) : m/z calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> 296,1260, trouvée 296,1253.

### {2-[2-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-acétate d'éthyle [103]

A une solution de β-cétoester **102** (550 mg, 1,9 mmol) et de 1,3-propanedithiol (0,19 mL, 1,9 mmol) dans 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre, sont ajoutés, goutte à goutte, sous argon et à TA, 0,26 mL de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>. Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est quenché par ajout de 3 mL d'une solution aqueuse de NaOH 1 N. Après extraction au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3) pour donner le composé **103** (576 mg, 1,5 mol, 80 %) sous forme d'une laque blanche.



$C_{18}H_{26}O_5S_2$

$M = 386,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,45$  (cyclohexane/AcOEt 5:5)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 1,29$  (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $-OCH_2CH_3$ ) ; 1,85-1,98 (m, 1H,  $-SCH_2CHH-$ ) ; 2,08-2,16 (m, 1H,  $-SCH_2CHH-$ ) ; 2,32-2,39 (m, 2H,  $2xH1''$ ) ; 2,74-2,86 (m, 4H,  $2xH2''$ ,  $2x-SCHH-$ ) ; 3,06 (ddd,  $J = 14,8, 10,8, 2,8$  Hz, 2H,  $2x-SCHH-$ ) ; 3,11 (s, 2H,  $2xH2$ ) ; 3,88 (s, 6H,  $2x-OCH_3$ ) ; 4,18 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $-OCH_2CH_3$ ) ; 6,46 (s, 2H,  $2xH2'''$ ).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 14,4$  ( $-OCH_2CH_3$ ) ; 25,1 ( $-SCH_2CH_2-$ ) ; 26,6 ( $2x-SCH_2-$ ) ; 30,7 ( $C2''$ ) ; 41,9 ( $C1''$ ) ; 42,9 ( $C2$ ) ; 50,2 ( $C1'$ ) ; 56,4 ( $2x-OCH_3$ ) ; 60,8 ( $-OCH_2CH_3$ ) ; 105,3 ( $2xC2'''$ ) ; 132,8 ( $C4'''$ ) ; 133,1 ( $C1'''$ ) ; 147,1 ( $2xC3'''$ ) ; 169,9 ( $C1$ ).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3442 (F), 2936 (m), 1729 (F), 1644 (F), 1615 (F), 1518 (m), 1460 (m), 1367 (f), 1214 (m), 1184 (f), 1114 (m), 1028 (f), 908 (f).

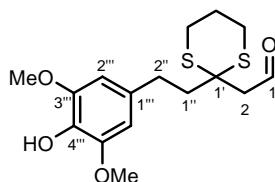
**UV (MeOH)** : 278, 233, 209 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 425  $[M+K]^+$  (21), 409  $[M+Na]^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{18}H_{26}O_5NaS_2$  409,1119, trouvée 409,1112.

### {2-[2-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-acéthaldéhyde [104]

Obtenu à partir de l'ester **103** (1,42 g, 3,7 mmol) suivant le *protocole général III*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner l'aldéhyde **104** (853 mg, 2,5 mmol, 68 %) sous forme d'une huile jaune.



$C_{16}H_{22}O_4S_2$

$M = 342,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,41$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 1,91$ -2,08 (m, 2H,  $-SCH_2CH_2-$ ) ; 2,25-2,30 (m, 2H,  $2xH1''$ ) ; 2,74-2,78 (m, 2H,  $2xH2''$ ) ; 2,83-2,94 (m, 4H,  $2x-SCH_2-$ ) ; 2,96 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2H,  $2xH2$ ) ; 3,87 (s, 6H,  $2x-OCH_3$ ) ; 6,40 (s, 2H,  $2xH2'''$ ) ; 9,82 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1H, H1).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 24,6$  ( $-SCH_2CH_2-$ ) ; 26,2 ( $2x-SCH_2-$ ) ; 30,8 ( $C2''$ ) ; 42,5 ( $C1''$ ) ; 49,1 ( $C1'$ ) ; 50,2 ( $C2$ ) ; 56,3 ( $2x-OCH_3$ ) ; 105,0 ( $2xC2'''$ ) ; 132,1 ( $C4'''$ ) ; 133,1 ( $C1'''$ ) ; 147,1 ( $2xC3'''$ ) ; 199,7 ( $C1$ ).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3450 (F), 2938 (m), 1714 (F), 1614 (F), 1518 (F), 1460 (m), 1427 (m), 1329 (m), 1240 (m), 1215 (m), 1113 (m), 828 (f), 734 (m).

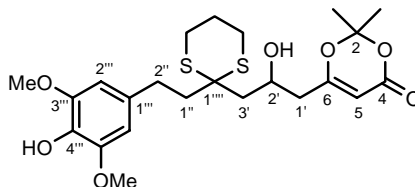
**UV (MeOH)** : 272, 227, 211 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 397  $[M+MeOH+Na]^+$  (100), 365  $[M+Na]^+$  (34).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{16}H_{22}O_4NaS_2$  365,0857, trouvée 365,0860.

### (±)-6-(2-Hydroxy-3-{2-[2-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-propyl)-2,2-diméthyl-[1,3]-dioxin-4-one [(±)-105]

Obtenu à partir de l'aldéhyde **104** (853 mg, 2,49 mmol) suivant la *méthode G2* (cf. (±)-**64**). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 6:4) pour donner le composé (±)-**105** (772 mg, 1,59 mmol, 64 %) sous forme d'une laque légèrement jaune.


 $C_{23}H_{32}O_7S_2$ 
 $M = 484,6 \text{ g.mol}^{-1}$ 
 $R_f = 0,25$  (cyclohexane/AcOEt 4:6)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 1,68$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ;  $1,69$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ;  $1,90$ - $2,07$  (m, 3H,  $\text{H}3'a$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ;  $2,12$ - $2,22$  (m, 1H,  $\text{H}1''a$ ) ;  $2,25$ - $2,40$  (m, 3H,  $\text{H}1''b$ ,  $\text{H}1'a$ ,  $\text{H}3'b$ ) ;  $2,45$  (dd,  $J = 14,4, 8,0$  Hz, 1H,  $\text{H}1'b$ ) ;  $2,65$ - $3,02$  (m, 6H,  $\text{H}2''a$ ,  $\text{H}2''b$ ,  $2x-\text{SCH}_2-$ ) ;  $3,87$  (s, 6H,  $2x-\text{OCH}_3$ ) ;  $4,29$ - $4,36$  (m, 1H,  $\text{H}2'$ ) ;  $5,36$  (s, 1H,  $\text{H}5$ ) ;  $6,42$  (s, 2H,  $2x\text{H}2''$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 24,6$  ;  $24,7$  ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ;  $25,4$  ( $-\text{CH}_3$ ) ;  $26,1$  ( $-\text{SCH}_2-$ ) ;  $26,3$  ( $-\text{SCH}_2-$ ) ;  $30,8$  ( $\text{C}2''$ ) ;  $41,9$  ( $\text{C}1''$ ) ;  $42,0$  ( $\text{C}1'$ ) ;  $44,6$  ( $\text{C}3'$ ) ;  $51,7$  ( $\text{C}1''''$ ) ;  $56,3$  ( $2x-\text{OCH}_3$ ) ;  $65,7$  ( $\text{C}2'$ ) ;  $95,2$  ( $\text{C}5$ ) ;  $105,1$  ( $2x\text{C}2''$ ) ;  $106,6$  ( $\text{C}2$ ) ;  $132,4$  ( $\text{C}4''$ ) ;  $133,0$  ( $\text{C}1''''$ ) ;  $147,1$  ( $2x\text{C}3''$ ) ;  $161,1$  ( $\text{C}6$ ) ;  $168,7$  ( $\text{C}4$ ).

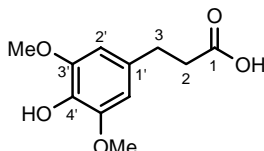
**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3442 (F), 2941 (f), 1714 (m), 1633 (F), 1517 (m), 1462 (f), 1392 (m), 1329 (f), 1275 (m), 1208 (m), 1114 (m), 1015 (f), 905 (f).

**UV (MeOH)** : 240, 208 nm.

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{NaS}_2$  507,1487, trouvée 507,1481.

### Acide 3-(3,5-diméthoxy-4-hydroxyphényl)propionique [110]

Au syringaldéhyde commercial (2,06 g, 11,31 mmol) sont ajoutés l'acide malonique (2,38 g, 22,62 mmol), la pyridine (6,4 mL, 79,15 mmol) et la pipéridine (0,22 mL, 2,26 mmol). Après 22 h d'agitation à 78°C, la réaction est quenchée par ajout de 7,5 mL d'une solution aqueuse concentrée de HCl. Après ajout de 94 mL d'eau, le précipité formé est filtré puis séché. Il est ensuite repris par 50 mL d'EtOH puis, à TA, 215 mg de Pd/C 10 % sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité une nuit sous atmosphère de  $\text{H}_2$  puis il est filtré sur Célite<sup>®</sup>, lavé à l'EtOH. Le filtrat est ensuite concentré sous vide, repris par de l'AcOEt et filtré sur silice. Après concentration sous vide et séchage, l'acide **110** (1,20 g, 5,28 mmol, 47 %) est obtenu sous forme de solide blanc.


 $C_{11}H_{14}O_5$ 
 $M = 226,2 \text{ g.mol}^{-1}$ 
 $R_f = 0,36$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)

 $\text{Pf} = 98^\circ\text{C}$ 

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 2,67$  (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H,  $2x\text{H}2$ ) ;  $2,89$  (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H,  $2x\text{H}3$ ) ;  $3,87$  (s, 6H,  $2x-\text{OCH}_3$ ) ;  $6,44$  (s, 2H,  $2x\text{C}2'$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 30,8$  ( $\text{C}3$ ) ;  $36,4$  ( $\text{C}2$ ) ;  $56,2$  ( $2x-\text{OCH}_3$ ) ;  $104,8$  ( $2x\text{C}2'$ ) ;  $131,2$  ( $\text{C}4'$ ) ;  $133,1$  ( $\text{C}1'$ ) ;  $146,9$  ( $2x\text{C}3'$ ) ;  $179,0$  ( $\text{C}1$ ).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (pastille,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3461 (m), 3004 (F), 2940 (m), 1705 (F), 1622 (F), 1524 (F), 1229 (m), 1127 (m).

**UV (MeOH)** : 274, 235, 209, 198 nm.

**Masse (IE)** :  $m/z$  (%) 226 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (46), 167 (100).

**Analyse élémentaire** : calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$  : C 58,40, H 6,24 ; trouvée : C 58,17, H 6,18.

### Acide 3-(4-Benzyloxy-3,5-diméthoxyphényl)propionique [111]

A une solution d'acide **110** (1,16 g, 5,13 mol) dans 29 mL d'EtOH, sont ajoutés le  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,8 g, 20,52 mol) et le BnBr (4,9 mL, 51,32 mmol). Après 6 h d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est filtré puis concentré sous vide. Le produit brut est repris par 8 mL d'EtOH puis 5 mL d'une solution aqueuse de NaOH 20 % sont ajoutés. Après 3 h d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est dilué au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis acidifié par

une solution de HCl concentré (pH = 1). Après extraction au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) pour donner l'acide **111** (1,33 g, 4,20 mmol, 82 %) sous forme d'une laque beige.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

M = 316,4 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)

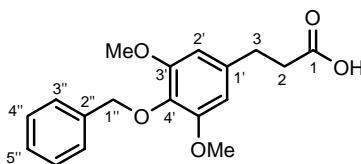
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>) ; 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>) ; 3,87 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>) ; 4,97 (s, 2H, 2xH<sup>1''</sup>) ; 6,41 (s, 2H, 2xH<sup>1'</sup>) ; 7,31 (m, 3H, 2xH<sup>4''</sup>, H<sup>5''</sup>) ; 7,50 (m, 2H, 2xH<sup>2''</sup>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 31,1 (C<sub>3</sub>) ; 35,9 (C<sub>2</sub>) ; 56,2 (2x-OCH<sub>3</sub>) ; 75,2 (C<sup>1''</sup>) ; 105,5 (2xC<sup>2'</sup>) ; 127,9 (C<sup>5''</sup>) ; 128,3 (2xC<sup>3''</sup>) ; 128,6 (2xC<sup>4''</sup>) ; 135,6 (C<sup>4'</sup>) ; 136,2 (C<sup>1'</sup>) ; 138,0 (C<sup>2''</sup>) ; 153,6 (2xC<sup>3'</sup>) ; 179,1 (C<sub>1</sub>).

**IR v<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 2940 (m), 2839 (f), 1709 (F), 1591 (F), 1508 (F), 1458 (F), 1422 (m), 1240 (m), 1125 (F), 978 (m), 908 (f), 829 (f), 735 (m), 698 (m).

**UV (MeOH)** : 268, 231, 217, 199 nm.

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub>+isobutane)** : m/z (%) 333 [M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 316 (10).



### 5-(4-Benzyloxy-3,5-diméthoxyphényl)-3-oxopentanoate d'éthyle [112]

Obtenu à partir de l'acide **111** (672 mg, 2,12 mmol) suivant la *méthode F2* (cf. **70**). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 85:15) pour donner le composé **112** (501 mg, 1,30 mmol, 61 %) sous forme d'une huile incolore.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>

M = 386,4 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,34 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

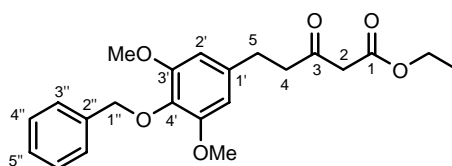
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 2,84-2,87 (m, 4H, 2xH<sub>4</sub>, 2xH<sub>5</sub>) ; 3,41 (s, 2H, 2xH<sub>2</sub>) ; 3,80 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>) ; 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4,96 (s, 2H, 2xH<sup>1''</sup>) ; 6,38 (s, 2H, 2xH<sup>2'</sup>) ; 7,25-7,36 (m, 3H, 2xH<sup>4''</sup>, H<sup>5''</sup>) ; 7,46-7,50 (m, 2H, 2xH<sup>3''</sup>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,2 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 30,0 (C<sub>5</sub>) ; 44,7 (C<sub>4</sub>) ; 49,6 (C<sub>2</sub>) ; 56,2 (2x-OCH<sub>3</sub>) ; 61,5 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 75,1 (C<sup>1''</sup>) ; 105,5 (2xC<sup>2'</sup>) ; 127,9 (C<sup>5''</sup>) ; 128,2 (2xC<sup>3''</sup>) ; 128,6 (2xC<sup>4''</sup>) ; 135,5 (C<sup>4'</sup>) ; 136,6 (C<sup>1'</sup>) ; 138,0 (C<sup>2''</sup>) ; 153,6 (2xC<sup>3'</sup>) ; 167,2 (C<sub>1</sub>) ; 202,1 (C<sub>3</sub>).

**IR v<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3442 (F), 2939 (f), 1741 (m), 1714 (F), 1644 (F), 1590 (F), 1506 (m), 1456 (m), 1422 (m), 1368 (f), 1317 (m), 1240 (m), 1185 (f), 1126 (F), 821 (f), 735 (m), 699 (m).

**UV (MeOH)** : 264, 214 nm.

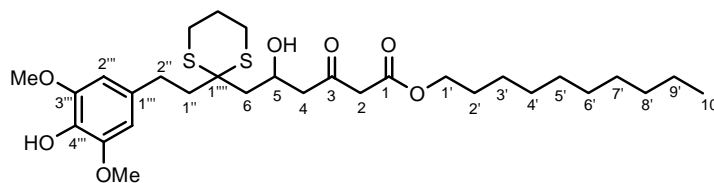
**SMHR (ESI+)** : m/z calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Na 409,1625, trouvée 409,1621.



### (±)-5-Hydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxohexanoate de décyle [(±)-106]

A une solution de dérivé phénolique (±)-**105** (370 mg, 0,76 mmol) dans 14 mL de toluène anhydre est ajouté le 1-décanol commercial (363 mg, 2,29 mmol). Le milieu réactionnel est porté 6 h à 110°C avant d'être concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2 à 7:3) pour donner le mélange racémique du β-cétoester (±)-**106** (273 mg, 0,47 mmol, 61 %) sous forme d'une huile

incolore. Ce produit est en fait un mélange de deux composés en équilibre : le  $\beta$ -cétoster et sa forme énolique correspondante dans un rapport 94:6.



$C_{30}H_{48}O_7S_2$

$M = 584,8 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,27$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $3 \times H_{10'}$ ) ; 1,22-1,38 (m, 14H,  $2 \times H_{3'}$ ,  $2 \times H_{4'}$ ,  $2 \times H_{5'}$ ,  $2 \times H_{6'}$ ,  $2 \times H_{7'}$ ,  $2 \times H_{8'}$ ,  $2 \times H_{9'}$ ) ; 1,59-1,68 (m, 2H,  $2 \times H_{2'}$ ) ; 1,87-2,09 (m, 3H,  $-SCH_2CH_2-$ , H6a) ; 2,15-2,30 (m, 2H,  $2 \times H_{1''}$ ) ; 2,36 (dd,  $J = 15,6, 9,2$  Hz, 1H, H6b) ; 2,67-3,03 (m, 8H, H4a, H4b,  $H_{2''a}$ ,  $H_{2''b}$ ,  $2 \times -SCH_2-$ ) ; 3,51 (s, 2H,  $2 \times H_2$ ) ; 3,87 (s, 6H,  $2 \times -OCH_3$ ) ; 4,12 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H,  $2 \times H_{1'}$ ) ; 4,47-4,54 (m, 1H, H5) ; 6,45 (s, 2H,  $2 \times H_{2''}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 14,2$  ( $C_{10'}$ ) ; 22,8 ( $C_{9'}$ ) ; 25,0 ( $-SCH_2CH_2-$ ) ; 26,0 ( $C_{3'}$ ) ; 26,2 ( $-SCH_2-$ ) ; 26,4 ( $-SCH_2-$ ) ; 28,6 ( $C_{2'}$ ) ; 29,3-29,6 ( $C_{4'}$ ,  $C_{5'}$ ,  $C_{6'}$ ,  $C_{7'}$ ,  $C_{2''}$ ) ; 32,0 ( $C_{8'}$ ) ; 42,0 ( $C_{1''}$ ) ; 43,9 ( $C_6$ ) ; 50,1 ; 50,4 ( $C_2$ ,  $C_4$ ) ; 51,8 ( $C_{1''''}$ ) ; 56,4 ( $2 \times -OCH_3$ ) ; 65,1 ( $C_5$ ) ; 65,8 ( $C_{1'}$ ) ; 105,2 ( $2 \times C_{2''}$ ) ; 132,8 ( $C_{4''}$ ) ; 133,0 ( $C_{1''}$ ) ; 147,1 ( $2 \times C_{3''}$ ) ; 167,2 ( $C_1$ ) ; 202,3 ( $C_3$ ).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3442 (f), 2927 (m), 2854 (f), 1711 (m), 1639 (F), 1518 (m), 1460 (m), 1427 (f), 1329 (m), 1275 (f), 1240 (f), 1215 (m), 1114 (m).

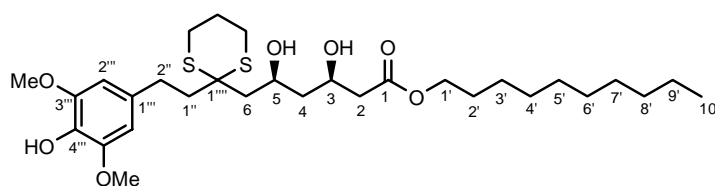
**UV (MeOH)** : 273, 231, 212 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 623 [ $M+K$ ] $^+$  (6), 607 [ $M+Na$ ] $^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{30}H_{48}O_7NaS_2$  607,2739, trouvée 607,2737.

**(±)-(3R,5S)-3,5-Dihydroxy-6-{2-[2-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexanoate de décyle [(±)-107]**

Obtenu à partir de la cétone (±)-106 (260 mg, 0,45 mmol) suivant le *protocole général VI*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 6:4) pour donner le mélange racémique du diol de configuration *syn* (±)-107 (227 mg, 0,39 mmol, 87 %) sous forme d'une huile incolore.



$C_{30}H_{50}O_5S_2$

$M = 586,8 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,40$  (cyclohexane/AcOEt 4:6)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $3 \times H_{10'}$ ) ; 1,23-1,38 (m, 14H,  $2 \times H_{3'}$ ,  $2 \times H_{4'}$ ,  $2 \times H_{5'}$ ,  $2 \times H_{6'}$ ,  $2 \times H_{7'}$ ,  $2 \times H_{8'}$ ,  $2 \times H_{9'}$ ) ; 1,52-1,79 (m, 4H, H4a,  $2 \times H_{2'}$ , H4b) ; 1,91-2,09 (m, 3H,  $-SCH_2CH_2-$ , H6a) ; 2,13-2,32 (m, 2H,  $2 \times H_{1''}$ ) ; 2,36 (dd,  $J = 15,2, 9,2$  Hz, 1H, H6b) ; 2,44-2,57 (m, 2H,  $2 \times H_2$ ) ; 2,63-2,73 (m, 1H,  $H_{2''a}$ ) ; 2,75-3,03 (m, 5H,  $H_{2''b}$ ,  $2 \times -SCH_2-$ ) ; 3,88 (s, 6H,  $2 \times -OCH_3$ ) ; 4,09 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H,  $2 \times H_{1'}$ ) ; 4,26-4,36 (m, 2H, H3, H5) ; 6,43 (s, 2H,  $2 \times H_{2''}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 14,3$  ( $C_{10'}$ ) ; 22,8 ( $C_{9'}$ ) ; 25,1 ( $-SCH_2CH_2-$ ) ; 26,0 ( $C_{3'}$ ) ; 26,3 ( $-SCH_2-$ ) ; 26,5 ( $-SCH_2-$ ) ; 28,7 ( $C_{2'}$ ) ; 29,4-29,7 ( $C_{4'}$ ,  $C_{5'}$ ,  $C_{6'}$ ,  $C_{7'}$ ) ; 31,1 ( $C_{2''}$ ) ; 32,0 ( $C_{8'}$ ) ; 41,9 ( $C_2$ ) ; 42,2 ( $C_{1''}$ ) ; 43,4 ( $C_4$ ) ; 45,3 ( $C_6$ ) ; 52,0 ( $C_{1''''}$ ) ; 56,5 ( $2 \times -OCH_3$ ) ; 65,1 ( $C_{1'}$ ) ; 68,3 ( $C_3$ ) ; 68,9 ( $C_5$ ) ; 105,2 ( $2 \times C_{2''}$ ) ; 132,8 ( $C_{4''}$ ) ; 133,2 ( $C_{1''}$ ) ; 147,2 ( $2 \times C_{3''}$ ) ; 172,5 ( $C_1$ ).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3443 (F), 2926 (F), 2854 (m), 1645 (F), 1518 (m), 1461 (m), 1427 (f), 1329 (f), 1275 (f), 1241 (f), 1215 (m), 1115 (m).

UV (MeOH) : 276, 234, 212 nm.

Masse (ESI+) :  $m/z$  (%) 625 [M+K]<sup>+</sup> (4), 609 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

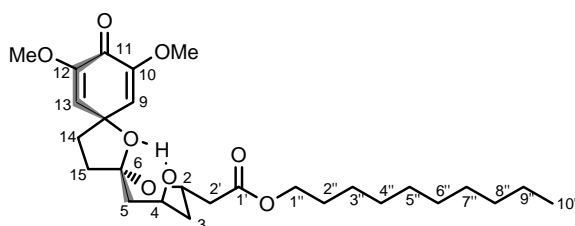
SMHR (ESI+) :  $m/z$  calculée pour C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>7</sub>NaS<sub>2</sub> 609,2896, trouvée 609,2892.

(±)-(2R,4S,6S)-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-  
acétoate de décyle [(±)-108] et

(±)-(2R,4S,6R)-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-  
acétoate de décyle [(±)-109]

Obtenus à partir du diol *syn* (±)-107 (180 mg, 0,30 mmol) suivant le *protocole général Va*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 4:6 jusque 3:7) pour donner les produits attendus (±)-108 (39 mg, 80 μmol, 26 %) et (±)-109 (17 mg, 34 μmol, 11 %) sous forme d'huiles incolores.

(±)-108 :



C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>

M = 494,6 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,18 (cyclohexane/AcOEt 2:8)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H, 3xH10''); 1,20-1,38 (m, 14H, 2xH3'', 2xH4'', 2xH5'', 2xH6'', 2xH7'', 2xH8'', 2xH9''); 1,47-1,56 (m, 1H, H3a); 1,58-1,69 (m, 2H, 2xH2''); 1,78-1,85 (m, 1H, H3b); 1,91-2,06 (m, 4H, H5a, H15a, H5b, H14a); 2,20 (dd, *J* = 11,2, 7,2 Hz, 1H, H15b); 2,36-2,54 (m, 3H, H14b, H2'a, H2'b); 3,67 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,02-4,13 (m, 2H, 2xH1''); 4,14-4,18 (m, 1H, H4); 4,63-4,72 (m, 1H, H2); 5,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H9); 6,32 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H13).

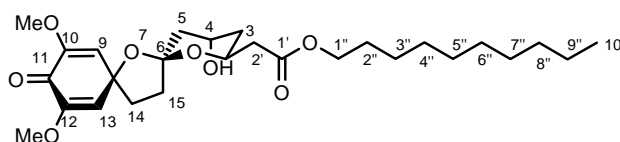
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 14,3 (C10''); 22,9 (C9''); 26,2 (C3''); 28,9 (C2''); 29,5-29,9 (C4'', C5'', C6'', C7''); 32,1 (C8''); 36,0 (C14); 37,8 (C3); 39,0; 39,2 (C5, C15); 40,9 (C2''); 56,2 (-OCH<sub>3</sub>); 55,5 (-OCH<sub>3</sub>); 62,7 (C4); 64,8 (C2); 64,9 (C1''); 82,0 (C8); 108,2 (C6); 116,5 (C9); 120,0 (C13); 148,9 (C10); 149,4 (C12); 171,5 (C1'); 176,9 (C11).

**IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 2926 (F), 2854 (m), 1734 (F), 1684 (m), 1659 (f), 1623 (m), 1462 (f), 1272 (f), 1228 (f), 1177 (m), 1113 (F), 1048 (m), 971 (m), 914 (m), 840 (f).

UV (MeOH) : 265, 205 nm.

SMHR (ESI+) :  $m/z$  calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>Na 517,2777, trouvée 517,2767.

(±)-109 :



C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>

M = 494,6 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,11 (cyclohexane/AcOEt 2:8)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, 3xH10''); 1,21-1,38 (m, 14H, 2xH3'', 2xH4'', 2xH5'', 2xH6'', 2xH7'', 2xH8'', 2xH9''); 1,56-1,72 (m, 4H, 2xH2''), H3a, H3b); 1,91 (dd, *J* = 14,0, 3,6 Hz, 1H, H5a); 1,99-2,14 (m, 3H, H15a, H5b, H14a); 2,32-2,43 (m, 1H, H14b); 2,50 (dd, *J* = 15,4, 4,0 Hz, 1H, H2'a); 2,65 (dd, *J* = 15,4, 9,2 Hz, 1H, H2'b); 2,74-2,81 (m, 1H, H15b); 3,67 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,68 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,02-4,14 (m, 2H, 2xH1''); 4,38-4,49 (m, 2H, H4, H2); 5,68 (d, *J* = 2,4, 1H, H9); 5,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H13).



**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 14,3 (C10''); 22,9 (C9'', C2''); 26,2 (C3''); 28,9 (C7''); 29,5-29,7 (C4'', C5'', C6''); 32,1 (C8'', C15); 35,9 (C3); 37,4 (C14); 40,7 (C5); 41,2 (C2''); 55,4 (2x-OCH<sub>3</sub>); 65,0 (C4); 65,1 (C2); 66,6 (C1''); 79,7 (C8); 108,2 (C6); 116,8 (C9); 119,7 (C13); 149,0 (C10); 149,3 (C12); 171,4 (C1'); 176,2 (C11).

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3460 (m), 2925 (F), 2854 (F), 1732 (F), 1672 (F), 1624 (F), 1462 (m), 1274 (m), 1226 (m), 1171 (m), 1113 (F), 1039 (f), 972 (f), 918 (f).

**UV (MeOH)** : 262, 205 nm.

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>Na 517,2777, trouvée 517,2775.

**(±)-(2R,4R,6R)-(4-Acétoxy-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-2-yl)-acétoate de décyle [(±)-113]**

A une solution d'alcool (±)-**88c** (15,0 mg, 0,03 mmol) dans 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont ajoutés, à TA et sous argon, la DMAP (5,1 mg, 0,04 mmol) et Ac<sub>2</sub>O (4,2 mg, 0,04 mmol). Après une nuit d'agitation à TA, le milieu réactionnel est quenché par ajout d'une solution aqueuse 1 N de HCl avant d'être extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le produit attendu (±)-**113** (9,8 mg, 0,02 mmol, 61 %) sous forme d'huile incolore.

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>7</sub>

M = 476,6 g.mol<sup>-1</sup>

**Rf** = 0,24 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, H10''); 1,23-1,45 (m, 15H, 2xH3'', 2xH4'', 2xH5'', 2xH6'', 2xH7'', 2xH8'', 2xH9'', H3a); 1,59-1,67 (m, 2H, 2xH2''); 1,84-1,96 (m, 2H, H5a, H14a); 2,00-2,11 (m, 5H, H3b, 3xH2''', H15a); 2,15 (ddd,  $J$  = 12,4, 4,4 Hz, 1,2 Hz, 1H, H5b); 2,25-2,34 (m, 1H, H15b); 2,46-2,58 (m, 2H, H2'a, H14b); 2,65 (dd,  $J$  = 16,0, 9,0 Hz, 1H, H2'b); 3,93-4,01 (m, 1H, H2); 4,04-4,15 (m, 2H, 2xH1''); 4,90-4,99 (m, 1H, H4); 6,11 (dd,  $J$  = 10,4, 2,0 Hz, 1H, H10); 6,13 (dd,  $J$  = 10,0, 2,0 Hz, 1H, H12); 6,74 (dd,  $J$  = 10,4, 3,0 Hz, 1H, H9); 6,89 (dd,  $J$  = 10,0, 3,0 Hz, 1H, H13).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 14,3 (C10''); 21,4 (C2'''); 22,9 (C9''); 26,1 (C3''); 28,9 (C2''); 29,5-29,7 (C4'', C5'', C6'', C7''), 32,1 (C8''); 33,5 (C14); 35,0 (C15); 36,2 (C5); 39,7 (C3); 40,9 (C2''); 65,2 (C4); 68,3 (C2); 68,6 (C1''); 78,7 (C8); 109,1 (C6); 127,5 (C10); 127,8 (C12); 148,6 (C9); 151,2 (C13); 170,6 (C1''); 171,0 (C1'); 185,5 (C11).

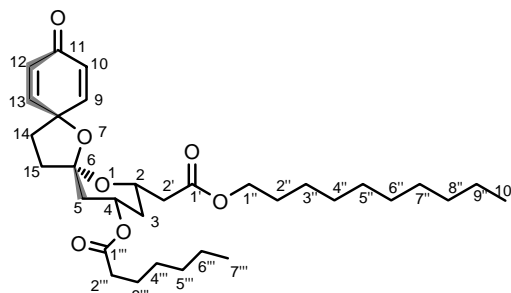
**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3444 (F), 2925 (F), 2854 (m), 1739 (F), 1671 (F), 1634 (m), 1458 (f), 1367 (f), 1241 (m), 1180 (m), 1136 (f), 1031 (m), 1005 (m), 858 (f), 737 (m).

**UV (MeOH)** : 297, 228, 203 nm.

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>7</sub>Na 499,2672, trouvée 499,2670.

**(±)-(2R,4R,6S)-Heptanoate de 2-décylloxycarbonyl-11-oxo-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-dièn-4-yle [(±)-114]**

Obtenus à partir de l'alcool (±)-**87c** (180 mg, 0,30 mmol) et du chlorure d'heptanoyle (6,2 mg, 0,04 mmol) suivant le *protocole général VIII*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 85:15) pour donner l'ester attendu (±)-**114** (14,0 mg, 0,03 mmol, 75 %) sous forme d'huile incolore.



$C_{32}H_{50}O_7$

$M = 546,7 \text{ g.mol}^{-1}$

**Rf** = 0,51 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (m, 6H, 3xH10'', 3xH7'''); 1,23-1,38 (m, 21H, 2xH3'', 2xH4'', 2xH5'', 2xH6'', 2xH7'', 2xH8'', 2xH9'', 2xH4''', 2xH5''', 2xH6''', H3a); 1,55-1,70 (m, 5H, 2xH2'', 2xH3''', H5a); 1,94-2,16 (m, 4H, H3b, H15a, H5b, H14a); 2,17-2,39 (m, 4H, H14b, 2xH2''', H15b); 2,43-2,56 (m, 2H, H2'a, H2'b); 4,02-4,10 (m, 1H, H1''a); 4,12-4,19 (m, 1H, H1''b); 4,36-4,44 (m, 1H, H2); 5,15-5,25 (m, 1H, H4); 6,09 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H, H10); 6,16 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H, H12); 6,76 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H9); 7,08 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,2$ ; 14,3 (C7''', C10''); 22,7 (C6'''); 22,9 (C9''); 25,1 (C3'''); 26,1 (C3''); 28,9 (C7''); 29,0 (C4'''); 29,5-29,7 (C4'', C5'', C6''); 31,6 (C5'''); 32,1 (C8''); 34,7 (C14, C2'', C2'''); 36,6 (C5); 38,8 (C15); 39,2 (C3); 41,0 (C2'); 65,1 (C1''); 65,7 (C2); 67,6 (C4); 79,6 (C8); 108,8 (C6); 127,1 (C10); 127,5 (C12); 149,2 (C9); 152,0 (C13); 171,4 (C1'); 173,2 (C1'''); 185,8 (C11).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2926 (F), 2855 (m), 1738 (F), 1673 (m), 1633 (f), 1459 (f), 1324 (f), 1259 (f), 1171 (m), 1106 (f), 9947 (m), 884 (f), 861 (f).

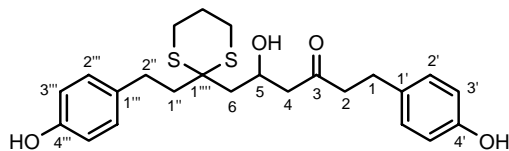
**UV (MeOH)** : 228, 205 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 585  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (7), 569  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{32}H_{50}O_7\text{Na}$  569,3454, trouvée 569,3449.

**(±)-5-Hydroxy-1-(4-hydroxyphényl)-6-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hexan-3-one**  
**[(±)-115]**

A une solution d'aldéhyde **65** (200 mg, 0,71 mmol) et d'énolate de triméthylsilyle **27** (546 mg, 1,77 mmol) dans 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, sont ajoutés, goutte à goutte, sous argon et à  $-78^\circ\text{C}$ , 0,22 mL de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Après 2 h d'agitation à cette température, 2 x 0,5 éq. supplémentaires de silylénol éther sont ajoutés. Après 1 h d'agitation, le milieu réactionnel est quenché par ajout de 10 mL d'une solution aqueuse de NaOH 1 N à TA. Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est alors mis en solution dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis 2 éq. de TBAF sont ajoutés à  $0^\circ\text{C}$ . Après 1 h d'agitation, une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  est ajoutée. Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3) pour donner le composé **(±)-115** (266 mg, 0,60 mmol, 84 %) sous forme d'une huile incolore.



$C_{24}H_{30}O_4S_2$

$M = 446,6 \text{ g.mol}^{-1}$

**Rf** = 0,20 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)** :  $\delta = 1,80$ -1,95 (m, 2H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ); 2,01-2,23 (m, 4H, 2xH2, 2xH1''); 2,50-2,87 (m, 8H, 2xH4, 2xH6, 2x- $\text{SCH}_2-$ ); 4,42 (s, 1H, H5); 6,62-6,72 (m, 4H, 2xH3''', 2xH3'); 6,92-7,03 (m, 4H, 2xH2''', 2xH2').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD)** :  $\delta = 26,4$  ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ); 26,8 ( $-\text{SCH}_2-$ ); 27,0 ( $-\text{SCH}_2-$ ); 29,7 (C1); 30,7 (C2''); 43,1 (C1'''); 45,4 (C2); 46,3 (C6); 52,3 (C1'''); 53,2 (C4); 66,4 (C5); 116,1 (2xC3''', 2xC3'); 130,2; 130,3 (2xC2''', 2xC2'); 133,1 (C1'''); 134,2 (C1'); 156,3; 156,5 (C4''', C4'); 211,4 (C3).

**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3380 (F), 2931 (m), 1704 (m), 1614 (m), 1594 (f), 1514 (F), 1445 (m), 1368 (m), 1264 (m), 1228 (F), 1173 (m), 1058 (f), 829 (m), 735 (m).

**UV (MeOH)** : 279, 224, 207 nm.

**Masse (IE)** :  $m/z$  (%) 446  $[\text{M}]^+$  (1), 428 (4), 239 (100), 107 (70).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{NaS}_2$  469,1483, trouvée 469,1489.

(±)-(8*S*, 10*R*, 21*R*)-21-Hydroxy-7,9,11-trioxatétraspéro[5.1.1.1.5<sup>12</sup>.2<sup>10</sup>.3<sup>8</sup>.2<sup>6</sup>]tétracos-1,4,13,16-diéno-3,15-one [(±)-116] et  
(8*R*, 10*R*, 21*S*)-21-Hydroxy-7,9,11-trioxatétraspéro[5.1.1.1.5<sup>12</sup>.2<sup>10</sup>.3<sup>8</sup>.2<sup>6</sup>]tétracos-1,4,13,16-diéno-3,15-one [*méso*-117]

Obtenus à partir du dérivé phénolique (±)-115 (217 mg, 0,49 mmol) suivant le *protocole générale Va* (6 éq. de PIFA, une nuit d'agitation). La purification est effectuée sur gel de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2) pour donner les diastéréoisomères séparables (±)-116 (35 mg, 0,09 mmol, 19 %) et *méso*-117 (20 mg, 0,06 mmol, 11 %) sous forme d'huiles incolores.

(±)-116 :

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$

$M = 370,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,26$  (AcOEt)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta = 1,91\text{-}2,42$  (m, 10H, H20a, H22a, H23a, H18a, H19a, H24a, H22b, H20b, H18b, H24b) ; 2,49-2,56 (ddd,  $J = 12,4, 6,8, 2,0$  Hz, 1H, H19b) ; 2,60-2,67 (m, 1H, H23b) ; 4,21-4,29 (m, 1H, H21) ; 6,12-6,21 (m, 4H, H2, H4, H14, H16) ; 6,74-6,80 (m, 2H, H13, H17) ; 6,85 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H1) ; 6,91 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H5).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta = 35,0$  ; 35,2 (C24, C18) ; 38,6 (C23) ; 39,6 (C19) ; 41,8 (C20) ; 42,6 (C22) ; 63,6 (C21) ; 78,9 (C6, C12) ; 109,0 (C8) ; 110,2 (C10) ; 127,3 ; 127,4 ; 127,7 ; 127,8 (C2, C4, C14, C16) ; 148,4 ; 148,6 (C13, C17) ; 150,3 ; 150,6 (C1, C5) ; 185,2 (C3, C15).

**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3410 (m), 3049 (f), 2945 (m), 1709 (F), 1669 (F), 1628 (F), 1396 (f), 1377 (f), 1248 (f), 1174 (m), 1057 (m), 1016 (m), 983 (m), 946 (f), 851 (m), 729 (f).

**UV (MeOH)** : 333, 228, 206 nm.

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane)** :  $m/z$  (%) 388  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  (7), 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (12), 353 (30), 316 (39), 288 (100).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$  370,1416, trouvée 370,1421.

*méso*-117 :

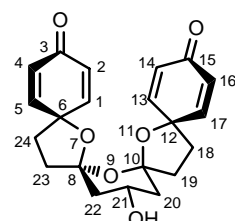
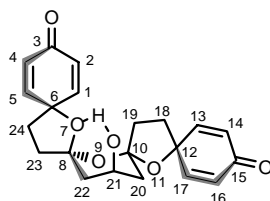
$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$

$M = 370,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,21$  (AcOEt)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta = 1,77$  (dd,  $J = 12,8, 10,4$  Hz, 2H, H20a, H22a) ; 2,03-2,10 (m, 2H, H23a, H19a) ; 2,16-2,23 (m, 2H, H18a, H24a) ; 2,25-2,37 (m, 6H, H18b, H24b, H19b, H23b, H20b, H22b) ; 4,38-4,47 (m, 1H, H21) ; 6,09-6,16 (m, 4H, H2, H4, H14, H16) ; 6,75 (dd,  $J = 10,2, 2,8$  Hz, 2H, H1, H13) ; 7,02 (dd,  $J = 10,2, 2,8$  Hz, 2H, H5, H17).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta = 35,3$  (C24, C18) ; 40,4 (C19, C23) ; 44,2 (C20, C22) ; 62,0 (C21) ; 79,8 (C6, C12) ; 110,1 (C8, C10) ; 127,5 ; 127,7 (C2, C4, C14, C16) ; 149,3 (C13, C17) ; 150,6 (C1, C5) ; 185,5 (C3, C15).



**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3396 (m), 3049 (f), 2938 (m), 1705 (m), 1665 (F), 1624 (F), 1514 (f), 1454 (f), 1396 (m), 1374 (m), 1244 (m), 1193 (m), 1174 (m), 1101 (m), 1057 (m), 1024 (m), 983 (F), 884 (m), 847 (F), 732 (f).

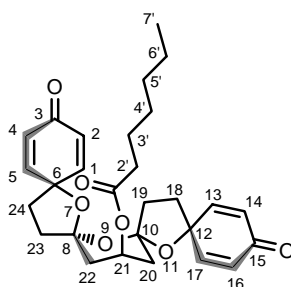
**UV (MeOH)** : 341, 227, 204 nm.

**Masse (DCI,  $\text{NH}_3$  + isobutane)** :  $m/z$  (%) 388  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  (56), 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (37), 353 (99), 316 (43), 288 (89), 107 (100).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$  370,1416, trouvée 370,1423.

**(±)-(8S, 10R, 21R)-Heptanoate de 7,9,11-trioxatétraspéro[5.1.1.1.5<sup>12</sup>.2<sup>10</sup>.3<sup>8</sup>.2<sup>6</sup>]tétracososa-1,4,13,16-dièn-3,15-on-21-yle [(±)-119a]**

Obtenus à partir de l'alcool (±)-116 (29,7 mg, 0,08 mmol) et du chlorure d'heptanoyle (14,3 mg, 0,10 mmol) suivant le *protocole général VIII*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3) pour donner l'ester attendu (±)-119a (21,6 mg, 0,04 mmol, 56 %) sous forme d'huile incolore.



$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_7$

$M = 482,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,29 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,2$  Hz, 3H, 3xH7') ; 1,22-1,36 (m, 6H, 2xH4', 2xH5', 2xH6') ; 1,55-1,65 (m, 2H, 2xH3') ; 1,94-2,38 (m, 12H, H20a, H22a, H23a, H18a, H19a, H24a, H22b, H20b, H18b, H24b, 2xH2') ; 2,52 (ddd,  $J = 12,8, 7,2, 3,6$  Hz, 1H, H19b) ; 2,76-2,83 (m, 1H, H23b) ; 5,18-5,26 (m, 1H, H21) ; 6,11-6,21 (m, 4H, H2, H4, H14, H16) ; 6,72-6,78 (m, 2H, H13, H17) ; 6,85 (dd,  $J = 10,0, 2,8$  Hz, 1H, H1) ; 6,92 (dd,  $J = 10,0, 2,8$  Hz, 1H, H5).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,2$  (C7') ; 22,7 (C6') ; 25,1 (C3') ; 29,0 (C4') ; 31,6 (C5') ; 34,7 ; 35,5 (C2', C24, C18) ; 38,4 (C23) ; 39,8 ; 39,9 (C19, C20, C22) ; 66,1 (C21) ; 78,9 ; 79,6 (C6, C12) ; 109,2 (C8) ; 110,1 (C10) ; 127,6 ; 127,8 ; 127,9 ; 128,2 (C2, C4, C14, C16) ; 148,8 (C13, C17) ; 149,9 ; 151,0 (C1, C5) ; 173,4 (C1') ; 185,3 ; 185,5 (C3, C15).

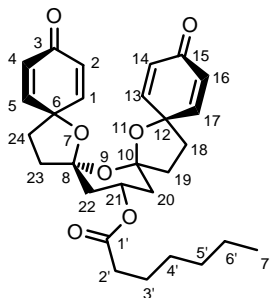
**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2955 (F), 2931 (F), 2858 (m), 1730 (F), 1668 (F), 1633 (F), 1455 (f), 1394 (f), 1283 (f), 1233 (f), 1167 (m), 1044 (f), 987 (m), 937 (f), 853 (m).

**UV (MeOH)** : 227 nm.

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Na}$  505,2202, trouvée 505,2204.

**(8R, 10R, 21S)-Heptanoate de 7,9,11-trioxatétraspéro[5.1.1.1.5<sup>12</sup>.2<sup>10</sup>.3<sup>8</sup>.2<sup>6</sup>]tétracososa-1,4,13,16-dièn-3,15-on-21-yle [*méso*-119a]**

Obtenus à partir de l'alcool *méso*-117 (17 mg, 0,05 mmol) et du chlorure d'heptanoyle (8 mg, 0,06 mmol) suivant le *protocole général VIII*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3) pour donner l'ester attendu *méso*-119a (7 mg, 14  $\mu\text{mol}$ , 30 %) sous forme d'huile incolore.



$C_{28}H_{34}O_7$

$M = 482,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,20$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH7') ; 1,22-1,37 (m, 6H, 2xH4', 2xH5', 2xH6') ; 1,55-1,65 (m, 2H, 2xH3') ; 1,87 (dd,  $J = 13,5, 8,0$  Hz, 2H, H20a, H22a) ; 2,04-2,19 (m, 4H, H23a, H18a, H19a, H24a) ; 2,26-2,38 (m, 6H, H18b, H24b, H19b, H23b, 2xH2') ; 2,49 (dd,  $J = 13,5, 5,4$  Hz, 2H, H20b, H22b) ; 5,32-5,40 (m, 1H, H21) ; 6,09-6,17 (m, 4H, H2, H4, H14, H16) ; 6,75 (dd,  $J = 10,0, 2,8$  Hz, 2H, H1, H13) ; 7,03 (dd,  $J = 10,2, 2,8$  Hz, 2H, H5, H17).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,2$  (C7') ; 22,7 (C6') ; 25,1 (C3') ; 29,0 (C4') ; 31,6 (C5') ; 34,8 (C2') ; 35,4 (C24, C18) ; 39,6 (C20, C22) ; 40,2 (C19, C23) ; 65,4 (C21) ; 79,6 (C6, C12) ; 109,3 (C8, C10) ; 127,6 ; 127,7 (C2, C4, C14, C16) ; 149,2 (C13, C17) ; 150,7 (C1, C5) ; 173,1 (C1') ; 185,4 (C3, C15).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3436 (f), 2925 (F), 2854 (F), 1732 (m), 1671 (F), 1632 (m), 1555 (m), 1462 (m), 1378 (f), 1236 (f), 1166 (m), 1127 (m), 991 (f), 853 (f).

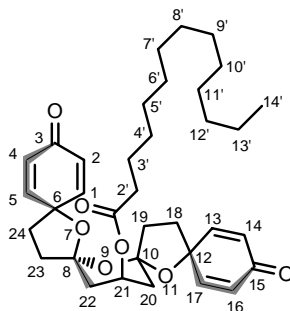
**UV (MeOH)** : 228, 207 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 521  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (14), 505  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{28}H_{34}O_7\text{Na}$  505,2202, trouvée 505,2204.

**(±)-(8S, 10R, 21R)-Tétradécanoate de 7,9,11-trioxatétraspéro[5.1.1.1.5<sup>12</sup>.2<sup>10</sup>.3<sup>8</sup>.2<sup>6</sup>]tétracos-1,4,13,16-dièn-3,15-on-21-yle [(±)-119b]**

Obtenus à partir de l'alcool (±)-116 (31 mg, 0,08 mmol) et du chlorure de tétradécanoyle (25 mg, 0,10 mmol) suivant le *protocole général VIII*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3) pour donner l'ester attendu (±)-119b (26,7 mg, 0,05 mmol, 55 %) sous forme d'huile incolore.



$C_{35}H_{48}O_7$

$M = 580,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,15$  (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, 3xH14') ; 1,23-1,34 (m, 20H, 2xH4', 2xH5', 2xH6', 2xH7', 2xH8', 2xH9', 2xH10', 2xH11', 2xH12', 2xH13') ; 1,55- 1,65 (m, 2H, 2xH3') ; 1,94-2,38 (m, 12H, H20a, H22a, H23a, H18a, H19a, H24a, H22b, H20b, H18b, H24b, 2xH2') ; 2,52 (ddd,  $J = 12,8, 7,6, 3,6$  Hz, 1H, H19b) ; 2,80 (ddd,  $J = 12,8, 7,2, 2,0$  Hz, 1H, H23b) ; 5,18-5,27 (m, 1H, H21) ; 6,11-6,20 (m, 4H, H2, H4, H14, H16) ; 6,72-6,77 (m, 2H, H13, H17) ; 6,85 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H1) ; 6,92 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H5).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,3$  (C14') ; 22,9 (C13') ; 25,1 (C3') ; 29,3-29,9 (C4', C5', C6', C7', C8', C9', C10', C11') ; 32,1 (C12') ; 34,6 ; 35,4 (C2', C24, C18) ; 38,3 (C23) ; 39,8 ; 39,9 (C19, C20, C22) ; 66,1 (C21) ; 78,9 ; 79,6 (C6, C12) ; 109,2 (C8) ; 110,1 (C10) ; 127,6 ; 127,7 ; 127,9 ; 128,2 (C2, C4, C14, C16) ; 148,7 ; 148,8 (C13, C17) ; 149,9 ; 151,0 (C1, C5) ; 173,4 (C1') ; 185,3 ; 185,4 (C3, C15).

**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3443 (F), 2925 (F), 2854 (F), 1734 (m), 1672 (F), 1633 (F), 1456 (f), 1249 (f), 1186 (m), 1167 (m), 1044 (f), 988 (m), 938 (f), 853 (m).

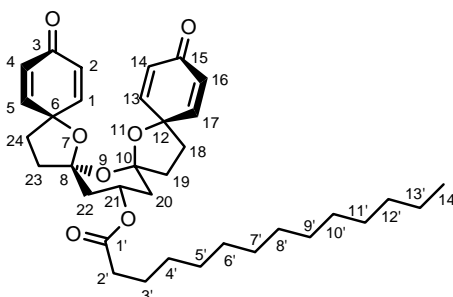
**UV (MeOH)** : 232 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 619 [M+K]<sup>+</sup> (15), 603 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{Na}$  603,3298, trouvée 603,3295.

**(8R, 10R, 21S)-Tétradécanoate de 7,9,11-trioxatétraspéro[5.1.1.1.5<sup>12</sup>.2<sup>10</sup>.3<sup>8</sup>.2<sup>6</sup>]tétracos-1,4,13,16-dièn-3,15-on-21-yle [méso-119b]**

Obtenus à partir de l'alcool *méso*-117 (12 mg, 0,03 mmol) et du chlorure de tétradécanoyle (10 mg, 0,04 mmol) suivant le *protocole général VIII*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3) pour donner l'ester attendu *méso*-119b (13,7 mg, 0,02 mmol, 72 %) sous forme d'huile incolore.



$\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_7$

$M = 580,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,10 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, 3xH14') ; 1,22-1,35 (m, 20H, 2xH4', 2xH5', 2xH6', 2xH7', 2xH8', 2xH9', 2xH10', 2xH11', 2xH12', 2xH13') ; 1,55-1,65 (m, 2H, 2xH3') ; 1,87 (dd,  $J$  = 13,5, 8,2 Hz, 2H, H20a, H22a) ; 2,03-2,18 (m, 4H, H23a, H18a, H19a, H24a) ; 2,26-2,36 (m, 6H, H18b, H24b, H19b, H23b, 2xH2') ; 2,49 (dd,  $J$  = 13,5, 5,2 Hz, 2H, H20b, H22b) ; 5,33-5,40 (m, 1H, H21) ; 6,09-6,16 (m, 4H, H2, H4, H14, H16) ; 6,75 (dd,  $J$  = 10,0, 2,8 Hz, 2H, H1, H13) ; 7,03 (dd,  $J$  = 10,0, 2,8 Hz, 2H, H5, H17).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 14,3 (C14') ; 22,9 (C13') ; 25,1 (C3') ; 29,0-29,9 (C4', C5', C6', C7', C8', C9', C10', C11') ; 32,1 (C12') ; 34,7 (C2') ; 35,4 (C24, C18) ; 39,6 (C20, C22) ; 40,2 (C19, C23) ; 65,4 (C21) ; 79,6 (C6, C12) ; 109,3 (C8, C10) ; 127,6 ; 127,7 (C2, C4, C14, C16) ; 149,2 (C13, C17) ; 150,7 (C1, C5) ; 173,1 (C1') ; 185,5 (C3, C15).

**IR**  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3442 (F), 2925 (F), 2854 (F), 1734 (m), 1672 (F), 1633 (F), 1458 (f), 1395 (f), 1248 (f), 1167 (m), 1124 (f), 988 (m), 850 (m).

**UV (MeOH)** : 227 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 619 [M+K]<sup>+</sup> (14), 603 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{Na}$  603,3298, trouvée 603,3299.

**(±)-(8S, 10R, 21R)-3-Oxohexadécanoate de 7,9,11-trioxatétraspéro[5.1.1.1.5<sup>12</sup>.2<sup>10</sup>.3<sup>8</sup>.2<sup>6</sup>]tétracos-1,4,13,16-dièn-3,15-on-21-yle [(±)-119c]**

Une solution d'alcool (±)-116 (50 mg, 0,14 mmol) et de dérivé **36** (48 mg, 0,14 mmol) dans 2 mL de THF anhydre est portée à reflux 6 h. Le milieu réactionnel est concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner l'ester attendu (±)-119c (30,4 mg, 0,05 mmol, 36 %) sous forme d'huile incolore.

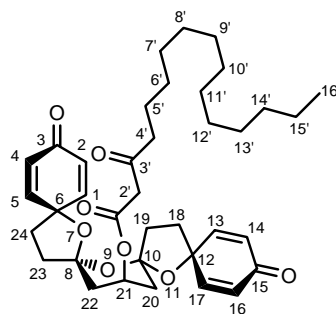
$C_{37}H_{50}O_8$  $M = 622,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  $R_f = 0,37$  (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $3\times\text{H}16'$ ) ; 1,22-1,32 (m, 20H,  $2\times\text{H}6'$ ,  $2\times\text{H}7'$ ,  $2\times\text{H}8'$ ,  $2\times\text{H}9'$ ,  $2\times\text{H}10'$ ,  $2\times\text{H}11'$ ,  $2\times\text{H}12'$ ,  $2\times\text{H}13'$ ,  $2\times\text{H}14'$ ,  $2\times\text{H}15'$ ) ; 1,53-1,62 (m, 2H,  $2\times\text{H}5'$ ) ; 1,97-2,27 (m, 10H, H20a, H22a, H23a, H18a, H19a, H24a, H22b, H20b, H18b, H24b) ; 2,45-2,54 (m, 3H, H19b,  $2\times\text{H}4'$ ) ; 2,75-2,82 (m, 1H, H23b) ; 3,44 (s, 2H,  $2\times\text{H}2'$ ) ; 5,25-5,34 (m, 1H, H21) ; 6,11-6,21 (m, 4H, H2, H4, H14, H16) ; 6,72-6,78 (m, 2H, H13, H17) ; 6,84 (dd,  $J = 9,6, 3,0$  Hz, 1H, H1) ; 6,92 (dd,  $J = 10,0, 3,0$  Hz, 1H, H5).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 14,3$  ( $\text{C}16'$ ) ; 22,9 ( $\text{C}15'$ ) ; 23,7 ( $\text{C}5'$ ) ; 29,2-29,8 ( $\text{C}6'$ ,  $\text{C}7'$ ,  $\text{C}8'$ ,  $\text{C}9'$ ,  $\text{C}10'$ ,  $\text{C}11'$ ,  $\text{C}12'$ ,  $\text{C}13'$ ) ; 32,1 ( $\text{C}14'$ ) ; 35,4 ( $\text{C}24$ ,  $\text{C}18$ ) ; 38,4 ( $\text{C}23$ ) ; 39,6 ; 39,9 ( $\text{C}19$ ,  $\text{C}20$ ,  $\text{C}22$ ) ; 43,5 ( $\text{C}4'$ ) ; 49,4 ( $\text{C}2'$ ) ; 67,3 ( $\text{C}21$ ) ; 78,9 ; 79,7 ( $\text{C}6$ ,  $\text{C}12$ ) ; 109,1 ( $\text{C}8$ ) ; 109,9 ( $\text{C}10$ ) ; 127,6 ; 127,8 ; 127,9 ; 128,2 ( $\text{C}2$ ,  $\text{C}4$ ,  $\text{C}14$ ,  $\text{C}16$ ) ; 148,7 ; 148,8 ( $\text{C}13$ ,  $\text{C}17$ ) ; 149,8 ; 150,9 ( $\text{C}1$ ,  $\text{C}5$ ) ; 166,8 ( $\text{C}1'$ ) ; 185,2 ; 185,4 ( $\text{C}3$ ,  $\text{C}15$ ), 202,9 ( $\text{C}3'$ ).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3440 (f), 2925 (F), 2854 (F), 1744 (m), 1715 (m), 1672 (F), 1633 (m), 1456 (f), 1328 (f), 1250 (f), 1168 (m), 1135 (m), 1044 (m), 989 (F), 937 (m), 853 (F), 737 (f).

**UV (MeOH)** : 232 nm.



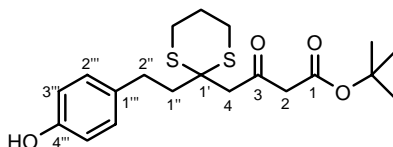
#### 4-{2-[2-(4-Hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxo-butanoate de *tert*-butyle [127]

A une solution de  $\text{HNiPr}_2$  (4,3 mL, 30,48 mmol) dans 30 mL de THF anhydre sont ajoutés goutte à goutte, sous argon et à  $0^\circ\text{C}$ , 12,2 mL d'une solution de *n*-BuLi 2,5 M dans l'hexane. Après 20 min d'agitation à  $0^\circ\text{C}$ , l'acétate de *tert*-butyle (4,14 mL, 30,78 mmol) est additionnée lentement à  $-78^\circ\text{C}$  au milieu réactionnel. Après 30 min d'agitation à cette température, une solution d'ester **72** (1,99 g, 6,10 mmol) dans 15 mL de THF anhydre est ajouté au milieu. Après 30 min d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$  et 30 min à  $0^\circ\text{C}$ , la réaction est quenchée par ajout d'AcOH (14 mL) puis traitée par une solution aqueuse saturée de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 mL). Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 85:15 puis 8:2) pour donner le  $\beta$ -cétoester **127** (1,94 g, 4,89 mmol, 80 %) sous forme d'une huile légèrement jaune. Ce produit est en fait un mélange de deux composés en équilibre : le  $\beta$ -cétoester et sa forme énolique correspondante dans un rapport 9:1.

 $C_{20}H_{28}O_4S_2$  $M = 396,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  $R_f = 0,37$  (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 1,47$  (s, 9H,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 1,86-2,06 (m, 2H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 2,25-2,33 (m, 2H,  $2\times\text{H}1''$ ) ; 2,68-2,75 (m, 2H,  $2\times\text{H}2''$ ) ; 2,77-2,93 (m, 4H,  $2\times-\text{SCH}_2-$ ) ; 3,25 (s, 2H,  $2\times\text{H}4$ ) ; 3,53 (s, 2H,  $2\times\text{H}2$ ) ; 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}3''$ ) ; 7,03 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}2''$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 24,8$  ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 26,3 ( $2\times-\text{SCH}_2-$ ) ; 28,0 ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 29,7 ( $\text{C}2''$ ) ; 41,0 ( $\text{C}1''$ ) ; 49,4 ( $\text{C}4$ ) ; 49,9 ( $\text{C}1'$ ) ; 52,4 ( $\text{C}2$ ) ; 82,6 ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 115,4 ( $2\times\text{C}3''$ ) ; 129,5 ( $2\times\text{C}2''$ ) ; 132,9 ( $\text{C}1'''$ ) ; 154,2 ( $\text{C}4'''$ ) ; 166,7 ( $\text{C}1$ ) ; 200,0 ( $\text{C}3$ ).



**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3447 (F), 3406 (F), 2976 (m), 2934 (m), 1728 (F), 1709 (F), 1614 (f), 1514 (F), 1452 (m), 1369 (m), 1327 (m), 1258 (F), 1171 (m), 1150 (F), 831 (m).

**UV (MeOH) :** 286, 277, 250, 224, 207 nm.

**Masse (IE) :**  $m/z$  (%) 396 [ $\text{M}]^+$  (18), 378 (32), 239 (60), 233 (100).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_2$  396,1429, trouvée 396,1422.

**(±)-3-Hydroxy-4-{2-[2-(4-hydroxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxo-butanoate de *tert*-butyle [(±)-128]**

A une solution de  $\beta$ -cétoester **127** (3,47 g, 8,75 mmol) dans 70 mL de MeOH est ajouté, à 0°C et par portions, le  $\text{NaBH}_4$  (0,66 g, 17,50 mmol). Après 15 min d'agitation le milieu réactionnel est concentré sous vide. Après dilution du résidu par  $\text{H}_2\text{O}$ , celui-ci est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 85:15 puis 8:2) pour donner l'alcool racémique (±)-**128** (3,00 g, 7,53 mmol, 86 %) sous forme d'une huile incolore.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}_2$

$M = 398,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,28$  (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 1,46$  (s, 9H,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 1,86-2,08 (m, 3H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ , H4a) ; 2,11-2,30 (m, 2H,  $2\times\text{H}1''$ ) ; 2,37 (dd,  $J = 15,2, 8,8$  Hz, 1H, H4b) ; 2,42 (dd,  $J = 15,6, 4,8$  Hz, 1H, H2a) ; 2,52 (dd,  $J = 15,6, 7,6$  Hz, 1H, H2b) ; 2,62-2,97 (m, 6H,  $2\times\text{H}2''$ ,  $2\times-\text{SCH}_2-$ ) ; 4,41-4,49 (m, 1H, H3) ; 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}3'''$ ) ; 7,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}2'''$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 24,9$  ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ) ; 26,1 ; 26,3 ( $2\times-\text{SCH}_2-$ ) ; 28,2 ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 29,7 ( $\text{C}2''$ ) ; 41,9 ( $\text{C}1''$ ) ; 43,5 (C2) ; 44,0 (C4) ; 51,9 ( $\text{C}1'$ ) ; 65,9 (C3) ; 81,5 ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 115,5 ( $2\times\text{C}3'''$ ) ; 129,5 ( $2\times\text{C}2'''$ ) ; 133,2 ( $\text{C}1'''$ ) ; 154,4 ( $\text{C}4'''$ ) ; 171,6 (C1).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3418 (F), 3368 (F), 3331 (F), 2976 (F), 2936 (F), 1720 (F), 1614 (m), 1595 (m), 1514 (F), 1443 (m), 1368 (F), 1265 (F), 1240 (F), 1154 (F), 1065 (m), 907 (f), 831 (m), 737 (m).

**UV (MeOH) :** 285, 279, 249, 225, 208 nm.

**Masse (IE) :**  $m/z$  (%) 398 [ $\text{M}]^+$  (13), 235 (64), 217 (50), 133 (55), 107 (100).

**SMHR (IE) :**  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_2$  398,1586, trouvée 396,1569.

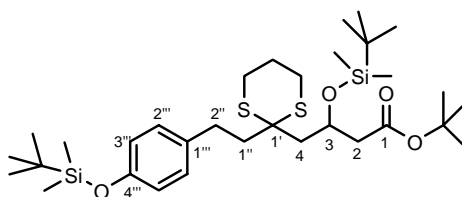
**(±)-3-*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy-4-{2-[2-(4-*tert*-butyldiméthylsilanyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxobutanoate de *tert*-butyle [(±)-129a]**

Obtenu à partir de l'alcool (±)-**128** (168 mg, 0,42 mmol) suivant le *protocole général Ia* (TBDMS). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour donner le composé disilylé (±)-**129a** (240 mg, 3,12 mmol, 89 %) sous forme d'huile incolore.

$\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_2$

$M = 627,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,50$  (cyclohexane/AcOEt 94:6)





**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,09 (s, 3H, -SiCH<sub>3</sub>) ; 0,11 (s, 3H, -SiCH<sub>3</sub>) ; 0,18 (s, 6H, 2x-SiCH<sub>3</sub>) ; 0,83 (s, 9H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 0,98 (s, 9H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,46 (s, 9H, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,83-2,02 (m, 2H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 2,08 (dd,  $J$  = 15,1, 6,7 Hz, 1H, H4a) ; 2,16-2,23 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,41 (dd,  $J$  = 15,1, 4,3 Hz, 1H, H4b) ; 2,49 (dd,  $J$  = 15,0, 5,0 Hz, 1H, H2a) ; 2,60 (dd,  $J$  = 15,0, 7,2 Hz, 1H, H2b) ; 2,72-2,94 (m, 6H, 2xH2'', 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 4,42-4,51 (m, 1H, H3) ; 6,74 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,05 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = -4,2 (2x-SiCH<sub>3</sub>) ; -4,2 (-SiCH<sub>3</sub>) ; -3,6 (-SiCH<sub>3</sub>) ; 18,1 (-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 18,2 (-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 25,3 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 25,9 (-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 26,1 (-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 26,2 ; 26,6 (2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 28,4 (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 30,2 (C2'') ; 42,1 (C1'') ; 45,3 ; 45,5 (C2, C4) ; 52,5 (C1') ; 67,7 (C3) ; 80,7 (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 120,1 (2xC3''') ; 129,5 (2xC2''') ; 134,8 (C1''') ; 153,8 (C4''') ; 170,9 (C1).

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 2934 (F), 2859 (F), 1726 (F), 1609 (f), 1510 (F), 1471 (m), 1391 (f), 1368 (m), 1256 (F), 1153 (F), 1076 (m), 916 (m), 837 (F), 777 (m).

**UV (MeOH)** : 280, 274, 249, 223, 203, 198 nm.

**Masse (IE)** :  $m/z$  (%) 626 [M]<sup>+</sup> (4), 569 (2), 513 (16), 221 (100).

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>32</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> 626,3315, trouvée 626,3309.

**(±)-3-Tripropylsilanyloxy-4-{2-[2-(4-tripropylsilanyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl]-3-oxo-butyroate de *tert*-butyle [(±)-129b]}**

Obtenu à partir de l'alcool (±)-128 (1,31 g, 3,29 mmol) suivant le *protocole général Ia* (ClSiPr<sub>3</sub>). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5) pour donner le composé disilylé (±)-129b (2,22 g, 3,12 mmol, 95 %) sous forme d'huile incolore.

C<sub>38</sub>H<sub>70</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>

M = 711,3 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,78 (cyclohexane/AcOEt 9:1)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,56-0,64 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 0,69-0,75 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 0,93 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 9H, 3x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 0,97 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 9H, 3x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,29-1,45 (m, 12H, 6x-SiCH<sub>2</sub>-) ; 1,46 (s, 9H, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,88-2,03 (m, 2H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 2,10 (dd,  $J$  = 15,2, 7,2 Hz, 1H, H4a) ; 2,18-2,24 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,37 (dd,  $J$  = 15,2, 4,0 Hz, 1H, H4b) ; 2,49 (dd,  $J$  = 14,8, 4,8 Hz, 1H, H2a) ; 2,56 (dd,  $J$  = 14,8, 7,6 Hz, 1H, H2b) ; 2,71-2,93 (m, 6H, 2xH2'', 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 4,44-4,52 (m, 1H, H3) ; 6,76 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,04 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH2''').

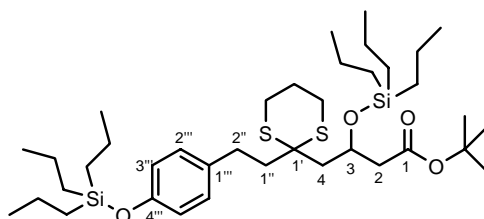
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 16,8 ; 17,0 ; 17,1 ; 17,4 ; 18,5 ; 18,7 (6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 25,3 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,2 ; 26,6 (2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 28,3 (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 30,1 (C2'') ; 42,0 (C1'') ; 45,4 (C2, C4) ; 52,6 (C1') ; 67,8 (C3) ; 80,7 (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 119,9 (2xC3''') ; 129,5 (2xC2''') ; 134,7 (C1''') ; 153,7 (C4''') ; 170,8 (C1).

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3423 (F), 2961 (m), 1721 (m), 1640 (F), 1509 (m), 1409 (f), 1368 (f), 1258 (m), 1154 (m), 1063 (m), 1005 (f), 959 (f), 908 (m).

**UV (MeOH)** : 283, 236, 212 nm.

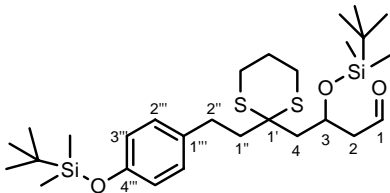
**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 733 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 655 (15), 263 (18).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>38</sub>H<sub>70</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>Na 733,4152, trouvée 733,4152.



(±)-3-*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy-4-{2-[2-(4-*tert*-butyldiméthylsilanyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxobutyroate de *tert*-butyle [(±)-125a]

Obtenu à partir de l'alcool (±)-129a (1,03 g, 1,64 mmol) suivant le *protocole général III*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour donner l'aldéhyde (±)-125a (0,78 g, 1,41 mmol, 86 %) sous forme d'une huile incolore.



$C_{28}H_{50}O_3S_2Si_2$

$M = 555,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,10$  (cyclohexane/AcOEt 9:1)

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,10$  (s, 3H,  $-SiCH_3$ ) ;  $0,12$  (s, 3H,  $-SiCH_3$ ) ;  $0,18$  (s, 6H,  $2x-SiCH_3$ ) ;  $0,85$  (s, 9H,  $-SiC(CH_3)_3$ ) ;  $0,98$  (s, 9H,  $-SiC(CH_3)_3$ ) ;  $1,91-2,10$  (m, 2H,  $-SCH_2CH_2-$ ) ;  $2,15$  (dd,  $J = 15,2, 5,2$  Hz, 1H, H4a) ;  $2,16-2,25$  (m, 2H,  $2xH1''$ ) ;  $2,30$  (dd,  $J = 15,2, 6,2$  Hz, 1H, H4b) ;  $2,65$  (ddd,  $J = 16,3, 5,3, 2,7$  Hz, 1H, H2a) ;  $2,71-2,78$  (m, 2H,  $2xH2''$ ) ;  $2,79-2,97$  (m, 4H,  $2x-SCH_2-$ ) ;  $2,92$  (ddd,  $J = 16,3, 5,5, 1,7$  Hz, 1H, H2b) ;  $4,59-4,65$  (m, 1H, H3) ;  $6,77$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2xH3'''$ ) ;  $7,04$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2xH2'''$ ) ;  $9,85$  (dt,  $J = 2,7, 1,7$  Hz, 1H, H1).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = -4,4$  ( $2x-SiCH_3$ ) ;  $-4,2$  ( $-SiCH_3$ ) ;  $-3,7$  ( $-SiCH_3$ ) ;  $18,1$  ( $-SiC(CH_3)_3$ ) ;  $18,4$  ( $-SiC(CH_3)_3$ ) ;  $25,1$  ( $-SCH_2CH_2-$ ) ;  $25,9$  ( $-SiC(CH_3)_3$ ) ;  $26,0$  ( $-SiC(CH_3)_3$ ) ;  $26,2$  ;  $26,5$  ( $2x-SCH_2-$ ) ;  $30,3$  ( $C2''$ ) ;  $42,1$  ( $C1''$ ) ;  $46,5$  (C4) ;  $52,2$  ( $C1'$ ) ;  $52,8$  (C2) ;  $66,1$  (C3) ;  $120,2$  ( $2xC3'''$ ) ;  $129,5$  ( $2xC2'''$ ) ;  $134,5$  ( $C1'''$ ) ;  $153,9$  ( $C4'''$ ) ;  $202,0$  (C1).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 2953 (F), 2930 (F), 2857 (F), 1693 (F), 1609 (m), 1509 (F), 1463 (m), 1362 (f), 1257 (F), 1169 (f), 1134 (m), 977 (f), 917 (F), 839 (F), 781 (F).

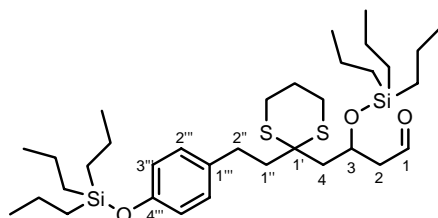
**UV (MeOH)** : 280, 274, 249, 224, 208 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 1177  $[2M+HCO_2H+Na]^+$  (100), 1131  $[2M+Na]^+$  (66), 555  $[M+H]^+$  (33).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{28}H_{51}O_3S_2Si_2$   $[M+H]^+$  555,2817, trouvée 555,2818.

(±)-3-Tripropylsilanyloxy-4-{2-[2-(4-tripropylsilanyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-3-oxobutyroate de *tert*-butyle [(±)-125b]

Obtenu à partir de l'alcool (±)-129a (2,00 g, 2,81 mmol) suivant le *protocole général III*. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5) pour donner l'aldéhyde (±)-125b (1,47 g, 2,30 mmol, 82 %) sous forme d'une huile incolore.



$C_{34}H_{62}O_3S_2Si_2$

$M = 639,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,30$  (cyclohexane/AcOEt 9:1)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta = 0,58-0,64$  (m, 6H,  $3x-SiCH_2CH_2-$ ) ;  $0,69-0,75$  (m, 6H,  $3x-SiCH_2CH_2-$ ) ;  $0,94$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 9H,  $3x-SiCH_2CH_2CH_3$ ) ;  $0,97$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 9H,  $3x-SiCH_2CH_2CH_3$ ) ;  $1,30-1,47$  (m, 12H,  $6x-SiCH_2-$ ) ;  $1,90-1,98$  (m, 2H,  $-SCH_2CH_2-$ ) ;  $2,15$  (dd,  $J = 14,8, 5,6$  Hz, 1H, H4a) ;  $2,18-2,24$  (m, 2H,  $2xH1''$ ) ;  $2,27$  (dd,  $J = 14,8, 5,6$  Hz, 1H, H4b) ;  $2,63$  (ddd,  $J = 16,4, 4,8, 2,4$  Hz, 1H, H2a) ;  $2,72-2,83$  (m, 6H,  $2xH2''$ ,  $2x-SCH_2-$ ) ;  $2,87$  (ddd,  $J = 16,4, 5,6, 1,2$  Hz, 1H, H2b) ;  $4,59-4,64$  (m, 1H, H3) ;  $6,73$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2xH3'''$ ) ;  $7,04$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $2xH2'''$ ) ;  $9,83$  (t,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H1).

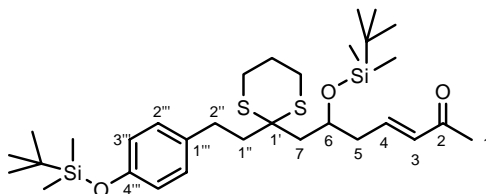
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 16,7 ; 16,9 ; 17,0 ; 17,3 ; 18,4 ; 18,6 (6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 25,1 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,1 ; 26,4 (2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 30,2 (C2'') ; 42,0 (C1'') ; 46,2 (C4) ; 52,2 (C1') ; 52,7 (C2) ; 66,0 (C3) ; 119,8 (2xC3''') ; 129,3 (2xC2''') ; 134,3 (C1''') ; 153,8 (C4''') ; 201,6 (C1).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3429 (F), 3028 (f), 2958 (F), 1724 (F), 1609 (F), 1509 (F), 1455 (F), 1409 (m), 1374 (m), 1334 (m), 1259 (F), 1206 (F), 1169 (m), 1064 (F), 1005 (F), 908 (F), 815 (m), 735 (F).

**UV (MeOH)** : 279, 224, 203 nm.

**(±)-6-tert-Butyldiméthylsilanyloxy-7-{2-[2-(4-tert-butyl diméthylsilanyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hept-3-èn-2-one [(±)-130a]**

A une solution d'aldéhyde (±)-125a (368 mg, 0,66 mmol) dans 3 mL de toluène anhydre, est ajouté, sous argon et à TA, la 1-(triphénylphosphoranylidène)propan-2-one (459 mg, 1,44 mmol). Après 10 h d'agitation à 80°C, le milieu réactionnel est concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 95:5) pour donner la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (±)-130a (368 mg, 0,62 mmol, 93 %) sous forme d'huile légèrement jaune.



$\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}_2$

$M = 595,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Rf** = 0,27 (cyclohexane/AcOEt 85:15)

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 0,12 (s, 6H, 2x-SiCH<sub>3</sub>) ; 0,20 (s, 6H, 2x-SiCH<sub>3</sub>) ; 0,88 (s, 9H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,00 (s, 9H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,92-2,00 (m, 2H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 2,07 (dd,  $J = 15,2, 5,2$  Hz, 1H, H7a) ; 2,17 (dd,  $J = 15,2, 5,3$  Hz, 1H, H7b) ; 2,18-2,27 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,27 (s, 3H, 3xH1) ; 2,45-2,51 (m, 1H, H5a) ; 2,69-2,92 (m, 7H, H5b, 2xH2'', 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 4,28-4,34 (m, 1H, H6) ; 6,17 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H, H3) ; 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH3''') ; 6,89 (dt,  $J = 16,1, 7,3$  Hz, 1H, H4) ; 7,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = -4,4 (2x-SiCH<sub>3</sub>) ; -4,1 (-SiCH<sub>3</sub>) ; -3,8 (-SiCH<sub>3</sub>) ; 18,0 (-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 18,2 (-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 25,0 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 25,8 (-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 26,0 (-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 26,1 ; 26,3 (2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,8 (C1) ; 30,3 (C2'') ; 41,8 (C1'') ; 42,1 (C5) ; 46,1 (C7) ; 52,5 (C1') ; 68,6 (C6) ; 120,0 (2xC3''') ; 129,3 (2xC2''') ; 133,9 (C3) ; 134,5 (C1''') ; 144,5 (C4) ; 153,8 (C4''') ; 198,3 (C2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3420 (m), 2954 (m), 2857 (m), 1677 (m), 1610 (f), 1509 (F), 1361 (f), 1255 (F), 1169 (f), 1077 (f), 915 (m), 837 (F), 778 (m).

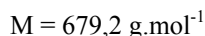
**UV (MeOH)** : 277, 223, 205 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 617 [M+Na]<sup>+</sup> (25), 595 [M+H]<sup>+</sup> (100).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}_2\text{Na}$  617,2951, trouvée 617,2949.

**(±)-6-Tripropylsilanyloxy-7-{2-[2-(4-tripropylsilanyloxyphényl)-éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hept-3-èn-2-one [(±)-130b]**

Obtenue à partir de l'alcool (±)-125b (368 mg, 0,58 mmol) suivant le protocole ci-dessus. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 95:5) pour donner la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (±)-130b de configuration *E* (368 mg, 0,54 mmol, 94 %) sous forme d'huile incolore.



**Rf** = 0,40 (cyclohexane/AcOEt 9:1)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 0,58-0,65 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 0,70-0,76 (m, 6H, 3x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 0,94 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 9H, 3x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 0,97 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 9H, 3x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,31-1,47 (m, 12H, 6x-SiCH<sub>2</sub>-) ; 1,89-1,97 (m, 2H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 2,05 (dd,  $J$  = 15,0, 5,6 Hz, 1H, H7a) ; 2,12 (dd,  $J$  = 15,0, 5,2 Hz, 1H, H7b) ; 2,18-2,24 (m, 2H, 2xH1'') ; 2,25 (s, 3H, 3xH1) ; 2,42-2,51 (m, 1H, H5a) ; 2,59-2,88 (m, 7H, 2xH2'', 2x-SCH<sub>2</sub>-, H5b) ; 4,28-4,34 (m, 1H, H6) ; 6,15 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 1H, H3) ; 6,74 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H, 2xH3''') ; 6,86 (dt,  $J$  = 16,0, 7,2 Hz, 1H, H4) ; 7,03 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H, 2xH2''').

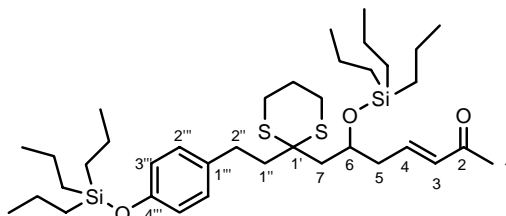
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 16,7-18,5 (6x-SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 25,1 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,2 ; 26,4 (2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 26,7 (C1) ; 30,3 (C2'') ; 41,7 (C1'') ; 42,2 (C5) ; 46,0 (C7) ; 52,5 (C1') ; 68,7 (C6) ; 119,8 (2xC3''') ; 129,3 (2xC2''') ; 133,9 (C3) ; 134,3 (C1''') ; 144,3 (C4) ; 153,8 (C4''') ; 198,1 (C2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3420 (m), 2954 (F), 2926 (F), 2868 (F), 1699 (f), 1679 (m), 1631 (f), 1610 (f), 1509 (m), 1455 (m), 1373 (f), 1257 (m), 1206 (f), 1064 (m), 911 (m), 816 (f), 744 (m).

**UV (MeOH)** : 279, 224, 203 nm.

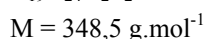
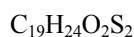
**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 701 [M+Na]<sup>+</sup> (15), 679 [M+H]<sup>+</sup> (100), 505 (37), 263 (47).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>37</sub>H<sub>66</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>Na 701,3890, trouvée 701,3888.



### 7-{2-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-[1,3]-dithian-2-yl}-hepta-3,5-diène-2-one [131]

A une solution d'alcool protégé ( $\pm$ )-**130a** (87 mg, 0,14 mmol) dans 2 mL de THF anhydre, est ajouté, sous argon et à TA, 6 gouttes de TBAF 1 N. Après 1 h d'agitation, le milieu réactionnel est concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 7:3) pour donner la cétone insaturée **131** (24 mg, 0,07 mmol, 47 %) sous forme d'une huile incolore.



**Rf** = 0,20 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 1,93-2,15 (m, 4H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 2xH1'') ; 2,30 (s, 3H, 3xH1) ; 2,66-2,76 (m, 2H, 2xH2'') ; 2,82-2,91 (m, 6H, H7a, H7b, 2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 6,11 (d,  $J$  = 15,7 Hz, 1H, H3) ; 6,19-6,36 (m, 2H, H5, H6) ; 6,78 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH3''') ; 7,03 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH2''') ; 7,11-7,20 (m, 1H, H4).

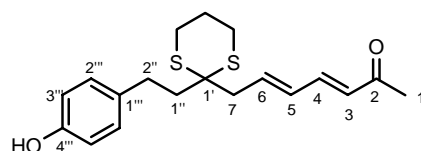
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 25,2 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ; 26,3 (2x-SCH<sub>2</sub>-) ; 27,2 (C1) ; 30,0 (C2'') ; 41,4 (C1'') ; 42,2 (C7) ; 52,7 (C1') ; 115,6 (2xC3''') ; 129,7 (2xC2''') ; 130,1 (C6) ; 132,0 (C3) ; 133,4 (C1''') ; 139,5 (C5) ; 143,8 (C4) ; 154,4 (C4''') ; 199,5 (C2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3418 (F), 2925 (m), 1662 (F), 1630 (F), 1594 (m), 1514 (m), 1442 (f), 1362 (f), 1261 (m), 1171 (f), 997 (m).

**UV (MeOH)** : 275, 224, 201 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 719 [2M+Na]<sup>+</sup> (100), 371 [M+Na]<sup>+</sup> (61).

**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na 371,1115, trouvée 371,1114.



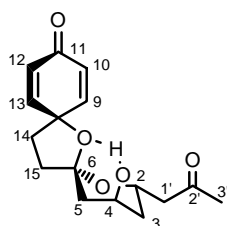
(±)-(2*R*,4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2-(2-oxopropyl)-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-diène-11-one [(±)-**132**] et

(±)-(2*R*,4*S*,6*R*)-4-Hydroxy-2-(2-oxopropyl)-1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadéca-9,12-diène-11-one [(±)-**133**]

Obtenues à partir de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (±)-**130b** (50 mg, 73,6  $\mu$ mol) suivant le *protocole général Va* (PIFA 6,2 éq., agitation une nuit). La purification est effectuée sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) pour donner les produits attendus (±)-**132** (2,2 mg, 7  $\mu$ mol, 10 %) et (±)-**133** (10 mg, 34  $\mu$ mol, 46 %) sous forme d'huiles incolores.

Obtenues à partir de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (±)-**130b** (308 mg, 0,45 mmol) suivant le *protocole général Vb* (PIFA 6,2 éq., agitation une nuit) : (±)-**132** (32 mg, 0,11 mmol, 24 %) et (±)-**133** (55 mg, 0,19 mmol, 41 %).

(±)-**132** :



C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

M = 292,3 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0,26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2)

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 1,50 (ddd,  $J$  = 13,1, 12,6, 2,6 Hz, 1H, H3a) ; 1,76-1,81 (m, 1H, H3b) ; 1,92-2,05 (m, 4H, H5a, H5b, H14a, H15a) ; 2,15-2,24 (m, 1H, H15b) ; 2,22 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 2,27-2,38 (m, 1H, H14b) ; 2,47 (dd,  $J$  = 16,4, 2,8 Hz, 1H, H1'a) ; 2,75 (dd,  $J$  = 16,4, 9,7 Hz, 1H, H1'b) ; 4,13-4,18 (m, 1H, H4) ; 4,67-4,72 (m, 1H, H2) ; 6,11 (dd,  $J$  = 10,0, 2,0 Hz, 1H, H10) ; 6,24 (dd,  $J$  = 10,0, 2,0 Hz, 1H, H12) ; 6,77 (dd,  $J$  = 10,0, 2,8 Hz, 1H, H9) ; 7,27 (dd,  $J$  = 10,0, 2,8 Hz, 1H, H13).

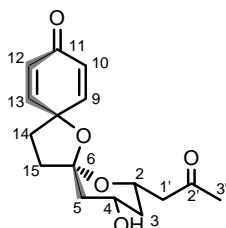
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 31,5 (-CH<sub>3</sub>) ; 34,2 (C14) ; 37,7 (C3) ; 39,0 (C5) ; 39,1 (C15) ; 49,2 (C1') ; 62,0 (C2) ; 64,8 (C4) ; 80,3 (C8) ; 109,0 (C6) ; 127,3 (C10) ; 127,7 (C12) ; 148,6 (C9) ; 151,7 (C13) ; 185,7 (C11) ; 206,6 (C2').

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3418 (m), 2937 (m), 1713 (F), 1665 (F), 1624 (m), 1388 (f), 1250 (f), 1167 (m), 1094 (m), 1045 (m), 990 (m), 858 (f).

**UV (MeOH)** : 338, 227, 204 nm.

**Masse (ESI+)** :  $m/z$  (%) 292 [M]<sup>+</sup> (10), 280 (100), 258 (95), 218 (52).

(±)-**133** :



C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

M = 292,3 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0,34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2)

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 1,24 (ddd,  $J$  = 11,8, 11,8, 11,8 Hz, 1H, H3a) ; 1,64 (dd,  $J$  = 11,8, 11,8 Hz, 1H, H5a) ; 1,92-2,04 (m, 2H, H14a, H3b) ; 2,05-2,12 (m, 1H, H5b) ; 2,13-2,23 (m, 2H, H15a, H15b) ; 2,21 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 2,26-2,40 (m, 1H, H14b) ; 2,48 (dd,  $J$  = 16,4, 3,1 Hz, 1H, H1'a) ; 2,76 (dd,  $J$  = 16,4, 9,2 Hz, 1H, H1'b) ; 4,13-4,18 (m, 1H, H4) ; 4,33-4,38 (m, 1H, H2) ; 6,10 (dd,  $J$  = 10,3, 2,1 Hz, 1H, H10) ; 6,19 (dd,  $J$  = 10,3, 2,1 Hz, 1H, H12) ; 6,77 (dd,  $J$  = 10,3, 2,8 Hz, 1H, H9) ; 7,15 (dd,  $J$  = 10,3, 2,8 Hz, 1H, H13).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 31,5 (-CH<sub>3</sub>) ; 34,6 (C15) ; 38,8 (C14) ; 40,2 (C3) ; 42,8 (C5) ; 49,2 (C1') ; 64,8 (C2) ; 65,3 (C4) ; 79,4 (C8) ; 109,0 (C6) ; 127,0 (C10) ; 127,3 (C12) ; 149,4 (C9) ; 152,4 (C13) ; 185,9 (C11) ; 206,8 (C2').

**IR  $\nu_{\max}$  (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3425 (m), 2930 (m), 1712 (F), 1668 (F), 1628 (F), 1385 (m), 1204 (f), 1167 (m), 1119 (f), 1053 (m), 994 (F), 854 (m).

UV (MeOH) : 229, 200 nm.

Masse (ESI+) :  $m/z$  (%) 607 [2M+Na]<sup>+</sup> (100), 315 [M+Na]<sup>+</sup> (75).

SMHR (ESI+) :  $m/z$  calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> 315,1208, trouvée 315,1208.

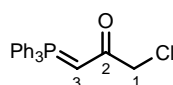
### 1-Chloro-3-(triphénylphosphanylidène)-propan-2-one [134]

A une solution de dichloroacétone (5,00 g, 39,4 mmol) dans 60 mL de THF, est ajoutée la PPh<sub>3</sub> (10,3 g, 39,4 mmol). Après 24 h d'agitation à reflux, le précipité formé est filtré puis lavé par du THF. Le solide obtenu est ensuite dissout dans 20 mL de MeOH. A cette solution est ajoutée une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,20 g, 20,0 mmol) dans 17 mL d'eau. Après 5 min d'agitation, 50 mL d'eau sont ajoutés puis l'agitation est poursuivie 5 min avant de laisser le milieu réactionnel 1 h sans agitation. Le précipité blanc formé est ensuite filtré, dissout à nouveau dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration, le produit attendu **134** est obtenu (8,66 g, 24,5 mmol, 62 %) sous forme de solide blanc.

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Cl

M = 352,8 g.mol<sup>-1</sup>

Analyses : en accord avec la littérature<sup>256,257</sup>



### 1-chloro-4-(2-hydroxy-5-méthylphényl)-but-3-èn-2-one [136]

A une solution de dérivé phosphoranylidène **134** (3,90 g, 11,1 mmol) dans 50 mL de THF, est ajouté le 5-méthylsalicylaldéhyde commercial (500 mg, 3,67 mmol). Après une nuit d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner le composé conjugué **136** (695 mg, 3,30 mmol, 90 %) sous forme de solide beige.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>Cl

M = 210,7 g.mol<sup>-1</sup>

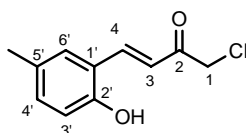
R<sub>f</sub> = 0,37 (cyclohexane/AcOEt 7:3)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 2,24 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 4,48 (s, 2H, 2xH1) ; 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H3') ; 7,03-7,08 (m, 1H, H4') ; 7,05 (d, J = 16,2 Hz, 1H, H3 ou H4) ; 7,31-7,35 (m, 1H, H6') ; 7,98 (d, J = 16,2 Hz, 1H, H3 ou H4).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 20,6 (-CH<sub>3</sub>) ; 48,6 (C1) ; 117,3 (C3') ; 122,2 (C1') ; 122,8 (C3 ou C4) ; 130,2 (C5') ; 130,5 (C6') ; 134,4 (C4') ; 142,5 (C3 ou C4) ; 157,0 (C2') ; 194,2 (C2).

IR ν<sub>max</sub> (pastille, cm<sup>-1</sup>) : 3390 (F), 1681 (m), 1651 (m), 1601 (m), 1583 (m), 1505 (f), 1255 (f), 1082 (f), 817 (f), 686 (f), 609 (f).

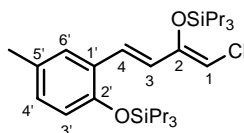
UV (MeOH) : 356, 293, 245, 208 nm.



### 1-Chloro-2-triisopropylsilyloxy-4-(2-triisopropylsilyloxy-5-méthylphényl)-buta-1,3-diène [138]

Obtenu à partir du phénol **136** (1,31 g, 3,29 mmol) suivant le *protocole général Ia* (ClSiPr<sub>3</sub>). La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane puis cyclohexane/AcOEt 99:1) pour donner le composé conjugué **138** (400 mg, 0,76 mmol, 12 %) sous forme d'huile incolore.

C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>Cl



$M = 523,3 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,16$  (cyclohexane)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 0,76\text{-}0,88$  (m, 12H,  $6x\text{-SiCH}_2\text{CH}_2$ ) ;  $0,95\text{-}1,07$  (m, 18H,  $6x\text{-SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ;  $1,37\text{-}1,53$  (m, 12H,  $6x\text{-SiCH}_2$ ) ;  $2,30$  (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ;  $5,60$  (s, 1H, H1) ;  $6,58$  (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H, H3 ou H4) ;  $6,71$  (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, H3') ;  $6,94$  (dd,  $J = 8,2, 2,0$  Hz, 1H, H4') ;  $7,02$  (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H, H3 ou H4) ;  $7,19$  (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H6').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 16,9$  ;  $17,2$  ;  $17,6$  ;  $18,6$  ( $6x\text{-SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ;  $20,8$  ( $-\text{CH}_3$ ) ;  $102,5$  (C1) ;  $119,2$  (C3') ;  $124,2$  (C3 ou C4) ;  $125,3$  (C3 ou C4) ;  $127,4$  (C1') ;  $128,0$  (C6') ;  $129,4$  (C4') ;  $130,4$  (C2') ;  $151,7$  (C5') ;  $152,0$  (C2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3423 (m), 2956 (F), 2927 (m), 2869 (m), 1586 (f), 1494 (m), 1461 (f), 1335 (m), 1262 (m), 1065 (f), 1007 (m), 896 (m), 814 (m), 714 (m).

**UV (MeOH)** : 291, 246, 208 nm.

### Acide 4-(2-acétylimino-3-méthyl-5-oxoimidazolidin-4-ylidèneméthyl)-phényl acétique [143]

A une solution de créatinine (6,00 g, 53,0 mmol) dans 90 mL d' $\text{Ac}_2\text{O}$  sont ajoutés le 4-hydroxybenzaldéhyde (6,46 g, 53,0 mmol) et  $\text{NaOAc}$  (4,35 g, 53,0 mmol). Le milieu réactionnel est agité 24 h à TA puis 1,5 h à  $60^\circ\text{C}$ . Après ajout de toluène, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Après recristallisation dans l' $\text{EtOH}$  absolu froid, le composé **143** (15,50 g, 51,4 mmol, 97 %) est obtenu sous forme d'un solide blanc-crème.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$

$M = 301,3 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,23$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2)

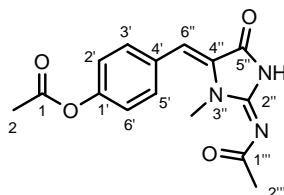
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 2,25$  (s, 3H,  $3x\text{H}2''$ ) ;  $2,32$  (s, 3H,  $3x\text{H}2$ ) ;  $3,36$  (s, 3H,  $-\text{NCH}_3$ ) ;  $6,39$  (s, 1H, H6'') ;  $7,14$  (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, H2', H6') ;  $8,00$  (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, H3', H5').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 21,4$  (C2) ;  $27,5$  ( $-\text{NCH}_3$ ) ;  $28,5$  (C2'') ;  $120,1$  (C6'') ;  $121,8$  (C2', C6') ;  $127,9$  (C4'') ;  $129,9$  (C4') ;  $132,2$  (C3', C5') ;  $151,7$  (C1') ;  $153,5$  (C1'') ;  $161,4$  (C1) ;  $169,3$  (C5'') ;  $185,5$  (C2'').

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (pastille,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3267 (f), 2360 (m), 2341 (m), 1744 (f), 1636 (f), 1579 (F), 1364 (f), 1278 (f), 1193 (f), 1102 (f), 1010 (f), 911 (f), 669 (f).

**UV (MeOH)** : 383, 364, 248, 234, 203 nm.

**SMHR (IE)** :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  301,1063, trouvée 301,1068.



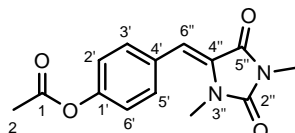
### Acide 4-(1,3-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-ylidèneméthyl)phényl acétique [144]

A une solution d'amide **143** (5,00 g, 16,59 mmol) dans 50 mL de DMF sont ajoutés MeI (1,03 mL, 16,59 mmol) et  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,70 g, 19,56 mmol). Le milieu réactionnel est agité 2 h à TA puis 1 éq. de MeI est ajouté toutes les 2 h environ pendant 4 h. Après neutralisation par  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , le milieu réactionnel est extrait à l' $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées sous vide. Après chauffage important ( $100^\circ\text{C}$ ), le composé attendu **145** s'est dégradé pour donner majoritairement le composé **144** (1,59 g, 5,80 mmol, 35 %) sous forme d'un solide jaune.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$

$M = 274,3 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,65$  (AcOEt)



**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 2,30 (s, 3H, 3xH<sub>2</sub>) ; 3,11 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>) ; 3,21 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>) ; 6,18 (s, 1H, H<sub>6''</sub>) ; 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>) ; 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 21,3 (C<sub>2</sub>) ; 24,8 (-NCH<sub>3</sub>) ; 26,3 (-NCH<sub>3</sub>) ; 116,2 (C<sub>6''</sub>) ; 121,5 (C<sub>2'</sub>, C<sub>6'</sub>) ; 128,9 (C<sub>4''</sub>) ; 130,3 (C<sub>4'</sub>) ; 131,7 (C<sub>3'</sub>, C<sub>5'</sub>) ; 151,1 (C<sub>1'</sub>) ; 153,2 (C<sub>2''</sub>) ; 161,4 (C<sub>1</sub>) ; 169,4 (C<sub>5''</sub>).

**IR ν<sub>max</sub> (pastille, cm<sup>-1</sup>)** : 3447 (m), 1751 (m), 1706 (F), 1637 (F), 1508 (f), 1474 (m), 1456 (m), 1427 (m), 1393 (m), 1196 (m), 1171 (m), 1096 (m), 773 (f), 671 (f).

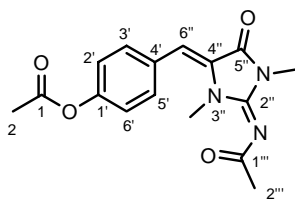
**UV (MeOH)** : 338, 241, 202 nm.

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub>+isobutane)** : *m/z* (%) 291 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (26), 274 [M+H]<sup>+</sup> (85), 231 (100).

**SMHR (IE)** : *m/z* calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 274,0954, trouvée 274,0944.

#### Acide 4-(2-acétylimino-1,3-diméthyl-5-oxoimidazolidin-4-ylidèneméthyl)-phényl acétique [145]

A une solution d'amide **143** (2,00 g, 6,64 mmol) dans 20 mL d'acétone sont ajoutés MeI (0,41 mL, 6,64 mmol) et K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,10 g, 7,97 mmol). Le milieu réactionnel est agité 12 h à TA puis 0,5 éq de MeI sont ajoutés toutes les 3 h environ pendant 12 h. Après ajout de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le milieu réactionnel est filtré. Le solide (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) est lavé par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis de l'AcOEt. Après dissolution du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans de l'eau, il est neutralisé par ajout de NH<sub>4</sub>Cl. Après extraction au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis à l'AcOEt, les phases organiques (y compris le filtrat) sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. Après précipitation dans le MeOH (le composé n'est pas stable sur gel de silice), le composé attendu **145** (1,26 g, 3,98 mmol, 60 %) est obtenu sous forme d'un solide jaune clair.



C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

M = 315,3 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0,19 (cyclohexane/AcOEt 2:8)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 2,27 (s, 3H, 3xH<sub>2</sub>'') ; 2,30 (s, 3H, 3xH<sub>2</sub>) ; 3,12 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>) ; 3,21 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>) ; 6,31 (s, 1H, H<sub>6''</sub>) ; 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>) ; 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 21,3 (C<sub>2</sub>) ; 27,2 (-NCH<sub>3</sub>) ; 27,4 (-NCH<sub>3</sub>) ; 29,5 (C<sub>2''</sub>) ; 118,2 (C<sub>6''</sub>) ; 121,6 (C<sub>2'</sub>, C<sub>6'</sub>) ; 129,1 (C<sub>4''</sub>) ; 130,0 (C<sub>4'</sub>) ; 131,9 (C<sub>3'</sub>, C<sub>5'</sub>) ; 148,8 (C<sub>1''</sub>) ; 151,4 (C<sub>1'</sub>) ; 161,6 (C<sub>1</sub>) ; 169,3 (C<sub>5''</sub>) ; 179,1 (C<sub>2''</sub>).

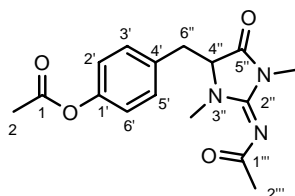
**IR ν<sub>max</sub> (pastille, cm<sup>-1</sup>)** : 3750 (f), 2375 (F), 1716 (f), 1698 (f), 1683 (f), 1652 (f), 1558 (f), 1541 (f), 1521 (f), 1508 (f).

**UV (MeOH)** : 361, 239, 203 nm.

**SMHR (IE)** : *m/z* calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 315,1219, trouvée 315,1223.

#### (±)-Acide 4-(2-acétylimino-1,3-diméthyl-5-oxo-imidazolidin-4-ylméthyl)phényl acétique [146]

A une solution d'alcène **145** (1,50 g, 4,76 mmol) dans 100 mL de AcOEt est ajouté, à TA, 500 mg de Pd/C 10 %. Le milieu réactionnel est agité une nuit sous atmosphère de H<sub>2</sub> puis il est filtré sur Célite<sup>®</sup>, lavé à l'AcOEt. Le filtrat est ensuite concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (AcOEt/MeOH 98:2) pour donner le composé **146** (1,11 g, 3,50 mmol, 74 %) sous forme d'une huile incolore.



C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

M = 317,3 g.mol<sup>-1</sup>



Rf = 0,17 (AcOEt)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 2,13 (s, 3H, 3xH2''); 2,27 (s, 3H, 3xH2); 2,85 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>); 2,88 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>); 3,11 (dd, J = 14,6, 4,8 Hz, 1H, H6''a); 3,21 (dd, J = 14,6, 4,8 Hz, 1H, H6''b); 4,18 (t, J = 4,8 Hz, 1H, H4''); 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H2', H6'); 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H3', H5').

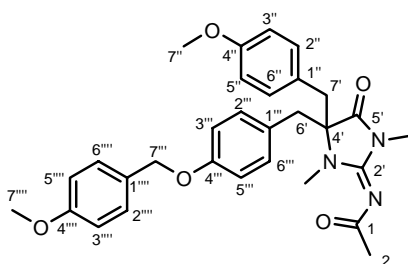
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 21,1 (C2); 22,5 (C2'''); 24,7 (-NCH<sub>3</sub>); 28,6 (-NCH<sub>3</sub>); 34,5 (C6''); 62,9 (C4''); 121,6 (C2', C6'); 130,3 (C3', C5'); 132,1 (C4'); 149,9 (C1'); 156,8 (C1); 169,4 (C1'''); 172,3 (C5''); 173,6 (C2'').

**IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3434 (F), 2924 (f), 1755 (m), 1710 (m), 1623 (m), 1589 (m), 1479 (m), 1421 (m), 1363 (m), 1193 (F), 1016 (f).

**UV (MeOH)** : 255, 226, 206 nm.

**(±)-N-{4-(4-Méthoxybenzyl)-4-[4-(4-méthoxybenzyloxy)benzyl]-1,3-diméthyl-5-oxo-imidazolidin-2-ylidène} acétamide [149]**

A une solution de KOH (0,842 g, 21,01 mmol) dans 2,2 mL de H<sub>2</sub>O est ajoutée, à TA, une solution de composé **146** (333 mg, 1,05 mmol), de PMBBR (528 mg, 2,62 mmol) et de catalyseur de Corey (44,2 mg, 73,0 μmol) dans 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le milieu réactionnel est agité 3,5 h à TA. Après extraction au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) pour donner le composé **149** (231 mg, 0,45 mmol, 43 %) sous forme d'une huile incolore.



C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

M = 515,6 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,10 (cyclohexane/AcOEt 6:4)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 1,97 (s, 3H, 3xH2); 2,56 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>); 2,95 (d, J = 14,3 Hz, 2H, H6' ou H7'); 2,97 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>); 3,20 (d, J = 14,3 Hz, 2H, H6' ou H7'); 3,75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,93 (s, 2H, H7''); 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H3''', H5'''); 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H3'', H5''); 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H2''', H6'''); 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H3'', H5''); 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H2'', H6''); 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H2'', H6'').

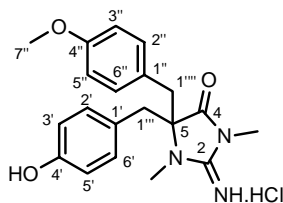
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ = 25,9 (-NCH<sub>3</sub>); 27,0 (-NCH<sub>3</sub>); 30,1 (C2); 40,1 (C6', C7'); 55,2 (-OCH<sub>3</sub>); 55,3 (-OCH<sub>3</sub>); 69,7 (C4'); 73,3 (C7'''); 113,9 (C3'', C5'', C3''', C5'''); 114,9 (C3''', C5'''); 125,5; 125,7 (C1'', C1'''); 128,9 (C1'''); 129,3 (C2''', C6'''); 130,6 (C2'', C6'', C2''', C6''); 153,1 (C1); 158,2 (C4''); 159,0; 159,5 (C4'', C4'''); 174,2 (C5'); 177,6 (C2').

**IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>)** : 3444 (F), 2924 (m), 2853 (f), 1645 (F), 1614 (F), 1513 (m), 1470 (f), 1421 (f), 1247 (m), 1195 (f), 822 (f).

**UV (MeOH)** : 281, 255, 232, 208 nm.

**(±)-5-(4-Hydroxybenzyl)-2-imino-5-(4-méthoxybenzyl)-1,3-diméthylimidazolidin-4-one [152]**

Une solution de composé **149** (133 mg, 0,26 mmol) dans 4 mL de HCl méthanolique est agitée pendant 2,5 h à TA. Après concentration du milieu réactionnel, le brut réactionnel est purifié sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) pour donner le composé **152** (64 mg, 0,16 mmol, 64 %) sous forme d'une laque incolore.



$C_{20}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$

$M = 389,9 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,37$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  9:1)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )** :  $\delta = 2,56$  (s, 3H,  $-NCH_3$ ) ;  $3,02$  (s, 3H,  $-NCH_3$ ) ;  $3,00$ - $3,13$  (m, 2H,  $2xH1''''$  ou  $2xH1''''''$ ) ;  $3,28$ - $3,33$  (m, 2H,  $2xH1''''$  ou  $2xH1''''''$ ) ;  $3,70$  (s, 3H,  $-OCH_3$ ) ;  $6,63$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $H3'$ ,  $H5'$ ) ;  $6,75$  (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H3''$ ,  $H5''$ ) ;  $6,90$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $H2'$ ,  $H6'$ ) ;  $6,99$  (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H2''$ ,  $H6''$ ).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CD_3OD$ )** :  $\delta = 25,2$  ( $-NCH_3$ ) ;  $27,5$  ( $-NCH_3$ ) ;  $40,9$  ;  $41,0$  ( $C1''''$ ,  $C1''''$ ) ;  $55,7$  ( $-OCH_3$ ) ;  $74,1$  ( $C5$ ) ;  $114,8$  ( $C3''$ ,  $C5''$ ) ;  $116,2$  ( $C3'$ ,  $C5'$ ) ;  $127,0$  ( $C1''$ ) ;  $128,3$  ( $C1'$ ) ;  $131,8$  ( $C2''$ ,  $C6''$ ,  $C2'$ ,  $C6'$ ) ;  $157,9$  ( $C4'$ ) ;  $160,4$  ( $C2$ ,  $C4''$ ) ;  $176,5$  ( $C4$ ).

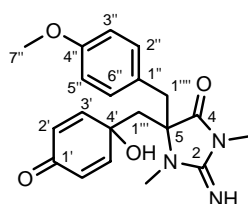
**IR  $\nu_{max}$  (pastille,  $cm^{-1}$ )** : 3433 (m), 2924 (F), 2854 (m), 1670 (m), 1620 (m), 1512 (f), 1465 (m), 1252 (m), 1190 (f), 820 (f).

**UV (MeOH)** : 276, 255, 224, 207 nm.

**Masse (DCI,  $NH_3$ +isobutane)** :  $m/z$  (%) 354 [ $M+H$ ] $^+$  (100), 107 (60).

### (±)-5-(1-Hydroxy-4-oxocyclohexa-2,5-diénylméthyl)-2-imino-5-(4-méthoxybenzyl)-1,3-diméthylimidazolidin-4-one [153]

Obtenu à partir du dérivé phénolique **152** (40 mg, 0,10 mmol) suivant le *protocole général Va* 4,1 éq. De PIFA). La purification est effectuée sur gel de silice ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95:5 jusque 9:1) pour donner le *para*-quinol **153** (15 mg, 41  $\mu$ mol, 40 %) sous forme d'huile jaune claire.



$C_{20}H_{23}N_3O_4$

$M = 369,4 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,58$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  8:2)

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )** :  $\delta = 2,46$ - $2,48$  (m, 2H,  $2xH1''''$  ou  $2xH1''''''$ ) ;  $2,64$  (s, 3H,  $-NCH_3$ ) ;  $2,95$  (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $2xH1''''$  ou  $2xH1''''''$ ) ;  $2,98$  (s, 3H,  $-NCH_3$ ) ;  $3,63$  (s, 3H,  $-OCH_3$ ) ;  $5,95$  (dd,  $J = 10,2$ ,  $2,0$  Hz, 1H,  $H2'a$ ) ;  $6,01$  (dd,  $J = 10,2$ ,  $2,0$  Hz, 1H,  $H2'b$ ) ;  $6,67$ - $6,73$  (m, 3H,  $H3''$ ,  $H5''$ ,  $H3'a$ ) ;  $6,79$  (dd,  $J = 10,2$ ,  $3,2$  Hz, 1H,  $H3'b$ ) ;  $6,88$  (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $H2''$ ,  $H6''$ ).

**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CD_3OD$ )** :  $\delta = 25,8$  ( $-NCH_3$ ) ;  $28,9$  ( $-NCH_3$ ) ;  $42,2$  ;  $44,8$  ( $C1''''$ ,  $C1''''$ ) ;  $55,7$  ( $-OCH_3$ ) ;  $68,3$  ( $C5$ ) ;  $70,9$  ( $C4'$ ) ;  $115,0$  ( $C3''$ ,  $C5''$ ) ;  $125,9$  ( $C1''$ ) ;  $127,7$  ( $C2'a$ ) ;  $128,2$  ( $C2'b$ ) ;  $131,9$  ( $C2''$ ,  $C6''$ ) ;  $153,1$  ( $2xC3'$ ) ;  $158,2$  ( $C4''$ ) ;  $160,9$  ( $C2$ ) ;  $174,8$  ( $C4$ ) ;  $187,0$  ( $C1'$ ).

**IR  $\nu_{max}$  (film,  $cm^{-1}$ )** : 3423 (m), 2924 (F), 2854 (m), 1728 (f), 1670 (m), 1514 (f), 1461 (m), 1377 (f), 1254 (f), 1136 (f).

**UV (MeOH)** : 275, 225, 208 nm.

**Masse (DCI,  $NH_3$ +isobutane)** :  $m/z$  (%) 369 [ $M$ ] $^+$  (94), 278 (84), 245 (100).

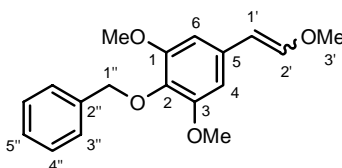
**SMHR (ESI+)** :  $m/z$  calculée pour  $C_{20}H_{24}N_3O_4$  [ $M+H$ ] $^+$  370,1767, trouvée 370,1768.

### 2-Benzyloxy-1,3-diméthoxy-5-(2-méthoxyvinyl)-benzène [206]

A une suspension de sel de chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium (12,09 g, 35,3 mmol) dans 80 mL de THF anhydre à 0°C, est ajouté par fractions le *t*BuOK (8,24 g, 73,4 mmol). Après 30 min d'agitation à 0°C, l'aldéhyde **100** (8,00 g, 29,4 mmol) est ajouté en plusieurs fractions. Après 3 h d'agitation, on laisse la température revenir à TA puis 40 mL d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel. Après concentration, une

solution aqueuse de HCl 1 N est ajoutée au résidu jusqu'à pH acide puis il est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 9:1) pour donner le vinyl éther (*Z+E*) **206** (7,69 g, 25,6 mmol, 87 %) sous forme d'une huile jaunâtre.

Proportion des isomères *Z* et *E* : 48 % de l'isomère *E* dans le mélange.



C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

M = 300,4 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,43 (Cyclohexane/AcOEt 8:2)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =

**Composé Z** : 3,77 (s, 3H, 3xH<sub>3</sub>') ; 3,81 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>) ; 4,99 (s, 2H, 2xH<sub>1</sub>'') ; 5,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>') ; 6,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>') ; 6,84 (s, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>) ; 7,31 (m, 3H, 2xH<sub>4</sub>'', H<sub>5</sub>'') ; 7,49 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>'').

**Composé E** : 3,67 (s, 3H, 3xH<sub>3</sub>') ; 3,81 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>) ; 4,98 (s, 2H, 2xH<sub>1</sub>'') ; 5,75 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>') ; 6,44 (s, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>) ; 7,00 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>') ; 7,31 (m, 3H, 2xH<sub>4</sub>'', H<sub>5</sub>'') ; 7,49 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>'').

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =

**Composé Z** : 56,0 (2x-OCH<sub>3</sub>) ; 60,8 (C<sub>3</sub>') ; 75,1 (C<sub>1</sub>'') ; 105,6 (C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>) ; 105,7 (C<sub>1</sub>') ; 127,7 (C<sub>5</sub>'') ; 128,1 (2xC<sub>3</sub>'') ; 128,5 (2xC<sub>4</sub>'') ; 132,2 (C<sub>2</sub>) ; 135,3 (C<sub>2</sub>'') ; 138,0 (C<sub>5</sub>) ; 147,4 (C<sub>2</sub>') ; 153,6 (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>).

**Composé E** : 56,0 (2x-OCH<sub>3</sub>) ; 56,5 (C<sub>3</sub>') ; 75,1 (C<sub>1</sub>'') ; 102,3 (C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>) ; 105,2 (C<sub>1</sub>') ; 127,7 (C<sub>5</sub>'') ; 128,1 (2xC<sub>3</sub>'') ; 128,5 (2xC<sub>4</sub>'') ; 131,6 (C<sub>2</sub>) ; 135,3 (C<sub>2</sub>'') ; 137,9 (C<sub>5</sub>) ; 148,6 (C<sub>2</sub>') ; 153,1 (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>).

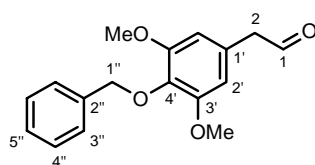
IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>) : 2936 (f), 1643 (m), 1579 (m), 1506 (m), 1455 (m), 1417 (m), 1327 (m), 1242 (m), 1214 (m), 1161 (f), 1150 (f), 1126 (f), 1097 (m), 1005 (f), 936 (f), 845 (f), 735 (f), 697 (f).

UV (MeOH) : 272, 212 nm.

Masse (DCI, NH<sub>3</sub>+isobutane) : *m/z* (%) 301 [M + H]<sup>+</sup> (100), 209 (56).

### (4-Benzyloxy-3,5-diméthoxyphényl)-acétaldéhyde [207]

A une solution de vinyl éther **206** (7,60 g, 25,3 mmol) dans 75 mL de THF sont ajoutés 45 mL d'une solution aqueuse de HCl 0,4 N. Le milieu réactionnel est alors porté une nuit au reflux puis 75 mL d'eau sont ajoutés. Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau puis par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et enfin par une solution saturée de NaCl. Les phases organiques sont alors séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 8:2) pour donner l'aldéhyde **207** (2,72 g, 9,5 mmol, 38 %) sous forme d'huile incolore.



C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

M = 286,3 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,31 (Cyclohexane/AcOEt 7:3)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>) ; 3,81 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>) ; 5,01 (s, 2H, 2xH<sub>1</sub>'') ; 6,42 (s, 2H, 2xH<sub>2</sub>') ; 7,36 (m, 3H, 2xH<sub>4</sub>'', H<sub>5</sub>'') ; 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, 2xH<sub>3</sub>'') ; 9,73 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 50,8 (C<sub>2</sub>) ; 56,1 (2x-OCH<sub>3</sub>) ; 75,0 (C<sub>1</sub>'') ; 106,6 (2xC<sub>2</sub>') ; 127,4 (C<sub>4</sub>') ; 127,8 (C<sub>5</sub>'') ; 128,1 (2xC<sub>3</sub>'') ; 128,5 (2xC<sub>4</sub>'') ; 136,2 (C<sub>2</sub>'') ; 137,9 (C<sub>1</sub>') ; 153,9 (2xC<sub>3</sub>') ; 199,3 (C<sub>1</sub>).

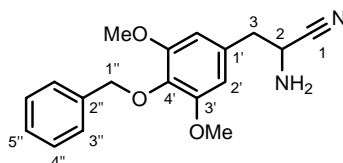
IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>) : 2955 (f), 2925 (f), 2851 (f), 1724 (f), 1591 (m), 1505 (m), 1459 (m), 1421 (m), 1374 (f), 1332 (m), 1240 (m), 1185 (f), 1152 (f), 1127 (f), 1081 (f), 1031 (f), 981 (f), 754 (f), 735 (f), 698 (f).

UV (MeOH) : 271, 213 nm.

Masse (IE) :  $m/z$  (%) 286 [M]<sup>+</sup> (25), 91 (100), 65 (80).

(±)-2-Amino-3-(4-benzyloxy-3,5-diméthoxyphényl)-propionitrile [208]

A une solution de KCN (0,65 g, 10,0 mmol) et de NH<sub>4</sub>Cl (0,53 g, 10,0 mmol) dans 14 mL d'eau et 43 mL de NH<sub>4</sub>OH 28 % est ajoutée goutte à goutte une solution d'aldéhyde **207** (2,72 g, 9,5 mmol) dans 43 mL de MeOH. Le milieu réactionnel est agité 24 h à TA puis 80 mL d'eau sont ajoutés avant d'extraire le milieu au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide pour donner le mélange racémique de l'aminonitrile **208** (2,83 g, 9,1 mmol, 95 %) sous forme d'une huile jaunâtre utilisée sans purification dans l'étape suivante.



C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M = 312,4 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,25 (cyclohexane/AcOEt 3:7)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2,98 (m, 2H, 2xH<sub>3</sub>) ; 3,84 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>) ; 3,95 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 5,02 (s, 2H, 2xH<sub>1''</sub>) ; 6,52 (s, 2H, 2xH<sub>2''</sub>) ; 7,35 (m, 3H, 2xH<sub>4''</sub>, H<sub>5''</sub>) ; 7,50 (d, J = 6,8 Hz, 2H, 2xH<sub>3''</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 41,3 (C<sub>3</sub>) ; 44,4 (C<sub>2</sub>) ; 56,1 (2x-OCH<sub>3</sub>) ; 75,0 (C<sub>1''</sub>) ; 106,5 (2xC<sub>2''</sub>) ; 116,1 (C<sub>1</sub>) ; 127,8 (C<sub>5''</sub>) ; 128,1 (2xC<sub>3''</sub>) ; 128,4 (2xC<sub>4''</sub>) ; 130,2 (C<sub>4'</sub>) ; 137,7 (C<sub>2''</sub>) ; 137,9 (C<sub>1'</sub>) ; 153,6 (2xC<sub>3''</sub>).

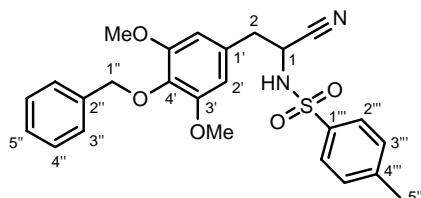
IR ν<sub>max</sub> (film, cm<sup>-1</sup>) : 2925 (f), 2853 (f), 1685 (f), 1590 (m), 1506 (m), 1458 (m), 1421 (m), 1375 (f), 1329 (f), 1242 (m), 1126 (F), 985 (f), 737 (f), 698 (f), 669 (f).

UV (MeOH) : 240, 208 nm.

Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane) :  $m/z$  (%) 330 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (47), 313 [M+H]<sup>+</sup> (100).

(±)-N-[2-(4-Benzyloxy-3,5-diméthoxyphényl)-1-cyanoéthyl]-4-méthylbenzènesulfonamide [209]

A une solution d'aminonitrile **208** (2,83 g, 9,1 mmol) dans 20 mL de pyridine, est ajouté le chlorure de *p*-TsCl puis le milieu réactionnel est agité 72 h à TA avant d'être versé sur 300 mL de glace. Le milieu réactionnel est alors extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 75:25) pour donner le composé **209** (2,26 g, 4,8 mmol, 53 %) sous forme d'une huile incolore.



C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

M = 466,6 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,72 (cyclohexane/AcOEt 4:6)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2,41 (s, 3H, 3xH<sub>5'''</sub>) ; 3,00 (d, J = 6,4 Hz, 2H, 2xH<sub>2</sub>) ; 3,77 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>) ; 4,45 (dt, J = 9,2, 6,4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>) ; 4,99 (s, 2H, 2xH<sub>1''</sub>) ; 6,39 (s, 2H, 2xH<sub>2''</sub>) ; 7,26-7,37 (m, 5H, 2xH<sub>4''</sub>, H<sub>5''</sub>, 2xH<sub>3''</sub>) ; 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 2H, 2xH<sub>3''</sub>) ; 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H, 2xH<sub>2''</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 21,6 (C<sub>5'''</sub>) ; 40,0 (C<sub>2</sub>) ; 45,4 (C<sub>1</sub>) ; 56,1 (2x-OCH<sub>3</sub>) ; 75,0 (C<sub>1''</sub>) ; 106,5 (2xC<sub>2''</sub>) ; 117,2 (-CN) ; 127,1 (2xC<sub>2''</sub>) ; 127,9 (C<sub>5''</sub>) ; 128,1 (2xC<sub>3''</sub>) ; 128,4 (2xC<sub>4''</sub>) ; 128,6 (C<sub>1'</sub>) ; 129,9 (2xC<sub>3'''</sub>) ; 135,8 (C<sub>1'''</sub>) ; 136,6 (C<sub>2''</sub>) ; 137,6 (C<sub>4'</sub>) ; 144,6 (C<sub>4'''</sub>) ; 153,8 (2xC<sub>3''</sub>).

**IR  $\nu_{\max}$  (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3270 (f), 2940 (f), 2360 (m), 2341 (m), 1700 (f), 1593 (m), 1506 (m), 1461 (m), 1424 (m), 1338 (m), 1245 (m), 1162 (F), 1127 (F), 1089 (m), 980 (f), 814 (f), 737 (f), 699 (f), 668 (m), 573 (m), 546 (m).

**UV (MeOH) :** 228, 208 nm.

**Masse (DCI,  $\text{NH}_3$  + isobutane) :**  $m/z$  (%) 484 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup> (100), 350 (99), 189 (94).

**(±)-3-(4-Benzyloxy-3,5-diméthoxyphényl)-2-(toluène-4-sulfonylamino)-propionamide [210]**

A une suspension d'aminonitrile **209** (500 mg, 1,1 mmol) dans 4,3 mL d'une solution aqueuse de LiOH (103 mg, 4,3 mmol) sont ajoutés, à 16°C, 0,4 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Après 12 h d'agitation à TA, 4 éq. supplémentaires de LiOH et  $\text{H}_2\text{O}_2$  sont ajoutés. Après 12 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est refroidi à 10°C puis une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (2,5 N, 3,4 mL, 8 éq.) est ajoutée par fractions. Après 2 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt 2:8) pour donner l'amide **210** (390 mg, 0,8 mmol, 75 %) sous forme d'un solide blanc.

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

$M = 484,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,12$  (cyclohexane/AcOEt 2:8)

$P_f = 150^\circ\text{C}$

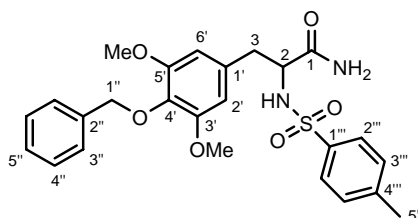
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 2,39$  (s, 3H, 3xH5'''); 2,73 (dd,  $J = 8,8, 14,0$  Hz, 1H, H3a); 3,01 (dd,  $J = 4,8, 14,0$  Hz, 1H, H3b); 3,67 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>); 3,81 (m, 1H, H2); 4,95 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H, H1''a, H1''b); 6,15 (s, 2H, H2', H6'); 7,15 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, 2xH3'''); 7,33 (m, 3H, 2xH4'', H5''); 7,46 (m, 4H, 2xH3'', 2xH2''').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta = 21,5$  (C5'''); 38,5 (C3); 55,8 (2x-OCH<sub>3</sub>); 58,1 (C2); 74,8 (C1''); 105,8 (C2', C6'); 126,9 (2xC2'''); 127,8 (C5''); 128,1 (2xC3''); 128,3 (2xC4''); 129,6 (C1'); 131,0 (2xC3'''); 135,2 (C1'''); 136,0 (C2''); 137,7 (C4''); 144,1 (C4'''); 153,5 (C3', C5'); 173,5 (C1).

**IR  $\nu_{\max}$  (pastille,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3312 (f), 2938 (f), 1676 (F), 1593 (F), 1507 (m), 1459 (m), 1422 (m), 1321 (m), 1244 (m), 1159 (F), 1127 (F), 1092 (m), 813 (f), 736 (f), 698 (f), 668 (m), 563 (f), 428 (f).

**UV (MeOH) :** 268, 228, 215 nm.

**Masse (DCI,  $\text{NH}_3$  + isobutane) :**  $m/z$  (%) 502 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup> (100), 485 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (83).



**(±)-Acide 3-(4-Benzyloxy-3,5-diméthoxyphényl)-2-(toluène-4-sulfonylamino)-propionique [211]**

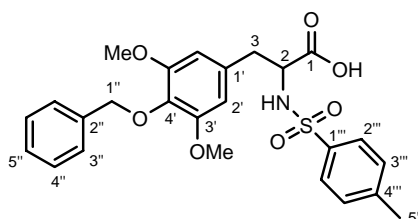
Une suspension d'amide **210** (0,50 g, 1,03 mmol) dans 7 mL d'une solution aqueuse de NaOH (1,65 g, 41,3 mmol) est portée au reflux 2 h. Après être revenu à TA, une solution aqueuse de HCl 2N est ajoutée au milieu réactionnel (jusqu'à pH 3 environ). Le précipité formé est alors filtré sur papier Whatman avant d'être rincé plusieurs fois à l'eau distillée. Le précipité est enfin séché à l'étuve pour donner l'acide **211** (0,46 g, 0,95 mmol, 92 %) sous forme d'un solide beige clair.

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$

$M = 485,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,50$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  7:3)

$P_f = 205^\circ\text{C}$



**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) :**  $\delta$  = 2,36 (s, 3H, 3xH5'''); 2,83 (dd,  $J$  = 13,6, 4,8 Hz, 1H, H3a); 2,92 (dd,  $J$  = 13,6, 4,8 Hz, 1H, H3b); 3,28 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 1H, H2); 3,70 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>); 4,83 (s, 2H, 2xH1''); 6,47 (s, 2H, 2xH2''); 7,28-7,39 (m, 5H, 2xH4'', H5'', 2xH3'''); 7,47 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2H, 2xH3''); 7,59 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, 2xH2''').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO) :**  $\delta$  = 21,4 (C5'''); 39,0 (C3); 56,1 (2x-OCH<sub>3</sub>); 58,5 (C2); 74,3 (C1''); 107,6 (2xC2'); 127,0 (2xC2'''); 128,0 (C5''); 128,2 (2xC3''); 128,5 (2xC4''); 129,8 (2xC3'''); 135,0; 135,1 (C1', C1'''); 137,9 (C2''); 138,6 (C4'); 142,7 (C4'''); 152,6 (2xC3'); 171,7 (C1).

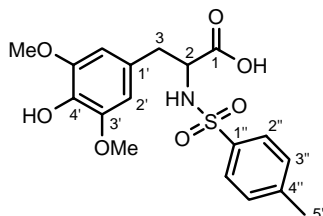
**IR  $\nu_{\max}$  (pastille, cm<sup>-1</sup>) :** 3249 (f), 2935 (f), 1735 (m), 1593 (m), 1508 (m), 1459 (m), 1423 (m), 1245 (m), 1158 (F), 1127 (F), 1092 (m), 851 (f), 814 (f), 698 (f), 669 (m), 568 (m), 550 (m).

**UV (MeOH) :** 228, 208 nm.

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane) :**  $m/z$  (%) 503 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (14), 189 (100), 167 (97).

### (±)-Acide 3-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-2-(toluène-4-sulfonylamino)-propionique [179a]

A une solution de dérivé benzylé **211** (0,50 g, 1,03 mmol) dans 30 mL de MeOH anhydre sont ajoutés 70 mg de Pd/C. Le milieu réactionnel est alors agité 3 h, à TA, sous atmosphère de H<sub>2</sub>, avant d'être filtré sur Célite® et concentré sous vide pour donner le dérivé phénolique **179a** (0,37 g, 0,94 mmol, 91 %) sous forme d'un solide marron-beige.



C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S

M = 395,4 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 7:3)

Pf = 156°C

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) :**  $\delta$  = 2,41 (s, 3H, 3xH5''); 2,72 (dd,  $J$  = 13,6, 7,6 Hz, 1H, H3a); 2,98 (dd,  $J$  = 13,6, 3,6 Hz, 1H, H3b); 3,36-3,38 (m, 1H, H2); 3,79 (s, 6H, 2x-OCH<sub>3</sub>); 6,44 (s, 2H, 2xH2''); 7,21 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H, 2xH3''); 7,51 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H, 2xH2'').

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD) :**  $\delta$  = 20,1 (C5''); 39,2 (C3); 47,0 (C2); 55,1 (2x-OCH<sub>3</sub>); 106,2 (2xC2'); 126,5 (2xC2''); 128,5 (C1'); 128,9 (2xC3''); 133,4 (C1''); 137,3 (C4'); 142,9 (C4''); 147,2 (2xC3'), 176,6 (C1).

**IR  $\nu_{\max}$  (pastille, cm<sup>-1</sup>) :** 3293 (m), 2919 (m), 1599 (F), 1519 (m), 1459 (m), 1397 (m), 1300 (m), 1217 (m), 1153 (F), 1113 (F), 814 (f), 745 (f), 801 (f), 567 (f).

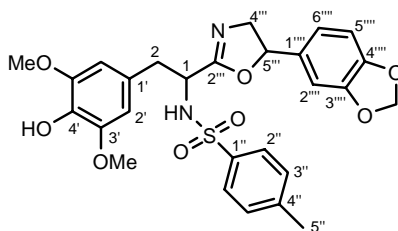
**UV (MeOH) :** 270, 228, 208 nm.

**Masse (DCI, NH<sub>3</sub> + isobutane) :**  $m/z$  (%) 413 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (8), 396 [M+H]<sup>+</sup> (8), 189 (81), 181 (100).

### (±)-N-[1-(5-Benzo-[1,3]-dioxol-5-yl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-éthyl]-4-méthylbenzènesulfonamide [212a]

A une solution de nitroalcool **205** (0,12 g, 0,56 mmol) dans 15 mL de MeOH anhydre sont ajoutés 60 mg de Pd/C. Le milieu réactionnel est alors agité 3 h, à TA, sous atmosphère de H<sub>2</sub>, avant d'être filtré sur Célite® et concentré sous vide pour donner l'aminoolcool **180a** (0,10 g, 0,55 mmol, 97 %) utilisé sans purification pour la suite. A une suspension d'acide aminé **179a** (0,20 g, 0,51 mmol) dans 6 mL d'un mélange de MeCN/pyridine anhydres (1:1) sont ajoutés Et<sub>3</sub>N (0,2 mL, 1,52 mmol), CCl<sub>4</sub> (0,2 mL, 2,02 mmol) et l'aminoolcool **180a** (0,1 g, 0,56 mmol) en solution dans 2 mL d'un mélange de MeCN/pyridine anhydres (1:1). Enfin, PPh<sub>3</sub> (0,40 g, 1,52 mmol) en solution dans 2 mL de MeCN/pyridine anhydres (1:1) est ajouté lentement au milieu réactionnel. Après 1 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est chauffé à 28°C pendant une nuit, puis 20 mL d'une solution aqueuse de NaOH 0,5 N sont ajoutés sous bonne agitation. Le milieu réactionnel est ensuite extrait à l'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse, après lavage à l'Et<sub>2</sub>O et au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, est acidifiée

par une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  jusqu'à pH 6 environ. La phase aqueuse est de nouveau extraite à l'AcOEt. Les différentes phases organiques sont alors rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis concentrées sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96:4) pour donner l'oxazoline **212a** (0,20 g, 0,37 mmol, 73 %) sous forme d'un solide beige-clair (mélange de diastéréoisomères).



$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$

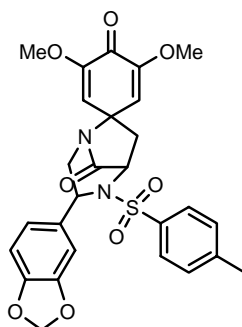
$M = 540,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

**Masse (DCI,  $\text{NH}_3$  + isobutane) :**  $m/z$  (%) 541  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 167 (27).

### Composé 2,6-diméthoxycyclohexa-2,5-diène [213a]

A une solution d'amine **212a** (140 mg, 0,26 mmol) dans 2 mL de TFE anhydre est ajoutée, à TA, une suspension de PIDA (100 mg, 0,31 mmol) dans 2 mL de TFE anhydre. Après 15 min d'agitation,  $\text{NaHCO}_3$  solide (5 éq.) est ajouté au milieu réactionnel. Après 5 min d'agitation, celui-ci est filtré sur coton, rincé à l'AcOEt et concentré sous vide. La purification est effectuée sur gel de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2) pour donner **213a** (120 mg, 0,22 mmol) sous forme d'une huile incolore (mélange de diastéréoisomères).



$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$

$M = 538,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,26$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

**Masse (DCI,  $\text{NH}_3$  + isobutane) :**  $m/z$  (%) 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (12), 208 (36), 189 (100).

# **BIBLIOGRAPHIE**





## BIBLIOGRAPHIE

1. Varvoglis A., Chemical transformations induced by hypervalent iodine reagents. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179-1255.
2. Stang P. J., Zhdankin V. V., Organic polyvalent iodine compounds. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.
3. Stork G., Zhao K., A simple method of dethioacetalization. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287-290.
4. Heilmann J., Mayr S., Brun R., Rali T., Sticher O., Antiprotozoal activity and cytotoxicity of novel 1,7-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadeca-9,12-dien-11-one derivatives from *Amomum aculeatum*. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2939-2945.
5. Heilmann J., Brun R., Mayr S., Rali T., Sticher O., Minor cytotoxic and antibacterial compounds from the rhizomes of *Amomum aculeatum*. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 1281-1285.
6. Ralifo P., Crews P., A new structural theme in the imidazole-containing alkaloids from a calcareous *Leucetta* sponge. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9025-9029.
7. Shirafuji H., Tsubotani S., Ishimaru T., Harada S., Muscarinic receptor antagonist TAN-1251: microbial manufacture and use. *PCT Int. Appl., WO9113887*, **1991**.
8. Sachs J., Malaney P., The economic and social burden of malaria. *Nature* **2002**, *415*, 680-685.
9. Patz J. A., Olson S. H., Malaria risk and temperature: influences from global climate change and local land use practices. *PNAS*, **2006**, *103*, 5635-5636.
10. Wiesner J., Ortman R., Jomaa H., Schlitzer M., New antimalarial drugs. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5274-5293.
11. Whitten M. M. A., Shiao S. H., Levashina E. A., Mosquito midguts and malaria: cell biology, compartmentalization and immunology. *Parasite Immunology* **2006**, *28*, 121-130.
12. Cowman A. F., Crabb B. S., Invasion of red blood cells by malaria parasites. *Cell* **2006**, *124*, 755-756.
13. Miller L. H., Baruch D. I., Marsh K., Doumbo O. K., The pathogenic basis of malaria. *Nature* **2002**, *415*, 673-679.
14. Baird J. K., Effectiveness of antimalarial drugs. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 1565-1577.
15. Winau F., Westphal O., Winau R., Paul Ehrlich—in search of the magic bullet. *Microbes and Infection* **2004**, *6*, 786-789.
16. <http://www.who.int/topics/malaria/fr/>, consultée le 10 Avril 2007.
17. Waters A., Malaria: new vaccines for old? *Cell* **2006**, *124*, 689-693.
18. Richie T. L., Saul A., Progress and challenges for malaria vaccines. *Nature* **2002**, *415*, 694-701.
19. Rosenthal P. J., Antimalarial drug discovery: old and new approaches. *J. Exp. Biol.* **2003**, *206*, 3735-3744.
20. Pink R., Hudson A., Mouriès M.-A., Bendig M., Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 727-740.
21. Kapoor V. K., Kumar K., Recent advances in the search for newer antimalarial agents. *Prog. Med. Chem.* **2005**, *43*, 189-237.
22. Schwikkard S., van Heerden F. R., Antimalarial activity of plant metabolites. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 675-692.
23. Wright A. D., Lang-Unnasch N., Potential antimalarial lead structures from fungi of marine origin. *Planta Med.* **2005**, *71*, 964-966.
24. Balunas M. J., Kinghorn A. D., Drug discovery from medicinal plants. *Life Sciences* **2005**, *78*, 431-441.
25. Weisman J. L., Liou A. P., Shelat A. A., Cohen F. E., Guy R. K., DeRisi J. L., Searching for new antimalarial therapeutics amongst known drugs. *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 409-416.
26. Gardner M. J., Hall N., Fung E., White O., Berriman M., Hyman R. W., Carlton J. M., Pain A., Nelson K. E., Bowman S., Paulsen I. T., James K., Eisen J. A., Rutherford K., Salzberg S. L., Craig A., Kyes S., Chan M.-S., Nene V., Shallom S. J., Suh B., Peterson J., Angiuoli S., Pertea M., Allen J., Selengut J., Haft D., Mather M. W., Vaidya A. B., Martin D. M. A., Fairlamb A. H., Fraunholz M. J., Roos D. S., Ralph S. A., McFadden G. I., Cummings L. M., Subramanian G. M., Mungall C., Venter J. C., Carucci D. J., Hoffman S. L., Newbold C., Davis R. W., Fraser C. M., Barrell B., Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* **2002**, *419*, 498-511.
27. Kooij T. W. A., Janse C. J., Waters A. P., *Plasmodium* post-genomics: better the bug you know? *Nat. Rev. Microbiol.* **2006**, *4*, 344-357.
28. Duraisingh M., Ferdig M. T., Stoeckert C. J., Volkman S. K., McGovern V. P., *Plasmodium* research in the postgenomic era. *Trends Parasitol.* **2006**, *22*, 1-4.
29. Mehlin C., Structure-based discovery for *Plasmodium falciparum*. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2005**, *8*, 5-14.
30. Hoffman S. L., Subramanian G. M., Collins F. H., Venter J. C., *Plasmodium*, human and *Anopheles* genomics and malaria. *Nature* **2002**, *415*, 702-709.

31. Calas M., Cordina G., Bompard J., Ben Bari M., Jei T., Ancelin M. L., Vial H., Antimalarial activity of molecules interfering with *Plasmodium falciparum* phospholipid metabolism. Structure-activity relationship analysis. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3557-3566.
32. Calas M., Ancelin M. L., Cordina G., Portefaix P., Piquet G., Vidal-Sailhan V., Vial H., Antimalarial activity of compounds interfering with *Plasmodium falciparum* phospholipid metabolism: comparison between mono- and bisquaternary ammonium salts. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 505-516.
33. Wengelnik K., Vidal V., Ancelin M. L., Cathiard A.-M., Morgat J.-L., Kocken C. H., Calas M., Herrera S., Thomas A. W., Vial H. J., A class of potent antimalarials and their specific accumulation in infected erythrocytes. *Science* **2002**, *295*, 1311-1314.
34. Cunha-Rodrigues M., Prudêncio M., Mota M. M., Haas W., Antimalarial drugs-host targets (re)visited. *Biotechnol. J.* **2006**, *1*, 321-332.
35. Arav-Boger R., Shapiro T. A., Molecular mechanisms of resistance in antimalarial chemotherapy: the unmet challenge. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *45*, 565-585.
36. Biagini G. A., O'Neill P. M., Bray P. G., Ward S. A., Current drug development portfolio for antimalarial therapies. *Curr. Opin. Pharma.* **2005**, *5*, 473-478.
37. Ramanathan-Girish S., Catz P., Creek M., Wu B., Thomas D., Krogstad D., De D., Mirsalis J., Green C., Pharmacokinetics of the antimalarial drug, AQ-13, in rats and cynomolgus macaques. *Int. J. Toxicol.*, **2004**, *23*, 179-189.
38. Mzayek F., Deng H., Mather F. J., Wasilevich E. C., Liu H., Hadi C. M., Chansolme D. H., Murphy H. A., Melek B. H., Tenaglia A. N., Mushatt D. M., Dreisbach A. W., Lertora J. J. L., Krogstad D. J., Randomized dose-ranging controlled trial of AQ-13, a candidate antimalarial, and chloroquine in healthy volunteers. *PLoS. Clin. Trials* **2007**, *2*, 1-15.
39. Ro D.-K., Paradise E. M., Ouellet M., Fischer K. J., Newman K. L., Ndungu J. M., Ho K., A., Eachus R. A., Ham T. S., Kirby J., Chang M. C. Y., Whifers S. T., Shiba Y., Sarpong R., Keasling J. D., Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* **2006**, *440*, 940-943.
40. Vennerstrom J. L., Arbe-Barnes S., Brun R., Charman S. A., Chiu F. C. K., Chollet J., Dong Y., Dorn A., Hunziker D., Matile H., McIntosh K., Padmanilayam M., Santo Tomas J., Scheurer C., Scoreaux B., Tang Y., Urwyler H., Wittlin S., Charman W. N., Identification of an antimalarial synthetic trioxolane drug development candidate. *Nature* **2004**, *430*, 900-904.
41. Kim K., Weiss L. M., *Toxoplasma gondii*: the model apicomplexan. *Int. J. Parasitol.* **2004**, *34*, 423-432.
42. Köhler S., Delwiche C. F., Denny P. W., Tilney L. G., Webster P., Wilson R. J. M., Palmer J. D., Roos D. S., A plastid of probable green algal origin in apicomplexan parasites. *Science* **1997**, *275*, 1485-1489.
43. Ridley R. G., Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature* **2002**, *415*, 686-693.
44. Kremsner P. G., Krishna S., Antimalarial combinations. *Lancet* **2004**, *364*, 285-294.
45. [http://www.sanofi-aventis.com/press/ppc\\_16017.asp](http://www.sanofi-aventis.com/press/ppc_16017.asp), consultée le 23 Avril 2007.
46. Salom-Roig X. J., Hamzé A., Calas M., Vial H. J., Dual molecules as new antimalarials. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2005**, *8*, 49-62.
47. Montoya J. G., Liesenfeld O., Toxoplasmosis. *Lancet* **2004**, *363*, 1965-1976.
48. Quinn P. J., McCraw B. M., Current status of *Toxoplasma* and toxoplasmosis: a review. *Can. Vet. Jour.* **1972**, *13*, 247-262.
49. Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'AFSSA de décembre 2005 : « Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation », accessible sur internet [www.afssa.fr/ftp/afssa/34487-34488.pdf](http://www.afssa.fr/ftp/afssa/34487-34488.pdf), consulté le 25 avril 2007.
50. Dubey J. P., Lindsay D. S., Speer C. A., Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin. Microbiol. Rev.* **1998**, *11*, 267-299.
51. Ellis J., Sinclair D., Morrison D., Microarrays and stage conversion in *Toxoplasma gondii*. *TRENDS in parasitology* **2004**, *20*, 288-295.
52. McAllister M. M., A decade of discoveries in veterinary protozoology changes our concept of "subclinical" toxoplasmosis. *Vet. Parasitol.* **2005**, *132*, 241-247.
53. Kravetz J. D., Federman D. G., Toxoplasmosis in pregnancy. *Am. J. Med.* **2005**, *118*, 212-216.
54. Rorman E., Zamir C. S., Rilkis I., Ben-David H., Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reprod. Toxicol.* **2006**, *21*, 458-472.
55. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* **2007**, *369*, 115-122.
56. Dantas-Leite L., Urbina J. A., de Souza W., Vommaro R. C., Antiproliferative synergism of azasterols and antifolates against *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2005**, *25*, 130-135.
57. Echeverria P. C., Matrajt M., Harb O. S., Zappia M. P., Costas M. A., Roos D. S., Dubremetz J. F., Angel S. O., *Toxoplasma gondii* Hsp90 is a potential drug target whose expression and subcellular localization are developmentally regulated. *J. Mol. Biol.* **2005**, *350*, 723-734.

58. Sonda S., Hehl A. B., Lipid biology of Apicomplexa: perspectives for new drug targets, particularly for *Toxoplasma gondii*. *TRENDS in Parasitology* **2006**, *22*, 41-47.
59. Coppens I., Contribution of host lipids to *Toxoplasma* pathogenesis. *Cell. Microbiol.* **2006**, *8*, 1-9.
60. Ling Y., Sahota G., Odeh S., Chan J. M. W., Araujo F. G., Moreno S. N. J., Oldfield E., Bisphosphonate inhibitors of *Toxoplasma gondii* growth: in vitro, QSAR, and in vivo investigations. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3130-3140.
61. Ferreira R. A., Oliveira A. B., Ribeiro M. F. B., Tafuri W. L., Vitor R. W. A., *Toxoplasma gondii*: in vitro and in vivo activities of the hydroxynaphtoquinone 2-hydroxy-3-(1'-propen-3-phenyl)-1,4-naphtoquinone alone or combined with sulfadiazine. *Exp. Parasitol.* **2006**, *113*, 125-129.
62. Jones-Brando L., D'Angelo J., Posner G. H., Yolken R., In vitro inhibition of *Toxoplasma gondii* by four new derivatives of artemisinin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 4206-4208.
63. Petersen E., Toxoplasmosis. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **2007**, *12*, 214-223.
64. Bhopale G. M., Development of a vaccine for toxoplasmosis: current status. *Mic. Infect.* **2003**, *5*, 457-462.
65. Döskaya M., Kalantari-Dehaghi M., Walsh C. M., Hiszczynska-Sawicka E., Huw Davies D., Felgner P. L., Larsen L. S. Z., Lathrop R. H., Wesley Hatfield G., Schulz J. R., Gürüz Y., Jurnak F., GRA1 protein vaccine confers better immune response compared to codon-optimized GRA1 DNA vaccine. *Vaccine* **2007**, *25*, 1824-1837.
66. Lourençon E. V., Bernardes E. S., Silva N. M., Mineo J. R., Panunto-Castelo A., Roque-Barreira M.-C., Immunization with MIC1 and MIC4 induces protective immunity against *Toxoplasma gondii*. *Mic. Infect.* **2006**, *8*, 1244-1251.
67. Nielsen H. V., Di Cristina M., Beghetto E., Spadoni A., Petersen E., Gargano N., *Toxoplasma gondii*: DNA vaccination with bradyzoite antigens induces protective immunity in mice against oral infection with parasite cysts. *Exp. Parasitol.* **2006**, *112*, 274-279.
68. Blackshaw R. E., O'Donovan J. T., Harker K. N., Clayton G. W., Stougaard R. N., Reduced herbicide doses in field crops: A review. *Weed Bio. Manag.* **2006**, *6*, 10-17.
69. Holt J. S., Mechanisms and agronomic aspects of herbicide resistance. *Annu. Rev. Plant Mol. Biol.* **1993**, *44*, 203-229.
70. Delaney J., Clarke E., Hughes D., Rice M., Modern agrochemical research: a missed opportunity for drug discovery? *Drug Discovery Today* **2006**, *11*, 839-845.
71. Wakabayashi K., Böger P., Target sites for herbicides: entering the 21st century. *Pest. Manag. Sci.* **2002**, *58*, 1149-1154.
72. Lein W., Börnke F., Reindl A., Ehrardt T., Stitt M., Sonnewald U., Target-based discovery of novel herbicides. *Cur. Opin. Plant Biol.* **2004**, *7*, 219-225.
73. <http://www.omafra.gov.on.ca/french/crops/facts/00-062.htm>, Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales (Ontario), site internet consulté le 7 mai 2007.
74. Wakabayashi K., Böger P., Phytotoxic sites of action for molecular design of modern herbicides (Part 2): amino acid, lipid and cell wall biosynthesis, and other targets for future herbicides. *Weed Biol. Manag.* **2004**, *4*, 59-70.
75. Chipman D. M., Duggleby R. G., Tittmann K., Mechanisms of acetohydroxyacid synthases. *Cur. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 475-481.
76. Omokawa H., Diverse response of plants towards chiral phytotoxic chemicals. In herbicide classes in development, eds. P. Böger, K. Hirai and K. Wabayashi, Springer, p. 291-318, 2002.
77. Abrous O., Benhassaine-Kesri G., Tremolieres A., Mazliak P., Effect of Norflurazon on lipid metabolism in soya seedlings. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 979-985.
78. Steveson T. M., Dubas-Cordery C. M., Rugeiro M., Patel K. M., Luong M., Lasut M., Kamireddy B., Reed E. W., Herbicidal 6-azolylmethyl-2-pyridinecarboxamides. *Abstracts of Papers, 228th ACS National Meeting*, Philadelphia, US, **2004**.
79. Ghosheh H. Z., Constraints in implementing biological weed control: a review. *Weed Biol. Manag.* **2005**, *5*, 83-92.
80. Patzoldt W. L., Hager A. G., McCormick J. S., Tranel P. J., A codon deletion confers resistance to herbicides inhibiting protoporphyrinogen oxidase. *PNAS* **2006**, *103*, 12329-12334.
81. Corbett C.-A. L., Tardif F. J., Detection of resistance to acetolactate synthase inhibitors in weeds with emphasis on DNA-based techniques: a review. *Pest. Manag. Sci.* **2006**, *62*, 584-597.
82. Duke S. O., Dayan F. E., Romagni J. G., Rimando A. M., Natural products as sources of herbicides: current status and future trends. *Weed Research* **2000**, *40*, 99-111.
83. Takikawa H., Synthetic studies on breviones and structurally related natural products. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 1082-1088.
84. Howard M. H., Cenizal T., Gutteridge S., Hanna W. S., Tao Y., Totrov M., Wittenbach V. A., Zheng Y.-J., A novel class of inhibitors of peptide deformylase discovered through High-Throughput Screening and Virtual Ligand Screening. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6669-6672.

85. O'Neal W. B., Kibler E., Westberg D. E., Witschel M., Vantieghe H. R., Synergistically acting herbicidal mixtures. *WO 2004/008849 A2*, **2003** (BASF).
86. Mulwa R. M. S., Mwanza L. M., Biotechnology approaches to developing herbicide tolerance/selectivity in crops. *Afr. J. Biotechnol.* **2006**, *5*, 396-404.
87. Nakajima H., Nagasawa A., Production of plants either transformed with the protoporphyrinogen IX binding subunit of a magnesium chelatase or a ferrochelatase having increased herbicide resistance. *US 6570070 B1*, **2003**.
88. Maréchal E., Miège C., Block M. A., Douce R., Joyard J., The catalytic site of monogalactosyldiacylglycerol synthase from spinach chloroplast envelope membranes. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270(11)*, 5714-5722.
89. Miège C., Maréchal E., Shimojima M., Awai K., Block M. A., Ohta H., Takamiya K.-i., Douce R., Joyard J., Biochemical and topological properties of type A MGDG synthase, a spinach chloroplast envelope enzyme catalyzing the synthesis of both prokaryotic and eukaryotic MGDG. *Eur. J. Biochem.* **1999**, *265*, 990-1001.
90. Botté C., Jeanneau C., Snajdrova L., Bastien O., Imberty A., Breton C., Maréchal E., Molecular modeling and site-directed mutagenesis of plant chloroplast monogalactosyldiacylglycerol synthase reveal critical residues for activity. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280(41)*, 34691-34701.
91. Butler M. S., The role of natural product chemistry in drug discovery. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141-2153.
92. Soga O., Iwamoto H., Date S., Watanabe T., Tanaka K., Hata K., Takuwa A., Nakayama M., Isolation and structure of a new natural cyclohexadienone derivative, wasabidienone A, from potato culture solution of *Phoma wasabiae* YOKOGI. *Chem. Lett.* **1984**, 339-340.
93. Xie C.-F., Qu J.-B., Sun B., Guo H.-F., Lou H.-X., Dumhirone A, an unusual phenylethyl cyclohexadienone from the Chinese liverwort *Dumortiera hirsuta*. *Biochem. Sys. Ecol.* **2007**, *35*, 162-165.
94. Wipf P., Coish D. G., Total synthesis of (±)-nisamycin. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5053-5061.
95. Boger D. L., Turnbull P., Synthesis and evaluation of CC-1065 and duocarmycin analogs incorporating the 1,2,3,4,11,11a-hexahydrocyclopropa[*c*]naphtha[2,1-*b*]azepin-6-one (CNA) alkylation subunit: structural features that govern reactivity and reaction regioselectivity. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5849-5863.
96. Cancer Research Technology Limited, 4-(1-(sulfonyl)-1H-indol-2-yl)-4-(hydroxy)-cyclohexa-2,5-dienone compounds and analogs thereof as therapeutic agents. *WO2004/056361 A1* (08.07.2004)
97. Berry J. M., Bradshaw T. D., Fichtner I., Ren R., Schwalbe C. H., Wells G., Chew E.-H., Stevens M. F. G., Westwell A. D., Quinolins as novel therapeutic agents. 2. 4-(1-Arylsulfonylindol-2-yl)-4-hydroxycyclohexa-2,5-dien-1-ones and related agents as potent and selective antitumor agents. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 639-644.
98. Ahn, B.-Z., Sok S.-E., Michael acceptors as a tool for anticancer drug design. *Curr. Pharm. Des.* **1996**, *2*, 247-262.
99. Buck S. B., Hardouin C., Ichikawa S., Soenen D. R., Gauss C.-M., Hwang Inkyu, Swingle M. R., Bonness K. M., Honkanen R. E., Boger D. L., Fundamental role of the fostriecin unsaturated lactone and implications for selective protein phosphatase inhibition. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15694-15695.
100. Sajid M., McKerrow J. H., Cysteine proteases of parasitic organisms. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2002**, *120*, 1-21.
101. Salim A. A., Su B.-N., Chai H.-B., Riswan S., Kardono L. B. S., Ruskandi A., Farnsworth N. R., Swanson S. M., Kinghorn A. D., Dioxadispiroketal compounds and a potential acyclic precursor from *Amomum aculeatum*. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1849-1853.
102. Falomir E., Alvarez-Bercedo P., Carda M., Marco J. A., Enantioselective synthesis and absolute configurations of aculeatins A and B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8407-8410.
103. Tanaka R., Sakano Y., Nagatsu A., Shibuya M., Ebizuka Y., Goda Y., Synthesis of digalactosyl diacylglycerols and their structure-inhibitory activity on human lanosterol synthase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 159-162.
104. Wong Y.-S., Synthesis of (±)-aculeatins A and B. *Chem Commun.* **2002**, 686-687.
105. Baldwin J. E., Adlington R. M., Sham V. W.-W., Marquez R., Bulger P. G., Biomimetic synthesis of (±)-aculeatin D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2353-2363.
106. Alvarez-Bercedo P., Falomir E., Carda M., Marco J. A., Enantioselective synthesis and absolute configurations of aculeatins A, B, D, and 6-epi-aculeatin D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9641-9649.
107. Chandrasekhar S., Rambabu Ch., Shyamsunder T., Total synthesis of aculeatins A and B via tethered oxamichael approach, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4683-4685.
108. Bode S. E., Wolberg M., Müller M., Stereoselective synthesis of 1,3-diols. *Synthesis* **2006**, 557-588.
109. Chen K.-M., Gunderson K. G., Hardtmann G. E., Prasad K., Repic O., Shapiro M. J., A novel method for the *in situ* generation of alkoxydialkylboranes and their use in the selective preparation of 1,3-*syn* diols. *Chem. Lett.* **1987**, 1923-1926.
110. Evans D. A., Chapman K. T., Carreira E. M., Directed reduction of  $\beta$ -hydroxy ketones employing tetramethylammonium triacetoxylborohydride. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.

111. Mayr S., thèse soutenue en 2002, Phytochemische und pharmakologische Untersuchungen an *Amomum aculeatum* Roxb., accessible à <http://w3.uibk.ac.at/~chem/phytochem/2004/1255/pdf/Mayr.pdf>
112. Mukaiyama T., Explorations into new reaction chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5590-5614.
113. Denmark S. E., Lee W., Investigations on transition-state geometry in the Lewis acid- (Mukaiyama) and fluoride-promoted aldol reactions. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 707-709.
114. Ooi T., Takahashi M., Maruoka K., (2,7-Dimethyl-1,8-biphenylenedioxy)bis(dimethylaluminium) as a bidentate Lewis acid: its reactivity and selectivity in organic synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11301-11308.
115. Mukaiyama T., Kobayashi S., Murakami M., Trityl perchlorate as an efficient catalyst in the aldol-type reaction. *Chem. Lett.* **1984**, 1759-1762.
116. Pedro L., Le Roux C., Laporterie A., Dubac J., BiCl<sub>3</sub>-catalyzed Mukaiyama-aldol and carbonyl-ene reactions. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *521*, 397-399.
117. Giuseppone N., Courtaux Y., Collin J., Tandem Mukaiyama Michal-aldol reactions catalyzed by samarium diiodide. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7845-7848.
118. Loh T.-P., Pei J., Koh K. S.-V., Cao G.-Q., Li X.-R., Indium-trichloride catalyzed Mukaiyama-aldol reaction in water: solubility, aggregation and internal pressure effect. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3465-3468.
119. Uotsu K., Sasai H., Shibasaki M., Preparation of a new asymmetric lanthanoid complex catalyst for the Mukaiyama aldol reaction. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 71-74.
120. Hong Y., Norris D. J., Collins S., Catalysis of the Mukaiyama aldol reaction using cationic zirconocen complexes. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3591-3594.
121. Phukan P., Mukaiyama aldol reactions of silyl enolates catalyzed by iodine. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1065-1070.
122. Ishihara K., Hiraiwa Y., Yamamoto H., Crucial role of the ligand of silyl Lewis acid in the Mukaiyama aldol reaction. *Chem commun.* **2002**, 1564-1565.
123. Cozzi P. G., Floriani C., Mechanism of the Mukaiyama aldol reaction: the first solid-state characterization of a trichlorotitanium aldolate. *Organometallics* **1994**, *13*, 2131-2134.
124. Mikami K., Matsukawa S., Enantioselective and diastereoselective catalysis of the Mukaiyama aldol reaction: ene mechanism in titanium-catalyzed aldol reactions of silyl enol ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039-7040.
125. Ellis W. W., Bosnich B., Homogeneous catalysis. Mechanisms of the catalysed Mukaiyama cross-aldol reaction. *Chem. Commun.* **1998**, 193-194.
126. Denmark S., Henke B. R., Investigations on transition-state geometry in the aldol condensation. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2177-2194.
127. Hiraiwa Y., Ishihara K., Yamamoto H., Crucial role of the conjugate base for silyl Lewis acid induced Mukaiyama aldol reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1837-1844.
128. Yu L., Chen D., Li J., Wang P. G., Preparation, characterization, and synthetic uses of lanthanide(III) catalysts supported on ion exchange resins. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3575-3581.
129. Ishitani H., Iwamoto M., Selective aldol reactions of acetals on mesoporous silica catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 299-301.
130. Itsuno S., Arima S., Haraguchi N., Asymmetric Mukaiyama aldol reaction of silyl enol ethers with aldehydes using a polymer-supported chiral Lewis acid catalyst. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12074-12080.
131. Manabe K., Kobayashi S., Remarkable enhancement of reactivity by Brønsted acids in aldol reactions mediated by Lewis acid-surfactant-combined catalysts in water. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3773-3776.
132. Kobayashi S., Nagayama S., Busujima T., Catalytic asymmetric Mukaiyama aldol reactions in aqueous media. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8739-8746.
133. Mori Y., Manabe K., Kobayashi S., Catalytic use of a boron source for boron enolate mediated stereoselective aldol reactions in water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2815-2818.
134. Tian H.-Y., Chen Y.-J., Wang D., Zeng C.-C., Li C.-J., Calix[6]arene derivatives bearing sulfonate and alkyl groups as surfactants in Sc(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed Mukaiyama aldol reactions in water. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2529-2532.
135. Tian H.-Y., Chen Y.-J., Wang D., Bu Y.-P., Li C.-J., The effects of aromatic and aliphatic anionic surfactants on Sc(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed Mukaiyama aldol reaction in water. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1803-1805.
136. Tian H.-Y., Li H.-J., Chen Y.-J., Wang D., Li C.-J., Development of highly effective encapsulating surfactants for Mukaiyama aldol reactions in water. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2002**, *41*, 4523-4527.
137. Chen S.-L., Ji S.-J., Loh T.-P., Mukaiyama aldol reaction using ketene silyl acetals with carbonyl compounds in ionic liquids. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 375-377.
138. Ollevier T., Desyroy V., Debailleul B., Vaur S., Bismuth triflate catalyzed Mukaiyama aldol reaction in an ionic liquid. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4971-4973.

139. Mikami K., Mikami Y., Matsuzawa H., Matsumoto Y., Nishikido J., Yamamoto F., Nakajima H., Lanthanide catalysts with tris(perfluorooctanesulfonyl)methide and bis(perfluorooctanesulfonyl)amide ponytails: recyclable Lewis acid catalysts in fluorous phases or as solids. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4015-4021.
140. Mikami K., Yamanaka M., Islam Md. N., Kudo K., Seino N., Shinoda M., Dramatic increase in the rate of the Mukaiyama aldol reaction by 'fluorous nano flow' system in the lowest concentration of a fluorous catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7545-7548.
141. Mikami K., Matsukawa S., Kayaki Y., Ikariya T., Asymmetric Mukaiyama aldol reaction of a ketene silyl acetal of thioester catalyzed by a binaphthol-titanium complex in supercritical fluoroform. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1931-1934.
142. Acocella M. R., Massa A., Palombi L., Villano R., Scettri A., Solvent-free Mukaiyama aldol reaction of *O*-silyl dienolates catalyzed by benzoic acid. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6141-6144.
143. Downey C. W., Johnson M. W., A tandem enol silane formation-Mukaiyama aldol reaction mediated by TMSOTf. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3559-3562.
144. Ooi T., Tayama E., Takahashi M., Maruoka K., Bidentate organoaluminum Lewis acid for selective activation of carbonyl over acetal functionality: chemoselective functionalization. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7403-7406.
145. Shirakawa S., Maruoka K., A highly chemoselective Mukaiyama aldol reaction of saturated aldehyde over unsaturated aldehyde with enol tris(2,6-diphenylbenzyl)silyl ether. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1469-1472.
146. Evans D. A., Murry J. A., Kozlowski M. C.,  $C_2$ -symmetric copper(II) complexes as chiral Lewis acids. Catalytic enantioselective aldol additions of silylketene acetals to (benzyloxy)acetaldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814-5815.
147. Orlandi S., Mandoli A., Pini D., Salvadori P., An insoluble polymer-bound bis-oxazoline copper(II) complex: a highly efficient heterogeneous catalyst for the enantioselective Mukaiyama aldol reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2519-2521.
148. Desimoni G., Faita G., Piccinini F., Toscanini M., Enantioselective Mukaiyama-aldol reaction of pyruvates and 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethene catalyzed by lanthanide/Pybox complexes. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5228-5230.
149. Alcaide B., Almendros P., The direct catalytic asymmetric aldol reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595-1601.
150. Palomo C., Oiarbide M., Garcia J. M., The aldol addition reaction: an old transformation at constant rebirth. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36-44.
151. Shibasaki M., Kanai M., Funabashi K., Recent progress in asymmetric two-center catalysis. *Chem. Comm.* **2002**, 1989-1999.
152. Machajewski T. D., Wong C.-H., The catalytic asymmetric aldol reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352-1374.
153. Saito S., Yamamoto H., Design of acid-base catalysis for the asymmetric direct aldol reaction. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570-579.
154. Yamada Y. M. A., Yoshikawa N., Sasai H., Shibasaki M., Direct catalytic asymmetric aldol reactions of aldehydes with unmodified ketones. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871-1873.
155. Cram D. J., Abd Elhafez F. A., Studies in stereochemistry. X. The rule of "steric control of asymmetric induction" in the syntheses of acyclic systems. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5828-5835.
156. Karabatsos G. J., Asymmetric induction. A model for additions to carbonyls directly bonded to asymmetric carbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367-1371.
157. Cherest M., Felkin H., Prudent N., Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of the lithium aluminium hydride reduction of some simple open-chain ketones. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204.
158. Anh N. T., Eisenstein O., Theoretical interpretation of 1,2 asymmetric induction. The importance of antiperiplanarity. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61-70.
159. Lodge E. P., Heathcock C. H., Steric effects, as well as  $\sigma^*$ -orbital energies, are important in diastereoface differentiation in additions to chiral aldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353-3361.
160. Wu Y.-D., Houk K. N., Electronic and conformational effects on  $\pi$ -facial stereoselectivity in nucleophilic additions of carbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908-910.
161. Mahrwald R., Diastereoselection in Lewis-acid-mediated aldol additions. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120.
162. Kiyooka S.-I., Shiinoki M., Nakata K., Goto F., A straightforward strategy toward the construction of polypropionate frameworks, based on a sequence of diastereoselective Lewis acid-mediated aldol reaction and diastereoselective radical debromination reaction. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5377-5380.
163. Evans D. A., Glorius F., Burch J. D., Complex aldol reactions for the construction of dense polyol stereoarrays: synthesis of the  $C_{33}$ - $C_{36}$  region of aflataxin A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3331-3333.

164. Evans D. A., Duffy J. L., Dart M. J., 1,3-Asymmetric induction in the aldol addition reactions of methyl ketone enolates and enolsilanes to  $\beta$ -substituted aldehydes. A model for chirality transfer. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537-8540.
165. Evans D. A., Dart M. J., Duffy J. L., Yang M. G., A stereochemical model for merged 1,2- and 1,3-asymmetric induction in diastereoselective Mukaiyama aldol addition reactions and related processes. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343.
166. Reetz M. T., Jung A., 1,3-Asymmetric induction in addition reactions of chiral  $\beta$ -alkoxy aldehydes: efficient chelation control via Lewis acidic titanium reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833-4835.
167. Ball M., Baron A., Bradshaw B., Omori H., MacCormick S., Thomas E. J., A stereoselective synthesis of the C(1)–C(16) fragment of the bryostatins. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8737-8740.
168. Wender P. A., Koehler M. F., Sendzik M., A new synthetic approach to the C ring of known as well as novel bryostatin analogues. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4549-4552.
169. Yokokawa F., Asano T., Shioiri T., Total synthesis of the antiviral marine natural product (–)-hennoxazole A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4169-4172.
170. Yokokawa F., Asano T., Shioiri T., Total synthesis of (–)-hennoxazole A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6311-6327.
171. Paterson I., Coster M. J., Chen D. Y.-K., Oballa R. M., Wallace D. J., Norcross R. D., The stereocontrolled total synthesis of althoyrtin A/spongistatin 1: the AB-spiroacetal segment. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2399-2409.
172. Jiang B., Chen Z., Stereoselective synthesis of kurzilactone and determination of its absolute configuration. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2835-2843.
173. Paterson I., Gibson K. R., Oballa R. M., Remote, 1,5-*anti* stereoiduction in the boron-mediated aldol reactions of  $\beta$ -oxygenated methyl ketones. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585-8588.
174. Evans D. A., Coleman P. J., Côté B., 1,5-Asymmetric induction in methyl ketone aldol addition reactions. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788-789.
175. Evans D. A., Côté B., Coleman P. J., Connell B. T., 1,5-Asymmetric induction in boron-mediated  $\beta$ -alkoxy methyl ketone aldol addition reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10893-10898.
176. Paterson I., Collett L. A., Remote 1,5-stereoiduction in boron aldol reactions of methyl ketones: application to the convergent assembly of the 1,3-polyol sequence of (+)-roxaticin. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1187-1191.
177. Evans D. A., Connell B. T., Synthesis of the antifungal macrolide antibiotic (+)-roxaticin. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899-10905.
178. Evans D. A., Yang M. G., Dart M. J., Duffy J. L., Kim A. S., Double stereodifferentiating Lewis acid-promoted (Mukaiyama) aldol bond constructions. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9598-9599.
179. Keck G. E., Knutson C. E., Wiles S. A., Total synthesis of the immunosuppressant (–)-pironetin (PA48153C). *Org. Lett.* **2001**, *3*, 707-710.
180. Evans D. A., Cee V. J., Siska S. J., Asymmetric induction in methyl ketone aldol additions to  $\alpha$ -alkoxy and  $\alpha,\beta$ -bisalkoxy aldehydes: a model for acyclic stereocontrol. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433-9441.
181. Evans D. A., Trotter B. W., Coleman P. J., Côté B., Dias L. C., Rajapakse H. A., Tyler A. N., Enantioselective total synthesis of althoyrtin C (spongistatin 2). *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671-8726.
182. Evans D. A., Fitch D. M., Asymmetric synthesis of phorboxazole B - Part II: synthesis of the C<sub>1</sub>–C<sub>19</sub> subunit and fragment assembly. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2536-2540.
183. Evans D. A., Fitch D. M., Smith T. E., Cee V. J., Application of complex aldol reactions to the total synthesis of phorboxazole B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033-10046.
184. Li D.-R., Zhang D.-H., Sun C.-Y., Zhang J.-W., Yang L., Chen J., Liu B., Su C., Zhou W.-S., Lin G.-Q., Total synthesis of phorboxazole B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1185-1204.
185. Nokami J., Ohga M., Nakamoto H., Matsubara T., Hussain I., Kataoka K., The first and highly enantioselective crotylation of aldehydes via an allyl-transfer reaction from a chiral crotyl-donor. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9168-9169.
186. Wiseman J. M., McDonald F. E., Liotta D. C., 1-deoxy-5-hydroxysphingolipids as new anticancer principles: an efficient procedure for stereoselective syntheses of 2-amino-3,5-diols. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3155-3157.
187. Frigerio M., Santagostino M., Sputore S., A user-friendly entry to 2-iodoxybenzoic acid (IBX). *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
188. Zhao M., King A. O., Larsen R. D., Verhoeven T. R., Reider P. J., A convenient and economical method for the preparation of DIP-chloride<sup>TM</sup> and its application in the asymmetric reduction of aralkyl ketones. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2641-2644.
189. Denmark S. E., Chen C.-T., Triarylcarbenium ions as catalysts in the Mukaiyama aldol addition: a mechanistic investigation. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4327-4330.
190. Chen C.-T., Chao S.-D., Yen K.-C., Chen C.-H., Chou I.-C., Hon S.-W., Chiral triarylcarbenium ions in asymmetric Mukaiyama aldol additions. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11341-11342.



191. Kobayashi S., Murakami M., Mukaiyama T., Trityl salts as efficient catalysts in the aldol reaction. *Chem. Lett.* **1985**, 1535-1538.
192. Mukaiyama T., Kobayashi S., Murakami M., An efficient method for the preparation of *threo* cross-aldols from silyl enol ethers and aldehydes using trityl perchlorate as a catalyst. *Chem. Lett.* **1985**, 447-450.
193. Mukaiyama T., Kobayashi S., Tamura M., Sagawa Y., An efficient and extremely mild catalyst system, combined use of trityl chloride and tin(II) chloride, in the aldol and Michael reactions. *Chem. Lett.* **1987**, 491-494.
194. Meulemans T. M., Stork G. A., Jansen B. J. M., de Groot A., Enantioselective synthesis of highly functionalised cyclohexanones starting from *R*-(-)-Carvone. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6565-6568.
195. Yokozawa T., Niimi L., Takenoya K., Simultaneous construction of polymer backbone and side chains by three-component polycondensation. Synthesis of polyethers with keto side chains from dialdehydes, alkylene bis(trimethylsilyl) ethers, and silyl enol ethers. *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, 199, 2453-2463.
196. Kobayashi S., Mukaiyama T., A highly stereoselective synthesis of  $\gamma$ -acyl- $\delta$ -lactones by the trityl perchlorate catalyzed tandem Michael-aldol reaction. *Chem. Lett.* **1986**, 1805-1808.
197. Kobayashi S., Mukaiyama T., Trityl perchlorate catalyzed tandem Michael-aldol reaction. A facile method for the stereoselective syntheses of  $\gamma$ -acyl substituted  $\delta$ -hydroxy ketone derivatives. *Chem. Lett.* **1986**, 221-224.
198. Takao K.-i., Tsujita T., Hara H., Tadano K.-i., Asymmetric total syntheses of (+)-cheimonophyllon E and (+)-cheimonophyllal. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6690-6698.
199. Denmark S. E., Wynn T., Beutner G. L., Lewis base activation of Lewis acid. Addition of silyl ketene acetals to aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13405-13407.
200. Kobayashi S., Nagayama S., Busujima T., Lewis acid catalysts stable in water. Correlation between catalytic activity in water and hydrolysis constants and exchange rate constants for substitution of inner-sphere water ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8287-8288.
201. Mikami K., Terada M., Nakai T., Catalytic asymmetric glyoxylate-ene reaction: a practical access to  $\alpha$ -hydroxy esters in high enantiomeric purities. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3949-3954.
202. Beutelman H. P., Xie L., Saunders Jr. W. H., Deuterium isotope effects and the mechanism of kinetic enolate formation. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1703-1709.
203. Heathcook C. H., Davidsen S. K., Hug K. T., Flippin L. A., Acyclic stereoselection. 36. Simple diastereoselection in the Lewis acid mediated reactions of enol silanes with aldehydes. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3027-3037.
204. Chandler C. L., Phillips A. J., A total synthesis of ( $\pm$ )-*trans*-kumausyne. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3493-3495.
205. Crimmins M. T., Long A., Enantioselective synthesis of apoptolidin sugars. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4157-4160.
206. Rychnovsky S. D., Rogers B., Yang G., Analysis of two  $^{13}\text{C}$  NMR correlations for determining the stereochemistry of 1,3-diol acetonides. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511-3515.
207. Hata K., Hamamoto H., Shiozaki Y., Kita Y., A new synthesis of dienone of hypervalent iodine(III) reagent and heteropoly acid. *Chem. Commun.* **2005**, 2465-2467.
208. Doherty D. G., The hydrolysis of carbon-carbon bonds by  $\alpha$ -chymotrypsin. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4887-4892.
209. Backhaus D., Formal total syntheses of *Myxothiazols* by three different approaches starting from benzyloxyacetaldehyde. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2087-2090.
210. De Rosa M., Acocella M. R., Villano R., Soriente A., Scettri A., A convenient catalytic procedure for the highly enantioselective aldol condensation of *O*-silyldienolates. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2499-2502.
211. Moreau X., Campagne J.-M., A straightforward enantiospecific synthesis of *N*-(*Z*)-galantinic butyl ester. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4467-4469.
212. Clemens R. J., Hyatt J. A., Acetoacetylation with 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one: a convenient alternative to diketene. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2431-2435.
213. Defosseux M., Blanchard N., Meyer C., Cossy J., Total synthesis of zincophorin and its methyl ester. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4626-4647.
214. Miller R. B., Al-Hassan M. I., A highly stereoselective synthesis of 1-halo-1-(trimethylsilyl)-2,2-dialkyl olefins. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 725-726.
215. Wilson S. R., Price M. F., The ester enolate Carroll rearrangement. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 722-725.
216. Arnold R. T., Kulenovic S. T., Competitive [1,3]- and [3,3]-sigmatropic rearrangements. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 891-894.
217. Burger E. C., Tunge J. A., Ruthenium-catalyzed decarboxylative allylation of nonstabilized ketone enolates. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2603-2605.
218. Sato M., Sunami S., Sugita Y., Kaneko C., An efficient asymmetric aldol reaction of 4-tri-methylsiloxy-6-methylene-1,3-dioxines by chiral binaphthol-titanium complex catalysis. *Heterocycles* **1995**, 41, 1435-1444.

219. Denmark S. E., Heemstra J. R., Beutner G. L., Catalytic, enantioselective, vinylogous aldol reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682-4689.
220. Ochiai M., Miyamoto K., Yokota Y., Suefuji T., Shiro M., Synthesis, characterization, and reaction of crown ether complexes of aqua(hydroxy)(aryl)iodonium salts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 75-78.
221. McKillop A., McLaren L., Taylor R. J. K., A simple and efficient procedure for the preparation of p-quinols by hypervalent iodine oxidation of phenols and phenol tripropylsilyl ethers. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1994**, 2047-2048.
222. Caballero E., Alonso D., Pelaez R., Alvarez C., Puebla P., Sanz F., Medarde M., Tome F., Diels-Alder reactivity of 4-aryl-1-phthalimido-2-siloxy-1,3-butadienes. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6871-6878.
223. Cacchi S., Misiti D., Palladium-catalyzed conjugate addition type reaction of (2-hydroxyaryl)mercury chlorides with  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones in a two-phase system. A new synthesis of 2-chromanols and 2-chromenes. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2995-2999.
224. Desjardins R. E., Canfield C. J., Haynes J. D., Chulay J. D., Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semiautomated microdilution technique. *Antimicrob. Agents Chemoth.* **1979**, *16*, 710-718.
225. Tamura Y., Yakura T., Haruta J., Kita Y., Hypervalent iodine oxidation of *p*-alkoxyphenols and related compounds: a general route to *p*-benzoquinone monoacetals and spiro lactones. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927-3930.
226. O'Donnell M. J., Bennett W. D., Wu S., The stereoselective synthesis of  $\alpha$ -amino acids by phase-transfer catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355.
227. Lygo B., Wainwright P. G., A new class of asymmetric phase-transfer catalysts derived from *Cinchona* alkaloids – Application in the enantioselective synthesis of  $\alpha$ -amino acids. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595-8598.
228. Corey E. J., Xu F., Noe M. C., A rational approach to catalytic enantioselective enolate alkylation using a structurally rigidified and defined chiral quaternary ammonium salt under phase transfer conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415.
229. Douglas C. J., Overman L. E., Catalytic asymmetric synthesis of all-carbon quaternary stereocenters. *PNAS* **2004**, *101*, 5363-5367.
230. Zhang L., Tang G., Yin D., Tang X., Wang Y., Enantioselective synthesis of no-carrier-added (NCA) 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-DOPA. *Appl. Rad. Isotopes* **2002**, *57*, 145-151.
231. Haiza M. A., Sanyal A., Snyder J. K., *O*-Nitromandelic acid: a chiral solvating agent for the NMR determination of chiral diamine enantiomeric purity. *Chirality* **1997**, *9*, 556-562.
232. Chaomin L., Danishefsky S. J., Studies directed toward the synthesis of the guanidine alkaloid, spiroleucettadine: some observations at the level of structure. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 385-387.
233. Chang J. J., Chan B., Ciufolini M. A., Synthetic studies toward spiroleucettadine. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3599-3601.
234. Aberle N., Ovenden S. P. B., Lessene G., Watson K. G., Smith B. J., Spiroleucettadine: synthetic studies and investigations towards structural revision. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2199-2203.
235. Braun N., Ciufolini M. A., Peters K., Peters E.-M., Synthesis of spiro lactams from tyrosine amides and related substances. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4667-4670.
236. Erard A., thèse soutenue en 2003: Nouvelles approches dans la synthèse d'analogues de la céphalotaxine.
237. Bonjop J., Diaba F., Synthesis of immunosuppressant FR901483 and biogenetically related TAN1251 alkaloids. *Studies Nat. Prod. Chem.* **2005**, *32*, 3-60.
238. Mizutami H., Takayama J., Honda T., Enantiospecific total synthesis of TAN1251C and TAN1251D. *Synlett* **2005**, *2*, 328-330.
239. Wardrop D. J., Basak A., *N*-Methoxy-*N*-acylnitrenium ions: application to the formal synthesis of (–)-TAN1251A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1053-1056.
240. Nagumo S., Nishida A., Yamazaki C., Murashige K., Kawahara N., Total synthesis of (±)-TAN1251A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4493-4496.
241. Kawahara T., Nishida T., Murashige K., Preparation of dioxaspirodecanes as intermediates for TAN-1251 alkaloids. *JP06184135*, **1994**.
242. Kawahara T., Nishida A., Nagumo S., Yamazaki C., Preparation of 2'-(phenylethenyl)spiro[cyclohexane-1,7'-[1,4]diazabicyclo[3.2.1]octan]4-one and their intermediates for muscarinic receptor antagonists. *JP11147887*, **1999**.
243. Snider B. B., Lin H., Biomimetic total syntheses of (–)-TAN1251A, (+)-TAN1251B, (+)-TAN1251C, and (+)-TAN1251D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 643-646.
244. Ousmer M., Braun N. A., Bavoux C., Perrin M., Ciufolini M., Total synthesis of tricyclic azaspirane derivatives of tyrosine: FR901483 and TAN1251C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7534-7538.
245. Vorbrüggen H., Krolkiewicz K., A simple synthesis of  $\Delta^2$ -oxazines,  $\Delta^2$ -thiazolines and 2-substituted benzoxazoles. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9353-9372.

246. Belokon Y. N., Green B., Ikonnikov N. S., North M., Parsons T., Tararov V. I., Optimized catalysts for the asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes and ketones. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 771-779.
247. Hara H., Inoue, T., Nakamura H., Endoh M., Hoshino O. A novel feature in phenyliodine diacetate oxidation. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6491-6494.
248. Patil V. J., A simple access to trichloroacetimidates. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1481-1484.
249. Davidson D., Bernhard S. A., The structure of Meldrum's supposed  $\beta$ -lactonic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3426-3428.
250. Cleary P. A., Woerpel K. A., Metal-catalyzed rearrangement of homoallylic ethers to silylmethyl allylic silanes in the presence of a di-*tert*-butylsilylene source. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5531-5533.
251. Wataru K., Toshiyuki K., Tohru F., Stereocontrolled total synthesis of (-)-ephedradine (orantine). *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8112-8113.
252. Brun K. A., Linden A., Heimgartner H., New optically active 2*H*-azirin-3-amines as synthons for enantiomerically pure 2,2-disubstituted glycines: synthesis of synthons for Tyr(2Me) and Dopa(2Me), and their incorporation into dipeptides. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3422-3443.
253. Fettes A., Carreira E. M., Leucascandrolide A: synthesis and related studies. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9274-9283.
254. Sun K. M., Dawe R. D., Synthesis and anomerization of C-glycosyl compounds related to some heterocyclic natural products. *Carbohydrate Research* **1987**, *171*, 35-47.
255. Bennett C. J., Caldwell S. T., McPhail D. B., Morrice P. C., Duthie G. G., Hartley R. C., Potential therapeutic antioxidants that combine the radical scavenging ability of myricetin and the lipophilic chain of vitamin E to effectively inhibit microsomal lipid peroxidation. *Bioorg. & Med. Chem.* **2004**, *12*, 2079-2098.
256. Hudson R. F., Chopard P. A., The preparation of chloromethyl vinyl ketones. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2446-2447.
257. Boeckman R. K., Zhang J., Roeder M. R., Synthetic and mechanistic studies of the retro-Claisen rearrangement 4. An application to the total synthesis of (+)-laurenynes. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3891-3894.

# Valorisation des travaux de thèse

## Communications orales

1. Synthèse concise et énantiosélective des aculéatines naturelles.  
Rcom4 (4<sup>ème</sup> rencontre de Chimie organique de Marseille) - 2006

## Posters

1. Syntheses of bioactive and natural products possessing a spirocyclohexadienone skeleton.  
X<sup>ème</sup> Symposium de l'ICSN (Gif/Yvette) - 2005
2. Approche vers une synthèse concise de la (-)-spiroleucettadine.  
Journée SFC - Section Rhône-Alpes (Chambéry) - 2005
3. Enantioselective synthesis of aculeatins and analogues.  
Journée SFC - Section Rhône-Alpes (Villeurbanne) - 2006

## Publications et brevets

1. Peuchmaur M., Wong Y.-S., Diastereodivergent strategies for the synthesis of homochiral aculeatins. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5374-5379.
2. Peuchmaur M., Wong Y.-S., Studies towards the synthesis of aculéatine C. *Synlett* **2007**, sous presse.
3. Wong Y.-S., Peuchmaur M., Botté C., Saïdani N., Maréchal E., Vial H., Nouveaux composés polyspiranniques, leur application dans le domaine du paludisme et de la toxoplasme et leur procédé de préparation (demande de brevet FR 07 06929).

## SYNTHESE DE COMPOSES POLYSPIRANNIQUES PAR OXYDATION PHENOLIQUE - SYNTHESE TOTALE DES ACULEATINES ET D'ANALOGUES ANTIPALUDIQUES

**Mots clefs :** Oxydation phénolique, Spiroannélation, Aldolisation, Induction 1,3-*anti/syn*, Paludisme, Toxoplasmosse, Herbicides.

### **Résumé :**

Les aculéatines sont des molécules naturelles, biologiquement actives, isolées de *Amomum aculeatum*, une plante utilisée en médecine traditionnelle (Papouasie Nouvelle Guinée) pour le traitement des fièvres et du paludisme. L'approche synthétique développée dans le cadre de la synthèse totale énantiosélective de ces molécules utilise comme réaction clef une étape d'oxydation phénolique associée à une spiroannélation. L'étude de la réaction d'aldolisation diastéréosélective intervenant dans cette approche nous a permis d'étendre le champ d'application des inductions 1,3-*anti* (PMB) aux substrats non encombrés, mais également de mettre en évidence une induction 1,3 de type *syn* (Tr), rarement décrite dans la littérature.

A l'issue de la mise au point de cette synthèse deux thématiques ont été développées.

Un premier axe de recherche a visé l'étude de l'étape d'oxydation phénolique et, plus particulièrement, l'étude du piégeage du cation phénoxonium par différents hétéroatomes hybridés  $sp^2$  : l'oxygène d'une fonction cétone dans le cas des aculéatines, l'oxygène d'une fonction lactame lors d'une tentative de synthèse de la spiroleucettadine, ou encore l'azote d'une oxazoline au travers d'une approche synthétique d'un analogue des TAN.

D'un point de vue biologique, la synthèse d'analogues des aculéatines a rendu possible l'évaluation des paramètres importants intervenant dans trois activités biologiques (antipaludique, antitoxoplasmique, herbicide) possédant comme cible commune les plastes. Certaines caractéristiques structurales ont pu être dégagées des études de relations structure-activité. De même, deux molécules actives sur *P. falciparum* ( $IC_{50}$  de 80 et 90 nM) sont en cours d'étude in vivo.

---

## SYNTHESIS OF POLYSPIRO COMPOUNDS BY PHENOLIC OXIDATION - TOTAL SYNTHESIS OF ACULEATINS AND ANTIMALARIAL ANALOGUES

**Keywords:** Phenolic oxidation, Spiroannulation, 1,3-*anti/syn* induction, Malaria, Toxoplasmosis, Herbicide.

### **Abstract:**

The aculeatins are natural and biologically active products isolated from *Amomum aculeatum*, a plant used in folk medicine of Papua New Guinea to treat fever and malaria. The synthetical approach developed for the total enantioselective synthesis of aculeatins exploits a phenolic oxidation linked to a spiroannulation as key reactions. While studying diastereoselective aldol reaction for the synthesis of aculeatins, the field of application of 1,3-*anti* induction (PMB) was enlarged to sterically non hindered substrates. In addition, we developed a 1,3-*syn* induction (Tr), reaction rarely described in the literature.

Once the synthesis achieved, two topics were developed.

The first research thematic aimed at the study of the phenolic oxidation, and particularly, the study of the trapping of the phenoxonium cation by different  $sp^2$  heteroatoms: the oxygen atom of a ketone for the aculeatins, the oxygen atom of a lactam for the attempted synthesis of spiroleucettadine and the nitrogen atom of an oxazoline for a synthetical approach to the synthesis of TAN analogues.

On the biological aspect, the synthesis of aculeatins analogues allowed the evaluation of important parameters related with three biological activities (antimalarial, antitoxoplasmic, herbicide) having in common the plastids. The study of structure-activity relationships pointed out some structural characteristics for the optimization of biological properties. At the same time, in vivo studies of two biologically active molecules ( $IC_{50}$  = 80 and 90 nM) are ongoing.